



* B R 1 1 2 0 1 9 0 2 5 7 8 2 B 1 *

República Federativa do Brasil

Ministério do Desenvolvimento, Indústria,
Comércio e Serviços

Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112019025782-9 B1

(22) Data do Depósito: 07/06/2018

(45) Data de Concessão: 21/05/2024

(54) Título: DERIVADOS ESTEROIDES TERAPEUTICAMENTE ATIVOS, SEUS USOS E SEU MÉTODO DE PREPARAÇÃO, E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(51) Int.Cl.: C07J 41/00; C07J 43/00; A61K 31/58; A61K 31/566; A61P 5/32.

(30) Prioridade Unionista: 08/06/2017 FI 20175530.

(73) Titular(es): FORENDO PHARMA LTD..

(72) Inventor(es): LEENA HIRVELÄ; MARJO HAKOLA; TERO LINNANEN; PASI KOSKIMIES; CAMILLA STJERNSCHANTZ.

(86) Pedido PCT: PCT FI2018050427 de 07/06/2018

(87) Publicação PCT: WO 2018/224736 de 13/12/2018

(85) Data do Início da Fase Nacional: 05/12/2019

(57) Resumo: A presente invenção refere-se a compostos de fórmula (I) e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos em que R1 a R4 são como definidos nas reivindicações. A invenção ainda se refere ao seu uso como inibidores da 17 β -HSD1 e no tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios dependentes do hormônio esteroide, tais como doenças ou distúrbios dependentes do hormônio esteroide que requerem a inibição da enzima 17 β -HSD1 e/ou que requerem a redução da concentração endógena de estradiol. A presente invenção também se refere à preparação dos compostos acima mencionados e a composições farmacêuticas compreendendo como um ingrediente (s) ativo(s) um ou mais dos compostos acima mencionados ou sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para
**"DERIVADOS ESTEROIDES TERAPEUTICAMENTE ATIVOS, SEUS
USOS E SEU MÉTODO DE PREPARAÇÃO, E COMPOSIÇÃO
FARMACÊUTICA".**

CAMPO DE INVENÇÃO

[001] A presente invenção se refere a novos derivados de C-15 esteroides, a seus sais farmacologicamente aceitáveis, e seu uso em terapia. A invenção se refere ainda a composições farmacêuticas compreendendo estes compostos como ingredientes ativos e a métodos para a sua preparação.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[002] As 17 β -hidroxiesteroides desidrogenases (17 β -HSDs), também conhecidas como 17-cetosteroides redutases (17-KSR) são enzimas de álcool oxirredutase dependentes de NAD (H)- e/ou NADP(H), que catalisam a última e a principal etapa na formação de todos os estrogênios e andrógenos. Mais especificamente, as 17 β -HSDs catalisam a desidrogenação (oxidação) de 17-hidroxiesteroides nos 17-cetosteroides correspondentes ou a hidrogenação (redução) de 17-cetosteroides inativos nos 17-hidroxiesteroides ativos correspondentes.

[003] Tanto estrogênios e andrógenos têm maior afinidade por seus receptores na forma 17 β -hidróxi, os 17 β -HSD/KSRs regulam a atividade biológica dos hormônios sexuais. Atualmente, 15 membros humanos de 17 β -HSDs foram descritos (tipo 1 - 15). Diferentes tipos de 17 β -HSD/KSRs diferem em suas especificidades de substrato e cofator. As atividades de 17KSR convertem precursores de baixa atividade em formas mais potentes, enquanto as atividades de 17 β -HSD diminuem a potência de estrogênios e andrógenos e, conseqüentemente, podem proteger os tecidos da ação hormonal excessiva.

[004] Cada tipo de 17 β -HSD tem uma afinidade de substrato

seletiva e uma distribuição de tecido distintiva, embora em alguns casos sobreposta.

[005] A 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 1 (17 β -HSD1) é mais abundantemente expressa nas células da granulosa ovariana dos folículos em desenvolvimento nos ovários e na placenta humana, sendo ambos tecidos biossintéticos de estrogênio. Além disso, a 17 β -HSD1 é expressa nos tecidos alvo do estrogênio, incluindo mama, endométrio e osso. A 17 β -HSD1 humana é específica para substratos estrogênicos e catalisa *in vivo* a redução de estrona em estradiol.

[006] Por outro lado, a 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 2 (17 β -HSD2) converte estradiol, testosterona e 5 α -dihidrotestosterona nas formas menos ativas estrona, androstenodiona e 5 α -androstano-diona, respectivamente. Devido à sua ampla e abundante expressão em número de vários tecidos alvo de estrogênio e andrógeno, tal como útero, placenta, fígado e trato gastrointestinal e urinário, foi sugerido que a enzima tipo 2 proteja os tecidos contra ações excessivas de esteroides.

[007] O estradiol (E2) é cerca de 10 vezes mais potente que o estrona (E1) e cerca de 80 vezes mais potente que o estratriol (E3) em seu efeito estrogênico. Ao contrário de alguns outros estrogênios, o estradiol se liga bem aos receptores de estrogênio ER α e ER β e, portanto, regula a expressão de uma variedade de genes.

[008] Embora ambas 17 β -HSD1 e o 17 β -HSD2 estejam presentes em humanos saudáveis na pré-menopausa, uma relação aumentada de 17 β -HSD1 para 17 β -HSD2 nos tumores de pacientes na pós-menopausa com câncer de mama dependente de hormônio foi demonstrada em vários estudos. Uma amplificação do gene 17 β -HSD1 e a perda de heterozigossidade do alelo 17 β -HSD2 são mecanismos potenciais envolvidos no aumento da via de síntese redutora de estrogênio em tumores da mama. A relação aumentada da enzima tipo

1 para a enzima tipo 2 resulta em um nível aumentado de estradiol que, em seguida, promove a proliferação do tecido canceroso através dos receptores de estrogênio (ER). Assim, altos níveis de estrogênio suportam certos tipos de câncer, tais como câncer de mama e câncer do revestimento uterino, isto é, câncer endometrial e câncer uterino.

[009] Da mesma forma, foi sugerido que a 17 β -HSD2 seja subregulada na endometriose, enquanto ambas aromatase e 17 β -HSD1 são expressas ou super-reguladas em comparação com o endométrio normal. Isso resulta novamente na presença de alta concentração de estradiol (E2), que impulsiona a proliferação do tecido. Mecanismo semelhante foi elucidado no leiomioma uterino (miomas uterinos) e na hiperplasia endometrial.

[0010] A redução da concentração endógena de estradiol nos tecidos afetados resultará na proliferação reduzida ou prejudicada de células 17 β -estradiol nos referidos tecidos e pode, portanto, ser utilizada na prevenção e tratamento de patologias malignas e benignas dependentes do estradiol. Devido ao envolvimento proposto do 17 β -estradiol em várias patologias malignas e benignas, os inibidores das 17 β -hidroxiesteroide desidrogenases, que podem ser usados para prejudicar a produção endógena de estradiol a partir da estrona, podem ter valor terapêutico na prevenção ou no tratamento de tais distúrbios ou doenças que estão em grande demanda.

[0011] Alguns inibidores de moléculas pequenas da enzima 17 β -HSD1 foram identificados e revisados em Poirier D. (2003) *Curr Med Chem* 10: 453-77 e Poirier D. (2010) *Expert Opin. Ther. Patents* 20 (9): 1123-1145. Além disso, inibidores de moléculas pequenas de 17 β -HSD foram descritos em WO 2001/42181, WO 2003/022835, WO 2003/033487, WO 2004/046111, WO 2004/060488, WO 2004/110459, WO 2005/032527 e WO 2005/084295.

[0012] WO2004/085457 descreve compostos esteroides capazes

de inibir a 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase. WO2006/003012 descreve derivados de D-homo-estreno 2-substituídos adequados para o tratamento de doenças dependentes de estrogênio que podem ser influenciados pela inibição da 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1. Da mesma forma, WO2006/003013 apresenta estratrienonas 2-substituídas, úteis para prevenir e tratar doenças dependentes de estrogênio influenciadas pela inibição da 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1.

[0013] Análogos de estradiol 15-substituídos que atuam como estrogênios localmente ativos são apresentados em WO2004/085345. WO2006/027347 descreve derivados de estradiol 15b-substituídos tendo atividade estrogênica seletiva para o tratamento ou prevenção de doenças relacionadas ao receptor de estrogênio e condições fisiológicas. Além disso, WO2005/047303 descreve derivados de estrona 3, 15 substituídos capazes de inibir a 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1.

[0014] O pedido internacional WO2008/034796 se refere a triazóis de estratrieno adequados para uso no tratamento e prevenção de doenças ou distúrbios dependentes de hormônios esteroides que requerem a inibição de uma 17 β -hidroxiesteroide desidrogenases, tal como a enzima 17 β -HSD tipo 1, tipo 2 ou tipo 3. Inibidores da enzima 17 β -HSD tipo 3 foram descritos em WO99/46279.

[0015] Os pedidos internacionais WO2014/207309, WO2014/207310 e WO2014/207311 se referem a derivados de estrona C-15 tiazol, derivados de estrona C-17 cetimina C-15 tiazol e derivados de estradiol C-15 tiazol, respectivamente, bem como seu uso em terapia.

BREVE DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

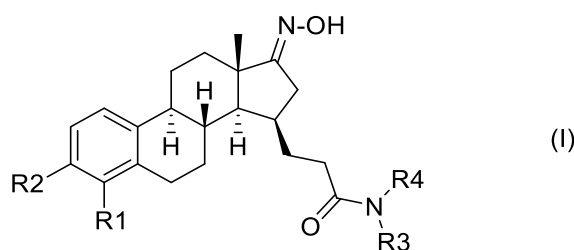
[0016] Um objetivo da presente invenção é fornecer compostos úteis no tratamento de distúrbios e doenças associadas ao nível

aumentado de estradiol e/ou tratável por inibição da enzima 17 β -HSD1. É ainda um objetivo da presente invenção fornecer compostos que apresentem pouco ou nenhum efeito inibidor na enzima 17 β -HSD2.

[0017] Um dos problemas associados aos inibidores de 17 β -HSD1 conhecidos é a disposição, em particular a estabilidade metabólica, dos compostos. Portanto, é ainda outro objetivo da presente invenção fornecer compostos com estabilidade metabólica melhorada.

[0018] Um outro problema associado aos inibidores de 17 β -HSD1 conhecidos é a formação de metabólitos conjugados e a seletividade de espécies dos compostos. Portanto, é ainda um outro objetivo da presente invenção fornecer compostos com propriedades melhoradas nestes parâmetros.

[0019] A presente invenção fornece novos compostos de Fórmula (I)



[0020] em que R1 e R2 são cada qual independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H, e halogênio;

[0021] (i) R3 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, e C1-3-alquila, e

[0022] R4 é selecionado a partir do grupo que consiste em

[0023] C1-3-alquila,

[0024] heterociclo saturado não substituído de 4 a 6 membros que compreende 1 heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio,

[0025] heterociclo parcialmente insaturado de 5 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) selecionado(s) a partir do grupo que consiste em

nitrogênio, enxofre e oxigênio, e é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, C1-3-alcóxi, C(O)N(C1-3-alquil)₂, e heterociclo saturado de 6 membros que compreende 1 a 2 heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, e C1-3-alcóxi, [0026] heterociclo insaturado ou aromático não substituído de 5 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio,

[0027] heterociclo insaturado ou aromático de 5 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio e oxigênio, e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, C1-3-alcóxi, C(O)N(C1-3-alquil)₂, e heterociclo saturado de 6 membros contendo 1 a 2 heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, e C1-3-alcóxi, e

[0028] heterociclo insaturado ou aromático de 6 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio, e é opcionalmente

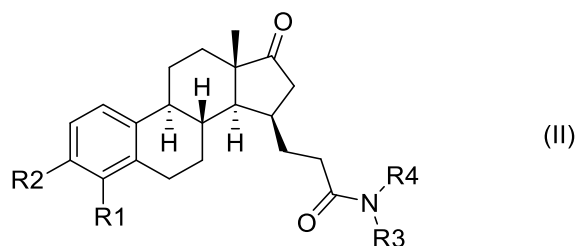
substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, oxo, C1-3-alcóxi, C(O)N(C1-3-alkil)2, e heterociclo saturado de 6 membros que compreende 1 a 2 heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, e C1-3-alcóxi, ou dois substituintes adjacentes podem formar um anel fundido saturado de 5 ou 6 membros;

[0029] ou

[0030] (ii) R3 e R4 formam juntamente com o átomo de nitrogênio aos quais eles são ligados para formar um grupo selecionado a partir de um heterociclo saturado de 5 a 6 membros que compreende o referido átomo de nitrogênio e é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, C1-3-alcóxi, e (CH₂)-C1-3-alcóxi; e um heterociclo espirocíclico ou fundido, bicíclico não substituído contendo o referido átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 ou 2 outro(s) heteroátomo(s) selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

[0031] e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

[0032] A presente invenção também fornece os compostos de Fórmula (II)



[0033] em que R1, R2, R3 e R4 são como definidos para os compostos de Fórmula (I) as matérias de partida para fornecer o

composto de Fórmula (I),

[0034] Os compostos de Fórmula (I) da presente invenção podem ser úteis em terapia, especialmente no tratamento ou prevenção de doenças ou distúrbios dependentes de hormônios esteroides que exijam a diminuição da concentração endógena de estradiol ou a inibição de enzimas 17β -HSD, em animais, em particular mamíferos e seres humanos. Em particular, os compostos de Fórmula (I) representam inibidores da enzima 17β -HSD1, possuindo propriedades farmacológicas para o tratamento e/ou profilaxia de doenças e condições dependentes de esteroides que incluem, porém, não estão limitadas a, câncer de mama, carcinoma da próstata, câncer de ovário, câncer uterino, câncer endometrial, hiperplasia endometrial, endometriose, miomas uterinos, adenomiose, síndrome do ovário policístico, dismenorreia, menorragia, metrorragia, contracepção, prostatina, hiperplasia prostática benigna, disfunção urinária, sintomas do trato urinário inferior, prostatite crônica/síndrome da dor pélvica crônica (CP/CPPS), lúpus eritematoso sistêmico (SLE), esclerose múltipla, obesidade, artrite reumatoide, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), câncer de pulmão, câncer de cólon, feridas de tecido, rugas na pele e catarata.

[0035] Os compostos de Fórmula (I) da presente invenção têm tipicamente uma atividade inibidora na enzima 17β -HSD1 na faixa de IC50 de 0,1 nM a 1 μ M. Uma atividade inibitória pode ser medida como explicado no contexto dos exemplos experimentais.

[0036] A invenção também se refere a composições farmacêuticas compreendendo uma quantidade eficaz de um ou mais composto(s) de Fórmula (I).

[0037] Além disso, a invenção se refere a um composto de Fórmula (I) ou a um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo para uso como um medicamento.

[0038] A invenção também se refere a compostos de Fórmula (I) e seus sais farmacologicamente aceitáveis para uso no tratamento de doenças e distúrbios malignos ou benignos dependentes de estradiol.

[0039] Finalmente, a invenção fornece um método para a preparação dos compostos de Fórmula (I).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0040] Os compostos da invenção contêm estrutura nuclear esteroidal tendo uma estereoquímica definida que é a configuração natural de estrogênios.

[0041] Os compostos da invenção possuem uma cadeia lateral em C15, que, juntamente com o padrão de substituição específico do anel A, fornece as propriedades inventivas dos compostos da presente invenção. Além disso, o grupo carbonila C-17 do núcleo esteroide nativo também pode ser mascarado como uma cetimina C-17 para realçar ainda mais as propriedades metabólicas e/ou inibidoras dos compostos da presente invenção.

[0042] O termo "halogênio" quando aqui usado e a seguir por si só ou como parte de outros grupos se refere aos elementos de Group VIIa e inclui grupos F, Cl, Br e I.

[0043] O termo "alquila" quando aqui usado e a seguir é um grupo hidrocarboneto alifático linear, ramificado ou cíclico, especialmente linear ou ramificado tendo o número indicado de átomos de carbono, por exemplo C₁₋₆-alquila tem 1 a 6 átomos de carbono na porção alquila e desse modo, por exemplo, C₁₋₄-alquila inclui metila, etila, n-propila, isopropila, n-butila, sec-butila, isobutila, terc-butila e C₁₋₆-alquila adicionalmente inclui pentila e hexila de cadeia ramificada e linear.

[0044] O termo "(per)haloalquila" quando aqui usado e a seguir se refere a quaisquer dos grupos alquila acima onde um ou mais átomos de hidrogênio são substituídos por halogênio(s): em particular I, Br, F ou Cl. Exemplos de grupos haloalquila incluem sem limitação clorometila,

fluorometila e $-\text{CH}_2\text{CF}_3$. O termo "per-haloalquila" é entendido para referir-se a um grupo alquila, em que todos os átomos de hidrogênio são substituídos por átomos de halogênio. Exemplos preferidos incluem trifluorometila ($-\text{CF}_3$) e triclorometila ($-\text{CCl}_3$).

[0045] O termo " C_{1-3} -alcóxi" quando aqui usado e a seguir se refere a um grupo $-\text{O}-(\text{C}_{1-3}\text{-alquil})$ onde a " C_{1-3} -alquila" tem o significado acima definido. Exemplos de grupos alcóxi preferidos incluem, porém, não são limitados a, metóxi, etóxi, e iso-propilóxi.

[0046] O termo "heterociclo saturado de 6 membros contendo 1 a 2 heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre", se refere a um anel monocíclico, que é saturado e tem 4 a 6 átomos no anel, e compreende 1 heteroátomo selecionado a partir de N, S e O ao mesmo tempo que os átomos no anel restantes são átomos de carbono. Podem ser substituídos com um ou dois substituinte(s) como denotado, em particular um, em qualquer átomo no anel adequado, incluindo N. Grupos substituintes preferidos incluem, porém, não são limitados a halogênio, em particular flúor, CN, metóxi, e metila.

[0047] O termo "heterociclo saturado não substituído de 4 a 6 membros contendo 1 heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio", se refere a um anel monocíclico, que é saturado e tem 4 a 6 átomos no anel, e compreende 1 heteroátomo selecionado a partir de N, S e O ao mesmo tempo que os átomos no anel restantes são átomos de carbono. O anel é não substituído. Grupos representantes incluem oxetanila, pirrolidinila, piperidinila, e tetra-hidropiranila, em particular oxetanila e tetra-hidropiranila.

[0048] O termo "heterociclo parcialmente insaturado de 5 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) selecionado(s) a partir do grupo que consiste em

nitrogênio, enxofre e oxigênio" se refere a um anel monocíclico que é parcialmente insaturado com 5 átomos no anel que compreende pelo menos uma ligação dupla entre os átomos no anel e contendo 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) selecionado(s) a partir do grupo que consiste em N, S e O, ao mesmo tempo que os átomos no anel restantes são átomos de carbono. Podem ser substituídos com um ou dois substituintes como denotado, em particular um, em qualquer átomo no anel adequado, incluindo N. Grupos substituintes preferidos incluem, porém, não são limitados a halogênio, em particular flúor, CN, metóxi, e metila. Grupos representantes incluem di-hidrotiazolila.

[0049] O termo "heterociclo insaturado ou aromático não substituído de 5 membros contendo 1 átomo de nitrogênio e 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio" se refere a um anel monocíclico com 5 átomos no anel e que pode ser aromático ou insaturado e que contém 1 átomo de nitrogênio e 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir de N, S e O, ao mesmo tempo que os átomos no anel restantes são átomos de carbono. O anel é não substituído. Grupos representantes incluem tiadiazolila.

[0050] O termo "heterociclo insaturado ou aromático de 5 membros" se refere a um anel monocíclico com 5 átomos no anel e que pode ser aromático ou insaturado e compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em N, e O, ao mesmo tempo que os átomos no anel restantes são átomos de carbono. Podem ser substituídos com um ou dois substituintes como denotado, em particular um, em qualquer átomo no anel adequado, incluindo N. Grupos substituintes preferidos incluem, porém, não são limitados a

halogênio, em particular flúor, CN, metóxi, e metila. Grupos representantes incluem oxazolila e metiloxazolila.

[0051] O termo "heterociclo insaturado ou aromático de 6 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio e oxigênio" se refere a um anel monocíclico com 6 átomos no anel e que pode ser aromático ou insaturado contendo 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em N, S, e O, ao mesmo tempo que os átomos no anel restantes são átomos de carbono. Podem ser substituídos com um ou dois, preferivelmente um, substituintes como denotado, em particular um, em qualquer átomo no anel adequado, incluindo N. Grupos substituintes preferidos incluem, porém, não são limitados a halogênio, em particular flúor, CN, metóxi, e metila. Vantajosamente, o substituinte está na para-posição do anel. Grupos representantes incluem piridinila, fluoropiridinila, cianopiridinila, metilpiridinila, dimetilpiridinila, isopropilpiridinila, hidroxipiridinila, metoxipiridinila, morfolinopiridinila, metilpiperazinilpiridinila, pirazinila, metilpiridazinila, e metoxipiridazinila; em particular fluoropiridinila, metoxipiridinila, metilpiridazinila, e metoxipiridazinila.

[0052] O termo "um heterociclo saturado de 5 a 6 membros compreendendo átomo de nitrogênio" se refere a um anel monocíclico saturado com 6 átomos no anel e contém 1 átomo de nitrogênio enquanto os átomos no anel restantes são átomos de carbono. Pode ser substituído por um ou dois substituintes, como indicado, em particular um, em qualquer átomo no anel adequado, incluindo N. Grupos substituintes preferidos incluem, porém, não são limitados a halogênio, em particular flúor, CN, metóxi e metila. Grupos representantes incluem pirrolidinila e metoximetilpirrolidinila.

[0053] O termo "um heterociclo espirocíclico bicíclico ou fundido não

substituído, compreendendo o referido átomo de nitrogênio e, opcionalmente, 1 ou 2 heteroátomo(s) adicional(ais) selecionado(s) de um grupo constituído por nitrogênio, oxigênio e enxofre" se refere a um sistema de anéis bicíclicos em que os anéis podem ser unidos como um sistema espirocíclico ou como um sistema fundido, preferivelmente como um sistema espirocíclico, e contém um átomo de nitrogênio e, opcionalmente, 1 ou 2 outros heteroátomos selecionados de N, O e S, conforme indicado enquanto os átomos no anel restantes são átomos de carbono. O sistema de anéis é não substituído. Grupos representativos incluem oxaazaespiro[4.5]decanila.

[0054] O termo "um anel fundido saturado de 5 ou 6 membros" se refere a um anel fundido, que é saturado ou parcialmente insaturado e adiciona de 3 a 4, portanto, átomos no anel adicionais ao anel original em que é fundido e opcionalmente compreende 1 a 2 heteroátomos, cada qual independentemente selecionado entre N, S e O, enquanto os átomos no anel restantes são átomos de carbono.

[0055] O termo "opcionalmente substituído", quando aqui usado e a seguir no contexto de um grupo fenila, denota fenila que é não substituída ou substituída independentemente por um ou mais, em particular 1, 2 ou 3, substituintes, ligados a qualquer átomo disponível para produzir um composto estável, por exemplo, a piridinila pode ser substituída uma vez com um substituinte indicado ligado a qualquer posição adequada do anel piridinila. Em geral, "substituído" se refere a um grupo substituinte como aqui definido, no qual uma ou mais ligações a um átomo de hidrogênio nele contido são substituídas por uma ligação a um átomo que não seja hidrogênio, a menos que indicado de outra forma. Em particular, os grupos substituintes são cada qual independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, em particular F; C₁₋₄-alquila, em particular, metila; OH; C₁₋₄-alcóxi, em particular metóxi; e CN.

[0056] "Opcional" ou "opcionalmente" indica que o evento ou circunstância descrita subsequentemente pode, mas não precisa, ocorrer, e que a descrição inclui exemplos em que o evento ou circunstância ocorre e exemplos em que não ocorre. "Compreende" ou "compreendendo" indica que o conjunto descrito subsequentemente pode, mas não precisa incluir outros elementos.

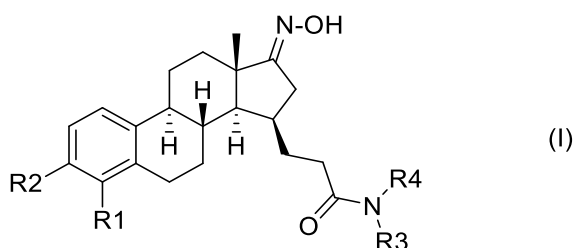
[0057] A expressão "farmaceuticamente aceitável" representa ser útil na preparação de uma composição farmacêutica que é geralmente segura, não tóxica e nem biológica nem de outro modo indesejável, e inclui ser útil tanto para uso veterinário quanto para uso farmacêutico humano.

[0058] A expressão "sal de adição de ácido" inclui quaisquer sais de adição de ácido orgânico e inorgânico não tóxicos que os compostos de Fórmula (I) podem formar. Os ácidos inorgânicos ilustrativos, que formam sais adequados, incluem, porém, não são limitados a, cloreto de hidrogênio, brometo de hidrogênio, ácidos sulfúrico e fosfórico. Ácidos orgânicos ilustrativos, que formam sais adequados, incluem, porém, não são limitados a, ácido acético, ácido láctico, ácido malônico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido fumárico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido maleico, ácido benzoico, ácido fenilacético, ácido cinâmico, ácido metanossulfônico, ácido salicílico e similares. O termo "sal de adição de ácido", quando aqui usado, também compreende solvatos que os compostos e sais dos mesmos são capazes de formar, tal como, por exemplo, hidratos, alcoolatos e similares. Estes sais também incluem sais úteis para a resolução quiral de racematos.

[0059] A expressão "sal de adição de base" inclui quaisquer sais de adição de base não tóxicos que o composto de Fórmula (I) pode formar. Os sais de base adequados incluem, porém, não são limitados àqueles derivados de bases inorgânicas, tais como sais de alumínio, amônio,

cálcio, cobre, ferro, lítio, magnésio, manganês, potássio, sódio e zinco, em particular sais de sódio e amônio. Outros exemplos de sal de adição de base orgânica incluem sais de trialkilaminas, tais como trietilamina e trimetilamina, e sais de colina.

[0060] A presente invenção se refere a novos compostos de Fórmula (I)



[0061] em que R1 e R2 são cada qual independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H, e halogênio;

[0062] (i) R3 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, e C1-3-alquila; e

[0063] R4 é selecionado a partir do grupo que consiste em

[0064] C1-3-alquila,

[0065] heterociclo saturado não substituído de 4 a 6 membros que compreende 1 heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio,

[0066] heterociclo parcialmente insaturado de 5 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio, e é opcionalmente substituído com um ou dois substituintes selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, C1-3-alcóxi, C(O)N(C1-3-alquil)₂, e heterociclo saturado de 6 membros que compreende 1 a 2 heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em

halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, e C1-3-alcóxi,
[0067] heterociclo insaturado ou aromático não substituído de 5 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio,

[0068] heterociclo insaturado ou aromático de 5 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio e oxigênio, e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, C1-3-alcóxi, C(O)N(C1-3-alkil)2, e heterociclo saturado de 6 membros contendo 1 a 2 heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, e C1-3-alcóxi, e

[0069] heterociclo insaturado ou aromático de 6 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio, e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, oxo, C1-3-alcóxi, C(O)N(C1-3-alkil)2, e heterociclo saturado de 6 membros que compreende 1 a 2 heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-

alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, e C1-3-alcóxi, ou dois substituintes adjacentes podem formar um anel fundido saturado de 5 ou 6 membros;

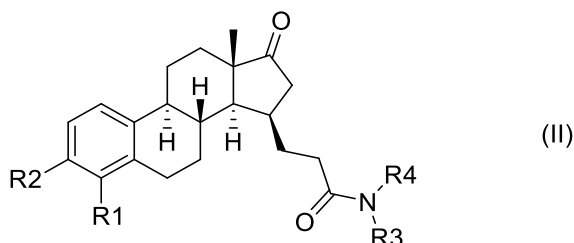
[0070] ou

[0071] (ii) R3 e R4 formam juntamente com o átomo de nitrogênio aos quais eles são ligados para formar um grupo selecionado a partir de um heterociclo saturado de 5 a 6 membros que compreende o referido átomo de nitrogênio e é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, C1-3-alcóxi, e (CH₂)-C1-3-alcóxi; e um heterociclo espirocíclico ou fundido, bicíclico não substituído contendo o referido átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 ou 2 outro(s) heteroátomo(s) selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

[0072] e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

[0073] Nos compostos da presente invenção, o grupo C-17 carbonila do núcleo de estrona nativo pode ser mascarado como uma C-17 cetimina para realçar as propriedades metabólicas e/ou inibidoras dos compostos de Fórmula (I) da presente invenção.

[0074] Os compostos desejavelmente ativos da presente invenção podem ser facilmente feitos a partir do respectivo composto portador do grupo C-17 carbonila do núcleo de estrona nativo. Consequentemente fornecidos aqui são compostos de Fórmula (II)



[0075] em que R1, R2, R3 e R4 são como definidos para o compostos de Fórmula (I). Estes compostos são materiais de partida diretos para a preparação dos compostos de Fórmula (I). Consequentemente, os exemplos abaixo apresentados de substituintes

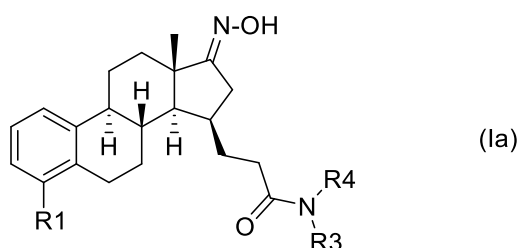
R1 a R4 de compostos de Fórmula (I) aplicam-se para os compostos de Fórmula (II) também.

[0076] Seleção dos substituintes do anel A, que são os substituintes R1 e R2, é particularmente importante para alcançar propriedades desejadas dos compostos da presente invenção.

[0077] No primeiro exemplo da presente invenção, R1 e R2 são cada qual independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H, F e Cl, preferivelmente F e Cl. No segundo exemplo da presente invenção, um dentre R1 e R2 é H e o outro é F ou Cl, preferivelmente F. Em um terceiro exemplo da presente invenção, ambos R1 e R são H.

[0078] Assim, em outro exemplo de compostos de Fórmula (I) da presente invenção, R1 é como definido acima, particularmente halogênio, preferivelmente F ou Cl, mais preferivelmente F, e R2 é H. Em um exemplo alternativo da presente invenção, R1 é H e R2 é como definido acima, particularmente halogênio, preferivelmente F ou Cl, mais preferivelmente F.

[0079] Consequentemente, a presente invenção fornece compostos de Fórmula (Ia)



em que R1, R3, e R4 são como definidos acima.

[0080] Além disso, a seleção dos substituintes R3 e R4 é particularmente importante para alcançar as propriedades desejadas dos compostos da presente invenção.

[0081] Em um aspecto da presente invenção, R3 é H ou metila, em particular H, e R4 é selecionado a partir do grupo que consiste em

[0082] heterociclo insaturado ou aromático não substituído de 5

membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio,

[0083] heterociclo insaturado ou aromático de 5 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio e oxigênio, e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, C1-3-alcóxi, C(O)N(C1-3-alquil)2, e heterociclo saturado de 6 membros contendo 1 a 2 heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, e C1-3-alcóxi, e

[0084] heterociclo insaturado ou aromático de 6 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio, e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, oxo, C1-3-alcóxi, C(O)N(C1-3-alquil)2, e heterociclo saturado de 6 membros que compreende 1 a 2 heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, e C1-3-alcóxi, ou dois substituintes adjacentes podem formar um anel fundido saturado de 5 ou 6 membros.

[0085] Em um outro aspecto da presente invenção, R3 é H ou metila, em particular H, e R4 é selecionado a partir do grupo que consiste em oxetanila, pirrolidinila, piperidinila, tetra-hidropiranila, di-hidrotiazolila, tiadiazolila, oxazolila, metiloxazolila, piridinila, fluoropiridinila, cianopiridinila, metilpiridinila, dimetilpiridinila, isopropilpiridinila, hidroxipiridinila, metoxipiridinila, morfolinopiridinila, metilpiperazinilpiridinila, pirazinila, metilpiridazinila, e metoxipiridazinila; em particular a partir do grupo que consiste em oxetanila e tetra-hidropiranila, di-hidrotiazolila, tiadiazolila, oxazolila, metiloxazolila, fluoropiridinila, metoxipiridinila, metilpiridazinila, e metoxipiridazinila.

[0086] Em um aspecto alternativo da presente invenção, R3 e R4 formam juntamente com o nitrogênio ao qual eles são ligados, um anel selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, e metoximetilpirrolidinila, e oxaazaespiro[4.5]decanila.

[0087] Em um aspecto particular dos compostos de Fórmula (Ia),

[0088] R1 é halogênio, preferivelmente F;

[0089] R3 é H, e

[0090] R4 é selecionado a partir do grupo que consiste em

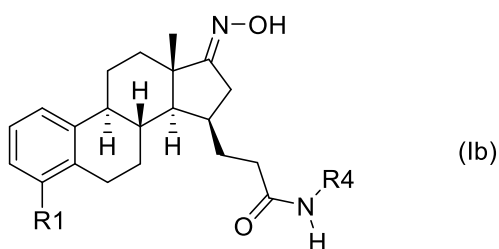
[0091] heterociclo insaturado ou aromático não substituído de 5 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio,

[0092] heterociclo insaturado ou aromático de 5 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio e oxigênio, e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, C1-3-alcóxi, C(O)N(C1-3-alquil)2, e heterociclo saturado de 6 membros contendo 1 a 2 heteroátomo(s)

independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, e C1-3-alcóxi, e

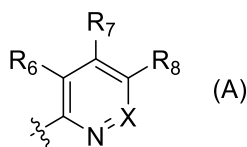
[0093] heterociclo insaturado ou aromático de 6 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio, e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, oxo, C1-3-alcóxi, C(O)N(C1-3-alkil)2, e heterociclo saturado de 6 membros que compreende 1 a 2 heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, e C1-3-alcóxi, ou dois substituintes adjacentes podem formar um anel fundido saturado de 5 ou 6 membros; e sais farmacologicamente aceitáveis dos mesmos.

[0094] A presente invenção, conseqüentemente, fornece compostos de Fórmula (I) em que R2 e R3 são H, e os compostos têm a Fórmula (Ib)



em que R1 e R4 são como definidos acima.

[0095] Nos exemplos de compostos de Fórmula (I), (Ia) e (Ib) R4 é um heterociclo aromático de 6 membros de Fórmula (A)



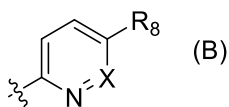
em que

[0096] X é CR9 ou N;

[0097] um dentre R6, R7, R8 é H, e os outros são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em H, halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, C1-3-alcóxi, e anel de morfolina; e

[0098] R9 é H ou C1-3-alquila.

[0099] Em um aspecto particularmente vantajoso da presente invenção, R4 é um heterociclo aromático de 6 membros de Fórmula (A), em que R6 e R7 são ambos H e tem a Fórmula (B)



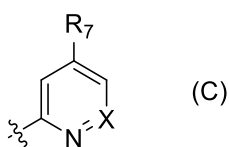
em que

[00100] X é CH ou N, preferivelmente CH; e

[00101] R8 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, C1-3-alcóxi, e anel de morfolina.

[00102] Em um aspecto, R8 é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, preferivelmente F, metila, metóxi. Mais preferivelmente, R8 é F.

[00103] Em outros exemplos de compostos de Fórmula (I), (Ia) e (Ib) R4 é um heterociclo aromático de 6 membros de Fórmula (B), em que R6 e R8 são ambos H e tem a Fórmula (C)



[00104] em que

[00105] X é CH ou N, de preferência CH; e

[00106] R7 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, C1-3-alcóxi, e anel de morfolina.

[00107] Em um aspecto, R7 é selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, de preferência F, OH, metil, metóxi. Mais preferivelmente, R7 é metóxi e metila.

[00108] Em outro aspecto da presente invenção, os compostos de Fórmula (I) são aqueles apresentados na Tabela 1.

[00109] Em um exemplo típico da presente invenção, os compostos de Fórmula (I) são selecionados a partir do grupo que consiste em:

[00110] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida;

[00111] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metoxipiridazin-3-il)propanamida;

[00112] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida;

[00113] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00114] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(oxetan-3-il)propanamida;

[00115] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-metil-(oxetan-3-il)propanamida;

[00116] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona;

[00117] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metilpiridazin-3-il)propanamida;

[00118] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida;

[00119] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiamino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridazina-3-il)propanamida;

[00120] N-(4,5-di-hidrotiazol-2-il)-3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiamino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00121] N,N-dietil-3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00122] 3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00123] 3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida;

[00124] 3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metoxipiridazin-3-il)propanamida;

[00125] 3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metilpiridazin-3-il)propanamida;

[00126] 3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridazin-3-il)propanamida;

[00127] 3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-metil-N-(oxetan-3-il)propanamida;

[00128] 3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida;

[00129] N,N-dietil-3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00130] 3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-isopropilpiridin-2-il)propanamida;

[00131] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridazina-3-il)propanamida;

[00132] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4,5-di-hidrotiazol-2-il)propanamida;

[00133] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-1-(8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)propan-1-ona;

[00134] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metoxipiridazin-3-il)propanamida;

[00135] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N,N-dietilpropanamida;

[00136] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida;

[00137] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metoxipiridin-2-il)propanamida;

[00138] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00139] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-metilpiridin-2-il)propanamida;

[00140] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00141] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metiloxazol-2-il)propanamida;

[00142] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida;

[00143] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridin-2-il)propanamida;

[00144] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)propanamida;

[00145] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-cianopiridin-2-il)propanamida;

[00146] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(pirazin-2-il)propanamida;

[00147] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metilpiridazin-3-il)propanamida;

[00148] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida;

[00149] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-metil-N-(tetra-hidro-2 H-piran-4-il)propanamida;

[00150] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridazin-3-il)propanamida;

[00151] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiamino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida;

[00152] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)propanamida;

[00153] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)propanamida;

[00154] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida;

[00155] 6-(3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamido)-N,N-dimetilnicotinamida;

[00156] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolin-3-il)propanamida;

[00157] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-isopropilpiridin-2-il)propanamida;

[00158] N-(5-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00159] N-(5-cianopiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00160] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-hidroxipiridin-2-il)propanamida;

[00161] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridin-2-il)propanamida;

[00162] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metoxipiridin-2-il)propanamida;

[00163] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metiloxazol-2-il)propanamida;

[00164] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiamino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida;

[00165] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-isopropilpiridin-2-il)propanamida;

[00166] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida;

[00167] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)propanamida;

[00168] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-metilpropanamida;

[00169] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N,N-dimetilpropanamida;

[00170] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(tetra-hidro-2 H-piran-4-il)propanamida;

[00171] N-Ciclo-hexil-3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00172] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(pirazin-2-il)propanamida;

[00173] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-1-(8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)propan-1-ona;

[00174] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)propanamida;

[00175] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metoxipiridin-2-il)propanamida;

[00176] 3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida;

[00177] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-1-morfolinopropan-1-ona;

[00178] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridin-2-il)propanamida;

[00179] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00180] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00181] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00182] N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00183] N-(5-cianopiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00184] 3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00185] N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00186] 3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida;

[00187] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00188] N-(4-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00189] N-(3-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00190] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00191] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3,5-difluoropiridin-2-il)propanamida;

[00192] N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00193] N-(6-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00194] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00195] 6-(3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamido)-N,N-dimetilnicotinamida;

[00196] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolin-3-il)propanamida;

[00197] 6-(3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamido)-N,N-dimetilnicotinamida;

[00198] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolin-3-il)propanamida;

[00199] e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

[00200] Em um aspecto preferido da presente invenção, os compostos de Fórmula (I) são selecionados a partir do grupo que consiste em:

[00201] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida;

[00202] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00203] e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

[00204] Em um particularli advantageous aspect da presente invenção os compostos de Fórmula (II) são selecionados a partir do grupo que consiste em:

[00205] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida;

[00206] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metoxipiridazin-3-il)propanamida;

[00207] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-

il)-N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida;

[00208] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00209] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(oxetan-3-il)propanamida

[00210] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-metil-(oxetan-3-il)propanamida;

[00211] (13S,15R)-4-fluoro-13-metil-15-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-deca-hidro-17H-ciclopenta[a]fenantren-17-ona

[00212] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metilpiridazin-3-il)propanamida;

[00213] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida;

[00214] N-(4,5-di-hidrotiazol-2-il)-3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00215] N,N-dietil-3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00216] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-isopropilpiridin-2-il)propanamida;

[00217] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-

il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida;

[00218] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)propanamida;

[00219] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-metilpropanamida;

[00220] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N,N-dimetilpropanamida;

[00221] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)propanamida;

[00222] N-ciclo-hexil-3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00223] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(pirazin-2-il)propanamida;

[00224] (13S,15R)-4-fluoro-13-metil-15-(3-oxo-3-(8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)propil)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-deca-hidro-17H-ciclopenta[a]fenantren-17-ona;

[00225] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)propanamida;

[00226] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metoxipiridin-2-il)propanamida;

[00227] 3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-

il)-N-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida;

[00228] (13S,15R)-4-fluoro-13-metil-15-(3-morfolino-3-oxopropil)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-deca-hidro-17H-ciclopenta[a]fenantren-17-ona;

[00229] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridin-2-il)propanamida;

[00230] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00231] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00232] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00233] N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00234] N-(5-cianopiridin-2-il)-3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00235] 3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00236] N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00237] 3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-

il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida;

[00238] 3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00239] N-(4-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00240] N-(3-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00241] 3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00242] 3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3,5-difluoropiridin-2-il)propanamida;

[00243] N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00244] N-(6-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00245] 3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00246] 6-(3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamido)-N,N-dimetilnicotinamida;

[00247] 3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-

il)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolin-3-il)propanamida;

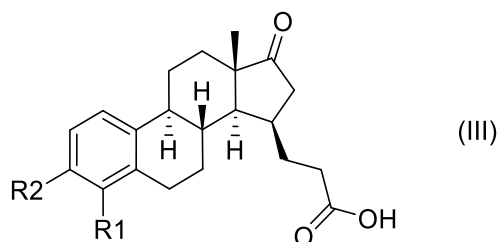
[00248] 6-(3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamido)-N,N-dimetilnicotinamida;

[00249] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolin-3-il)propanamida;

[00250] e sais farmacêuticamente aceitáveis dos mesmos.

[00251] A invenção também se refere a um método para a preparação de um composto da presente invenção, que compreende as etapas de:

[00252] reagir um composto de Fórmula (III)



[00253] em que R1 e R2 são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em H, e halogênio;

[00254] com o composto de Fórmula (IV)

[00255] NR₃R₄ (IV)

[00256] em que R3 e R4 são como definido para o composto de Fórmula (I),

[00257] na presença de reagentes formadores de ligação de amida, em particular T₃P e uma base, de preferência piridina,

[00258] para obter um composto de Fórmula (II), e reagir o composto obtido com

[00259] NH₂-OH (V)

[00260] ou haleto de hidrogênio do mesmo,

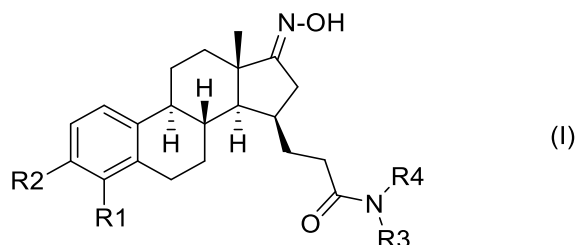
[00261] na presença de uma base, de preferência piridina,

[00262] para obter um composto de Fórmula (I);

[00263] e opcionalmente converter o composto de Fórmula (I) a um sal farmacologicamente aceitável do mesmo.

FORMAS DE REALIZAÇÃO ENUMERADAS

[00264] 1. Um composto de Fórmula (I)



[00265] em que R1 e R2 são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em H e halogênio;

[00266] (i) R3 é selecionado a partir do grupo que consiste em H e C1-3-alquila; e

[00267] R4 é selecionado a partir do grupo que consiste em

[00268] C1-3-alquila,

[00269] heterociclo saturado não substituído de 4 a 6 membros que compreende 1 heteroátomo selecionado a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio,

[00270] heterociclo parcialmente insaturado de 5 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio, e é opcionalmente substituído com uma ou dois substituintes selecionados a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, C1-3-alcóxi, C(O)N(C1-3-alquil)₂, e heterociclo saturado de 6 membros que compreende 1 a 2 heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre e é opcionalmente substituído com uma ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, e C1-3-alcóxi,

[00271] heterociclo insaturado ou aromático não substituído de 5

membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio,

[00272] heterociclo insaturado ou aromático de 5 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio e oxigênio, e é opcionalmente substituído com uma ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, C1-3-alcóxi, C(O)N(C1-3-alquil)2, e heterociclo saturado de 6 membros contendo 1 a 2 heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre e é opcionalmente substituído com uma ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, e C1-3-alcóxi, e

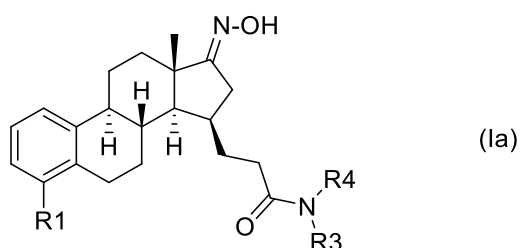
[00273] heterociclo insaturado ou aromático de 6 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio, e é opcionalmente substituído com uma ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, oxo, C1-3-alcóxi, C(O)N(C1-3-alquil)2, e heterociclo saturado de 6 membros que compreende 1 a 2 heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre e é opcionalmente substituído com uma ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, e C1-3-alcóxi, ou dois substituintes adjacentes podem formar um anel fundido saturado de 5 ou 6 membros;

[00274] ou

[00275] R3 e R4 formam juntamente com o átomo de nitrogênio, eles são ligados para formar um grupo selecionado a partir de um heterociclo saturado de 5 a 6 membros que compreende o referido átomo de nitrogênio e é opcionalmente substituído com um substituinte selecionado a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, metil, C1-3-(per)haloalquila, OH, e metóxi; e um heterociclo espirocíclico ou fundido, bicíclico não substituído contendo o referido átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 ou 2 outro(s) heteroátomo(s) selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre;

[00276] ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

[00277] 2. Um composto como recitado na forma de realização 1, tendo a Fórmula (Ia)



em que R1, R2, R3, e R4 são como definido na forma de realização 1.

[00278] 3. Um composto como recitado na forma de realização 2, em que R1 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, F e Cl, de preferência F e Cl.

[00279] 4. Um composto como recitado em qualquer uma das formas de realização 1 a 3, em que R3 é H ou metila.

[00280] 5. Um composto como recitado na forma de realização 4, em que R3 é H.

[00281] 6. Um composto como recitado em qualquer uma das formas de realização 1 a 5, em que R4 é selecionado a partir do grupo que consiste em

[00282] heterociclo insaturado ou aromático não substituído de 5 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio,

[00283] heterociclo insaturado ou aromático de 5 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio e oxigênio, e é opcionalmente substituído com uma ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, C1-3-alcóxi, C(O)N(C1-3-alquil)2, e heterociclo saturado de 6 membros contendo 1 a 2 heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre e é opcionalmente substituído com uma ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, e C1-3-alcóxi, e

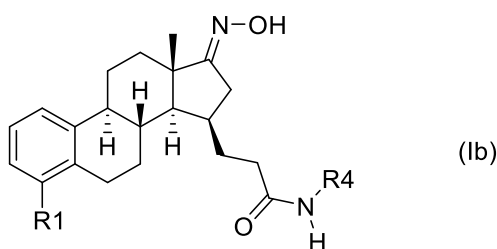
[00284] heterociclo insaturado ou aromático de 6 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio, e é opcionalmente substituído com uma ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, oxo, C1-3-alcóxi, C(O)N(C1-3-alquil)2, e heterociclo saturado de 6 membros que compreende 1 a 2 heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre e é opcionalmente substituído com uma ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, e C1-3-alcóxi, ou dois substituintes

adjacentes podem formar um anel fundido saturado de 5 ou 6 membros.

[00285] 7. Um composto como recitado em qualquer uma das formas de realização 1 a 5, em que R4 é selecionado a partir do grupo que consiste em oxetanila, pirrolidinila, piperidinila, tetra-hidropiranila, di-hidrotiazolila, tiadiazolila, oxazolila, metiloxazolila, piridinila, fluoropiridinila, cianopiridinila, metilpiridinila, dimetilpiridinila, isopropilpiridinila, hidroxipiridinila, metoxipiridinila, morfolinopiridinila, metilpiperazinilpiridinila, pirazinila, metilpiridazinila, e metoxipiridazinila; em particular a partir do grupo que consiste em oxetanila e tetra-hidropiranila, di-hidrotiazolila, tiadiazolila, oxazolila, metiloxazolila, fluoropiridinila, metoxipiridinila, metilpiridazinila e metoxipiridazinila.

[00286] 8. Um composto como recitado em qualquer uma das formas de realização 1 a 4, em que R3 e R4 formam juntamente com o nitrogênio, eles são ligados a um anel selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, metoximetilpirrolidinila, e oxaazaespiro[4.5]decanila.

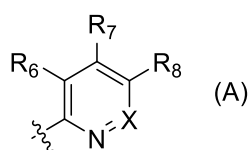
[00287] 9. Um composto como recitado na forma de realização 3, em que o composto tem Fórmula (Ib)



em que R1 e R4 são como definido na forma de realização

1.

[00288] 10. Um composto como recitado na forma de realização 9, em que R4 é um heterociclo aromático de 6 membros de Fórmula (A)



em que

[00289] X é CR9 ou N;

[00290] um dentre R6, R7, R8 é H, e os outros são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em H, halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, C1-3-alcóxi, e anel de morfolina; e

[00291] R9 é H ou C1-3-alquila.

[00292] 11. O Composto como recitado na forma de realização 1 selecionado a partir do grupo que consiste em:

[00293] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida;

[00294] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metoxipiridazin-3-il)propanamida;

[00295] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida;

[00296] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00297] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(oxetan-3-il)propanamida;

[00298] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-metil-(oxetan-3-il)propanamida;

[00299] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona;

[00300] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metilpiridazin-3-il)propanamida;

[00301] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida;

[00302] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiamino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridazina-3-il)propanamida;

[00303] N-(4,5-di-hidrotiazol-2-il)-3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxilamino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00304] N,N-dietil-3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00305] 3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00306] 3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida;

[00307] 3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metoxipiridazin-3-il)propanamida;

[00308] 3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metilpiridazin-3-il)propanamida;

[00309] 3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridazin-3-il)propanamida;

[00310] 3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-metil-N-(oxetan-3-il)propanamida;

[00311] 3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida;

[00312] N,N-dietil-3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00313] 3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-isopropilpiridin-2-il)propanamida;

[00314] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridazina-3-il)propanamida;

[00315] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4,5-di-hidrotiazol-2-il)propanamida;

[00316] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-1-(8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)propan-1-ona;

[00317] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metoxipiridazin-3-il)propanamida;

[00318] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N,N-dietilpropanamida;

[00319] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida;

[00320] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metoxipiridin-2-il)propanamida;

[00321] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00322] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-metilpiridin-2-il)propanamida;

[00323] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00324] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metiloxazol-2-il)propanamida;

[00325] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida;

[00326] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridin-2-il)propanamida;

[00327] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)propanamida;

[00328] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-cianopiridin-2-il)propanamida;

[00329] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(pirazin-2-il)propanamida;

[00330] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metilpiridazin-3-il)propanamida;

[00331] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida;

[00332] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-metil-N-(tetra-hidro-2 H-piran-4-il)propanamida;

[00333] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridazin-3-il)propanamida;

[00334] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiamino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida;

[00335] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)propanamida;

[00336] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)propanamida;

[00337] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida;

[00338] 6-(3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamido)-N,N-dimetilnicotinamida;

[00339] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolin-3-il)propanamida;

[00340] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-isopropilpiridin-2-il)propanamida;

[00341] N-(5-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00342] N-(5-cianopiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00343] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-hidroxipiridin-2-il)propanamida;

[00344] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridin-2-il)propanamida;

[00345] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metoxipiridin-2-il)propanamida;

[00346] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metiloxazol-2-il)propanamida;

[00347] 3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiamino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida;

[00348] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-isopropilpiridin-2-il)propanamida;

[00349] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida;

[00350] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)propanamida;

[00351] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-metilpropanamida;

[00352] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N,N-dimetilpropanamida;

[00353] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(tetra-hidro-2 H-piran-4-il)propanamida;

[00354] N-Ciclo-hexil-3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00355] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(pirazin-2-il)propanamida;

[00356] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-1-(8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)propan-1-ona;

[00357] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)propanamida;

[00358] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metoxipiridin-2-il)propanamida;

[00359] 3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida;

[00360] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-1-morfolinopropan-1-ona;

[00361] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridin-2-il)propanamida;

[00362] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00363] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00364] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00365] N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00366] N-(5-cianopiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00367] 3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00368] N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00369] 3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida;

[00370] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00371] N-(4-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00372] N-(3-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00373] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00374] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3,5-difluoropiridin-2-il)propanamida;

[00375] N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00376] N-(6-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00377] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00378] 6-(3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamido)-N,N-dimetilnicotinamida;

[00379] 3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolin-3-il)propanamida;

[00380] 6-(3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamido)-N,N-dimetilnicotinamida;

[00381] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolin-3-il)propanamida;

[00382] ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

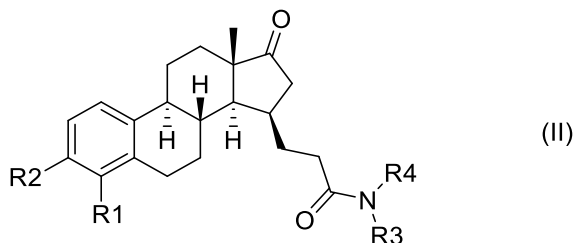
[00383] 12. O Composto como recitado na forma de realização 11 selecionado a partir do grupo que consiste em:

[00384] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida;

[00385] 3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00386] ou um sal farmacêuticamente aceitável dos mesmos.

[00387] 13. Um composto de Fórmula (II)



em que R1, R2, R3, e R4 são como definido na forma de realização 1.

[00388] 14. Um composto como recitado na forma de realização 13, em que R1 e R2 são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em H e halogênio, de preferência F e Cl.

[00389] 15. Um composto como recitado em qualquer uma das formas de realização 13 a 14, em que R3 é H ou metila.

[00390] 16. Um composto como recitado em qualquer uma das formas de realização 13 a 15, em que R4 é selecionado a partir do grupo que consiste em

[00391] heterociclo insaturado ou aromático não substituído de 5 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio,

[00392] heterociclo insaturado ou aromático de 5 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio e oxigênio, e é opcionalmente substituído com uma ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, C1-3-alcóxi, C(O)N(C1-3-alquil)₂, e heterociclo saturado de 6 membros contendo 1 a 2 heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre e é opcionalmente substituído com uma ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, e C1-3-alcóxi, e

[00393] heterociclo insaturado ou aromático de 6 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio, e é opcionalmente substituído com uma ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, oxo, C1-3-alcóxi, C(O)N(C1-3-alquil)₂, e heterociclo saturado de 6 membros que compreende 1 a 2 heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre e é opcionalmente substituído com uma ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, e C1-3-alcóxi, ou dois substituintes

adjacentes podem formar um anel fundido saturado de 5 ou 6 membros.

[00394] 17. Um composto como recitado em qualquer uma das formas de realização 13 a 16, em que R4 é selecionado a partir do grupo que consiste em oxetanila, pirrolidinila, piperidinila, tetra-hidropiranila, di-hidrotiazolila, tiadiazolila, oxazolila, metiloxazolila, piridinila, fluoropiridinila, cianopiridinila, metilpiridinila, dimetilpiridinila, isopropilpiridinila, hidroxipiridinila, metoxipiridinila, morfolinopiridinila, metilpiperazinilpiridinila, pirazinila, metilpiridazinila, e metoxipiridazinila; em particular a partir do grupo que consiste em oxetanil e tetra-hidropiranila, di-hidrotiazolila, tiadiazolila, oxazolila, metiloxazolila, fluoropiridinila, metoxipiridinila, metilpiridazinila, e metoxipiridazinila.

[00395] 18. Um composto como recitado na forma de realização 13 ou 14, em que R3 e R4 formam juntamente com o nitrogênio, eles são ligados a um anel selecionado a partir do grupo que consiste em pirrolidinila, metoximetilpirrolidinila, e oxaazaespiro[4.5]decanila.

[00396] 19. O Composto como recitado na forma de realização 13 selecionado a partir do grupo que consiste em:

[00397] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida;

[00398] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metoxipiridazin-3-il)propanamida;

[00399] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida;

[00400] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00401] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(oxetan-3-il)propanamida

[00402] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-metil-(oxetan-3-il)propanamida;

[00403] (13S,15R)-4-fluoro-13-metil-15-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-deca-hidro-17H-ciclopenta[a]fenantren-17-ona

[00404] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metilpiridazin-3-il)propanamida;

[00405] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida;

[00406] N-(4,5-di-hidrotiazol-2-il)-3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00407] N,N-dietil-3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00408] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-isopropilpiridin-2-il)propanamida;

[00409] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida;

[00410] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)propanamida;

[00411] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-metilpropanamida;

[00412] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N,N-dimetilpropanamida;

[00413] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(tetra-hidro-2 H-piran-4-il)propanamida;

[00414] N-ciclo-hexil-3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00415] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(pirazin-2-il)propanamida;

[00416] (13S,15R)-4-fluoro-13-metil-15-(3-oxo-3-(8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)propil)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-deca-hidro-17H-ciclopenta[a]fenantren-17-ona;

[00417] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)propanamida;

[00418] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metoxipiridin-2-il)propanamida;

[00419] 3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida;

[00420] (13S,15R)-4-fluoro-13-metil-15-(3-morfolino-3-oxopropil)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-deca-hidro-17H-ciclopenta[a]fenantren-17-ona;

[00421] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridin-2-il)propanamida;

[00422] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00423] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00424] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00425] N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00426] N-(5-cianopiridin-2-il)-3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00427] 3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00428] N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00429] 3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida;

[00430] 3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00431] N-(4-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00432] N-(3-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00433] 3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00434] 3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3,5-difluoropiridin-2-il)propanamida;

[00435] N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00436] N-(6-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

[00437] 3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-fluoropiridin-2-il)propanamida;

[00438] 6-(3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamido)-N,N-dimetilnicotinamida;

[00439] 3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolin-3-il)propanamida;

[00440] 6-(3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamido)-N,N-dimetilnicotinamida, e

[00441] 3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolin-3-il)propanamida.

[00442] 20. Um composto como recitado em qualquer uma das formas de realização 1 a 12, para uso como um medicamento.

[00443] 21. Um composto conforme recitado em qualquer uma das formas de realização 1 a 12, para uso no tratamento ou prevenção de uma doença selecionada de um grupo que consiste em câncer de mama, carcinoma da próstata, câncer de ovário, câncer uterino, câncer endometrial, hiperplasia endometrial, endometriose, útero miomas, adenomiose, síndrome do ovário policístico, dismenorreia, menorragia, metrorragia, contracepção, prostatidina, hiperplasia prostática benigna, disfunção urinária, sintomas do trato urinário inferior, prostatite crônica/síndrome da dor pélvica crônica (CP/CPPS), lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose múltipla, obesidade, artrite reumatoide, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), câncer de pulmão, câncer de cólon, feridas de tecidos, rugas da pele e cataratas.

[00444] 22. Um composto conforme recitado em qualquer uma das formas de realização 1 a 12, para uso no tratamento de uma doença selecionada de um grupo que consiste em câncer de mama, carcinoma da próstata, câncer de ovário, câncer uterino, câncer endometrial, hiperplasia endometrial, endometriose, útero miomas, adenomiose, síndrome do ovário policístico, dismenorreia, menorragia, metrorragia, contracepção, prostatidina, hiperplasia prostática benigna, disfunção urinária, sintomas do trato urinário inferior, prostatite crônica/síndrome da dor pélvica crônica (CP/CPPS), lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose múltipla, obesidade, artrite reumatoide, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), câncer de pulmão, câncer de cólon, feridas de tecidos, rugas da pele e cataratas.

[00445] 23. Uma composição farmacêutica compreendendo uma quantidade eficaz de um ou mais compostos, conforme recitado em

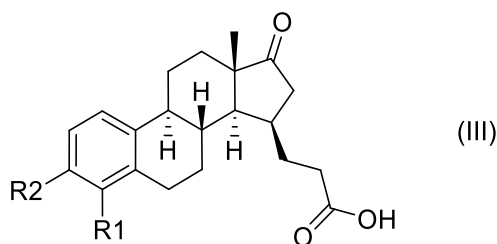
qualquer uma das formas de realização 1 a 12, em conjunto com um ou mais excipiente (s) farmacologicamente aceitável (is).

[00446] 24. Composição farmacêutica, conforme recitado na forma de realização 23, compreendendo um ou mais compostos, conforme recitado em qualquer uma das formas de realização 1 a 12, em combinação com um ou mais outros ingredientes ativos.

[00447] 25. Um método para a preparação de um composto de Fórmula (I) conforme definido em qualquer uma das formas de realização 1 a 12,

[00448] compreendendo as etapas de:

[00449] reagir um composto de Fórmula (III)



[00450] em que R1 e R2 são cada qual independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em H e halogênio;

[00451] com o composto de Fórmula (IV)

[00452] NR₃R₄ (IV)

[00453] em que R3 e R4 são como definido para o composto de Fórmula (I),

[00454] na presença de reagentes formadores de ligação de amida, em particular T₃P e uma base, de preferência piridina,

[00455] para obter um composto de Fórmula (II), e reagir o composto obtido com

[00456] NH₂-OH (V)

[00457] ou haleto de hidrogênio do mesmo,

[00458] na presença de uma base, de preferência piridina,

[00459] para obter um composto de Fórmula (I); e opcionalmente converter o composto de Fórmula (I) em um sal farmacologicamente

aceitável do mesmo.

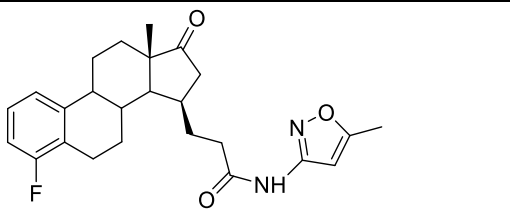
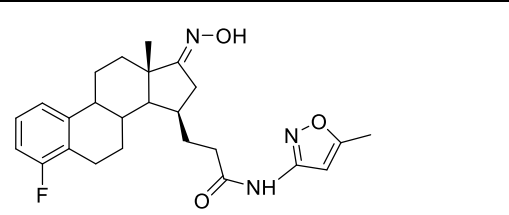
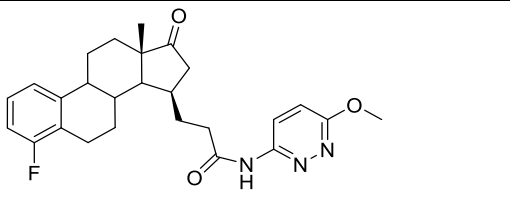
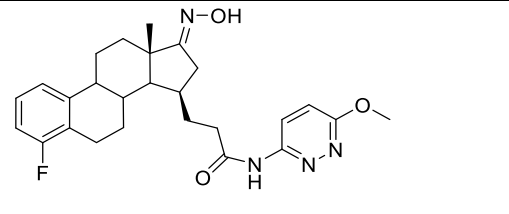
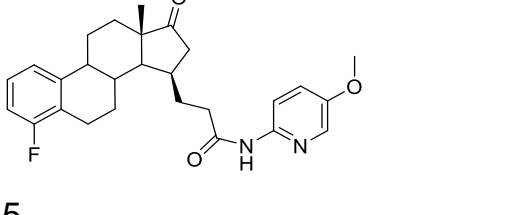
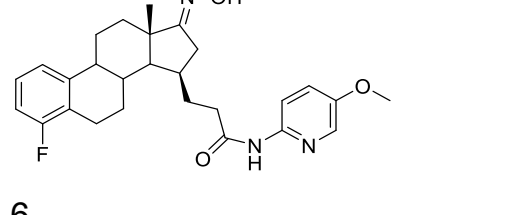
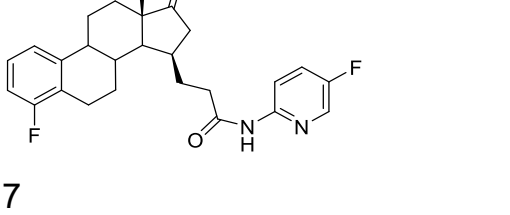
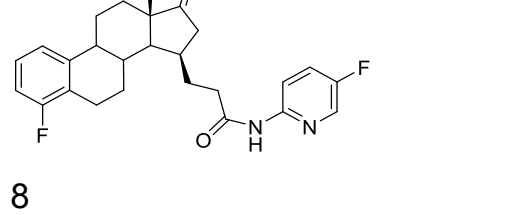
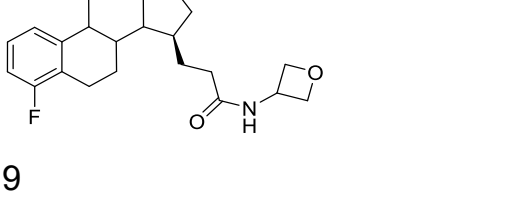
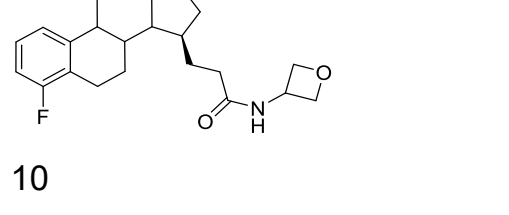
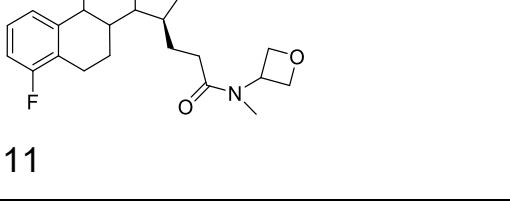
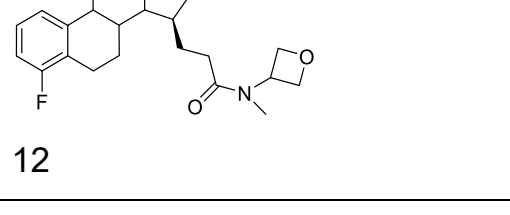
[00460] 26. Método para tratar ou prevenir uma doença selecionada de um grupo que consiste em câncer de mama, carcinoma da próstata, câncer de ovário, câncer uterino, câncer endometrial, hiperplasia endometrial, endometriose, miomas uterinos, adenomiose, síndrome ovariana policística, dismenorreia, menorragia, metrorragia, contracepção, prostatidina, hiperplasia prostática benigna, disfunção urinária, sintomas do trato urinário inferior, prostatite crônica/síndrome da dor pélvica crônica (CP/CPSS), lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose múltipla, obesidade, artrite reumatoide, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), câncer de pulmão, câncer de cólon, feridas de tecido, rugas da pele e catarata em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo administrar o composto conforme recitado em qualquer uma das formas de realização 1 a 12 ao paciente.

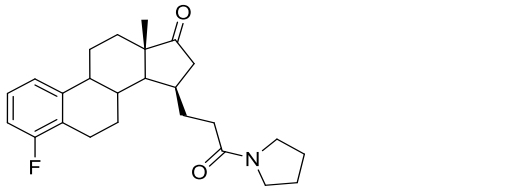
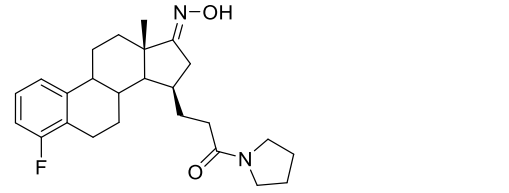
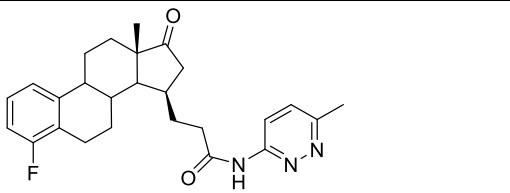
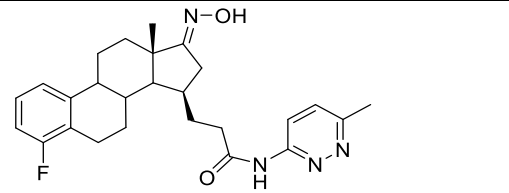
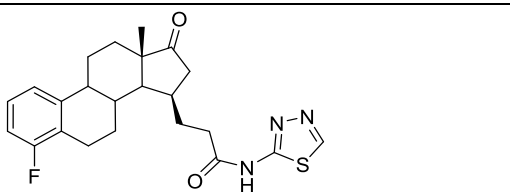
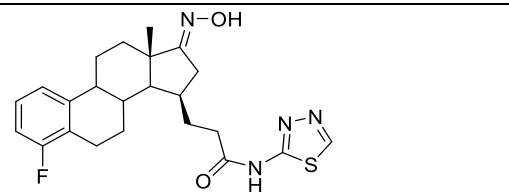
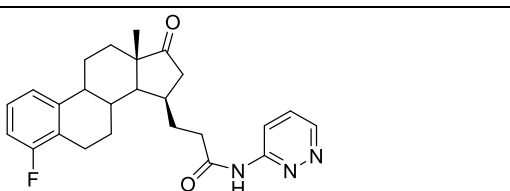
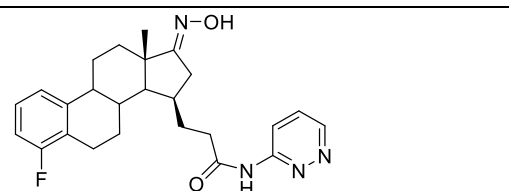
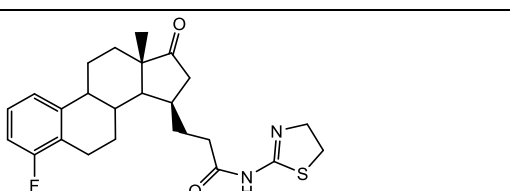
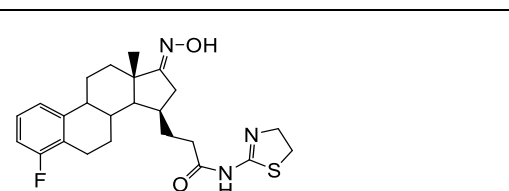
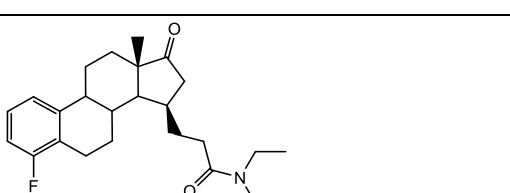
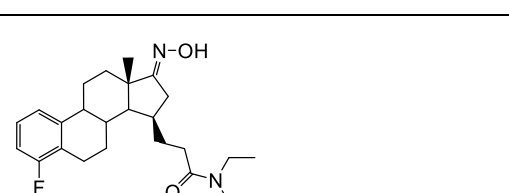
[00461] 27. Um método para tratar uma doença selecionada de um grupo que consiste em câncer de mama, carcinoma da próstata, câncer de ovário, câncer uterino, câncer endometrial, hiperplasia endometrial, endometriose, miomas uterinos, adenomiose, síndrome do ovário policístico, dismenorreia, menorragia, metrorragia, contracepção, prostatidina, hiperplasia prostática benigna, disfunção urinária, sintomas do trato urinário inferior, prostatite crônica/síndrome da dor pélvica crônica (CP/CPSS), lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose múltipla, obesidade, artrite reumatoide, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), câncer de pulmão, câncer de cólon, feridas de tecido, rugas da pele e catarata em um paciente em necessidade do mesmo, compreendendo a administração do composto conforme recitado em qualquer uma das formas de realização 1 a 12 ao paciente.

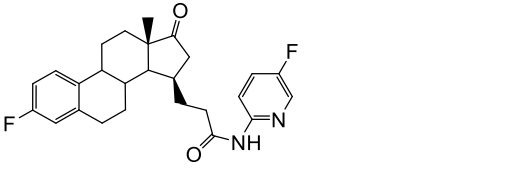
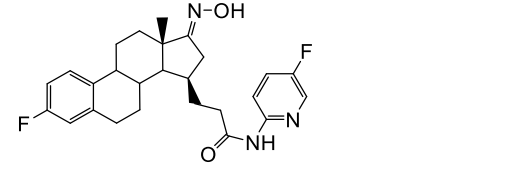
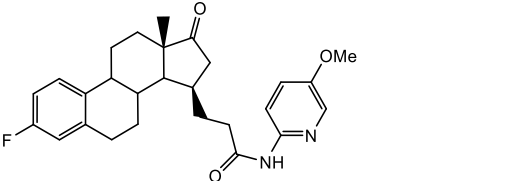
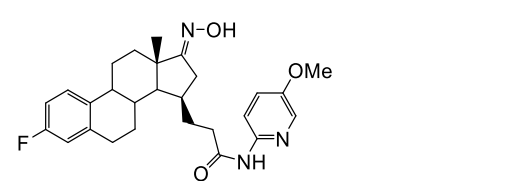
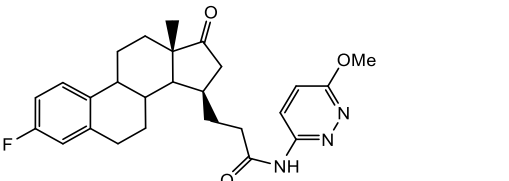
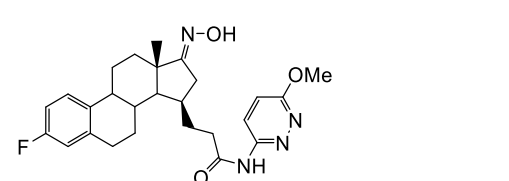
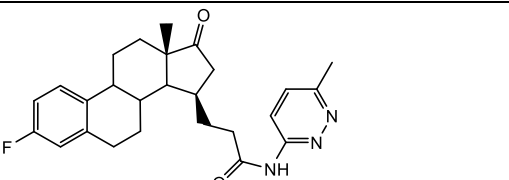
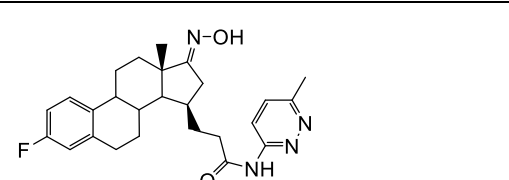
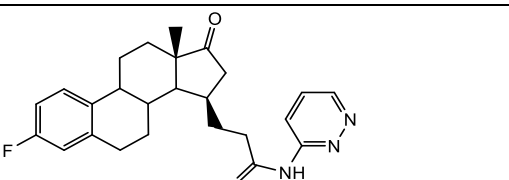
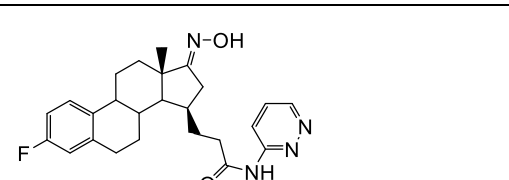
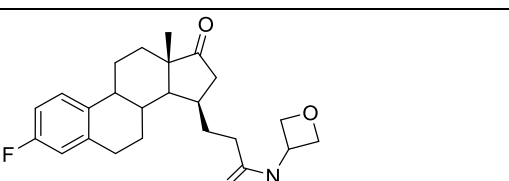
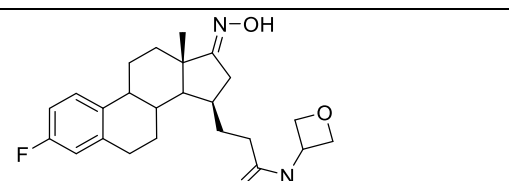
EXEMPLOS DA INVENÇÃO

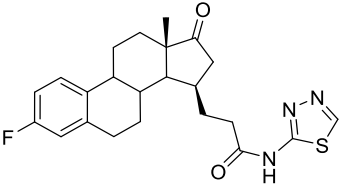
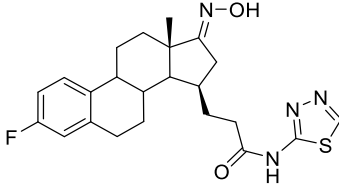
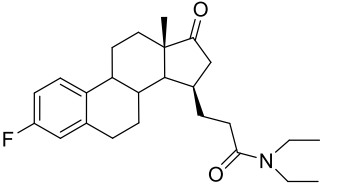
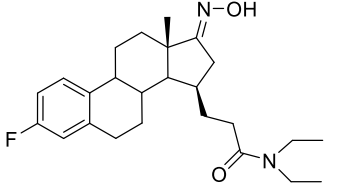
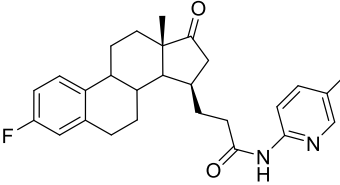
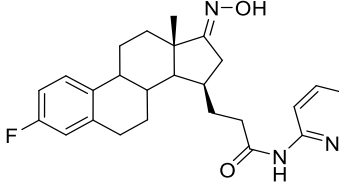
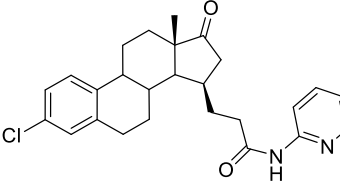
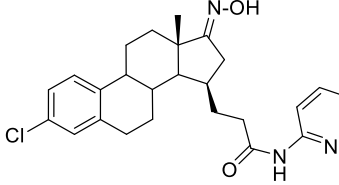
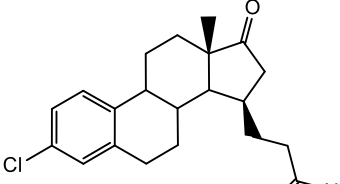
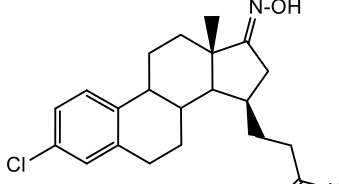
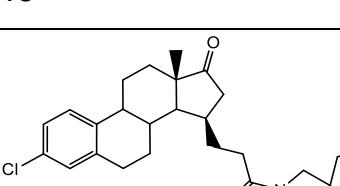
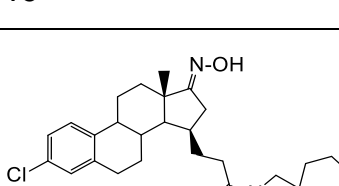
[00462] Exemplos representativos de compostos de Fórmula (I) e (II) são mostrados na Tabela 1.

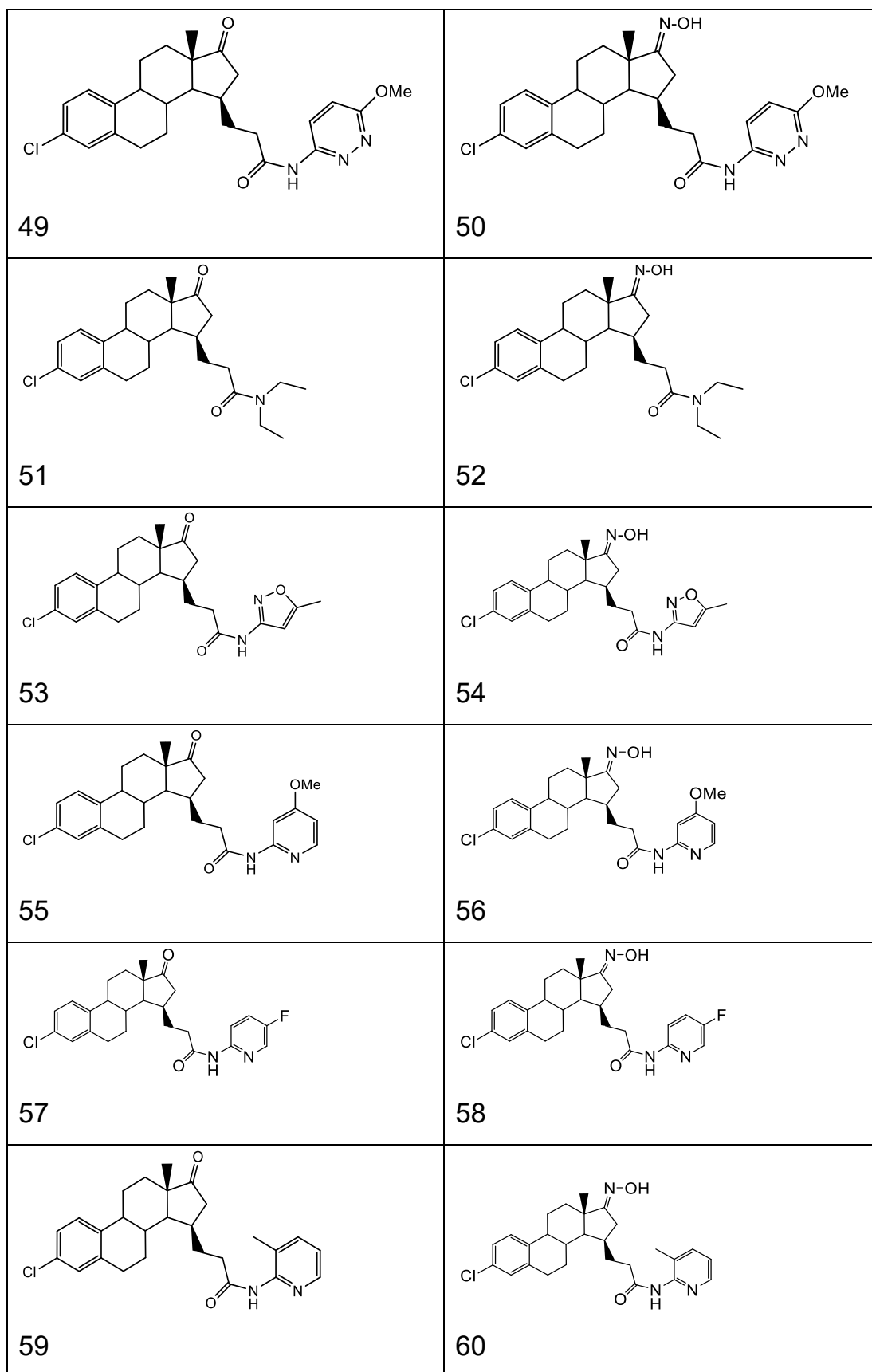
Tabela 1

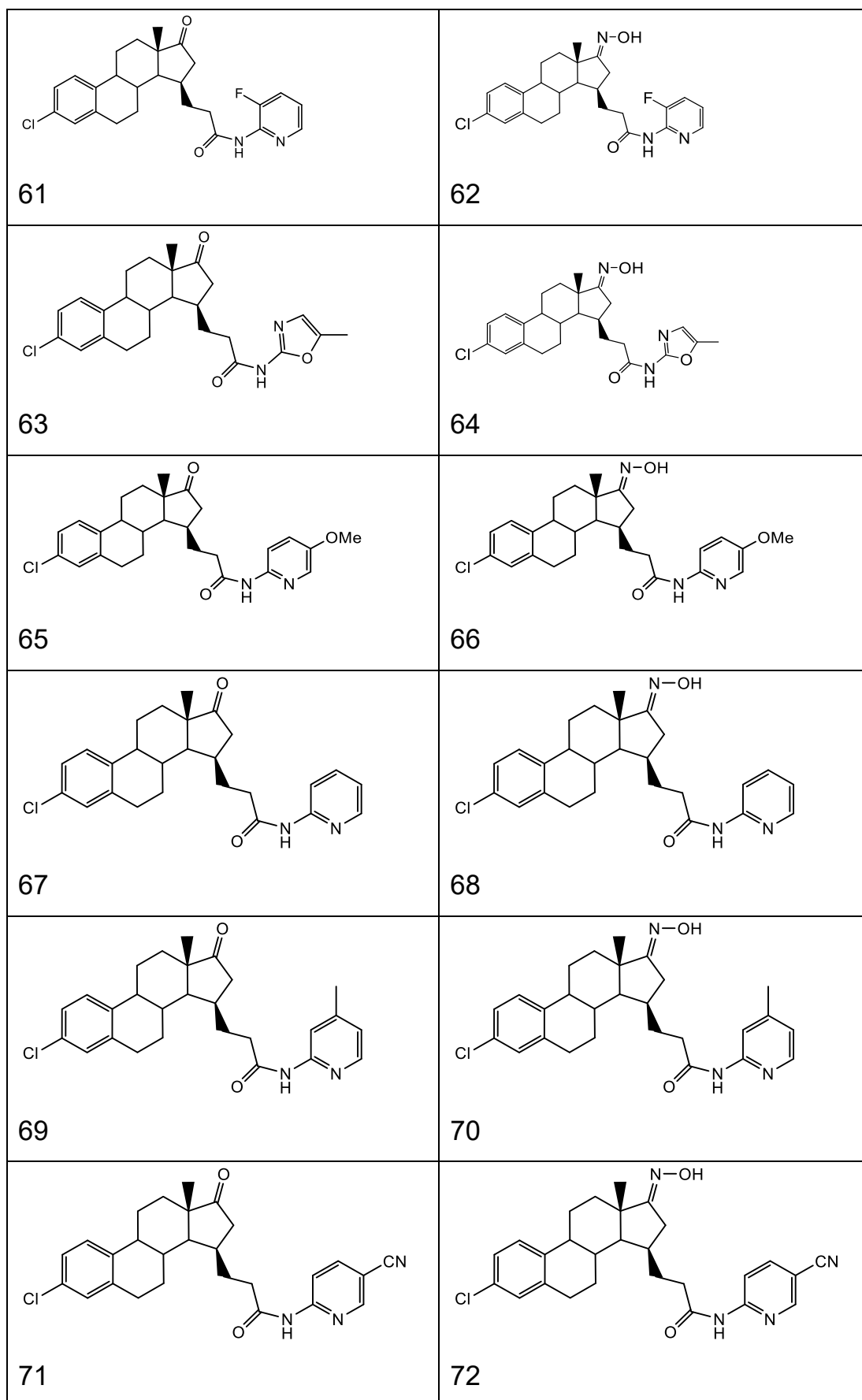
 <p>1</p>	 <p>2</p>
 <p>3</p>	 <p>4</p>
 <p>5</p>	 <p>6</p>
 <p>7</p>	 <p>8</p>
 <p>9</p>	 <p>10</p>
 <p>11</p>	 <p>12</p>

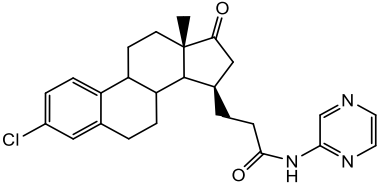
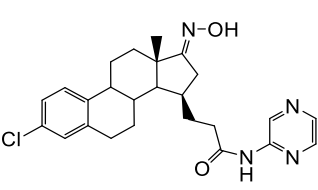
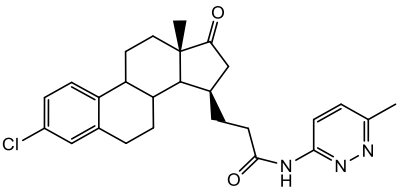
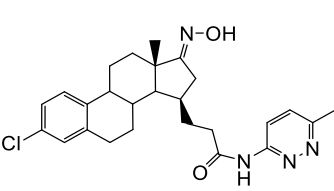
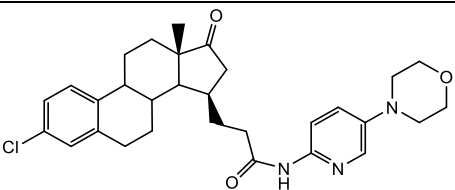
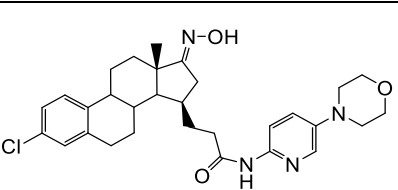
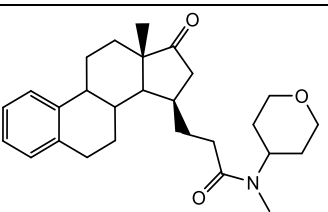
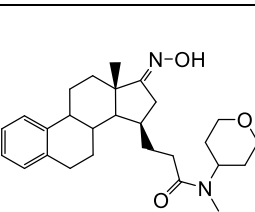
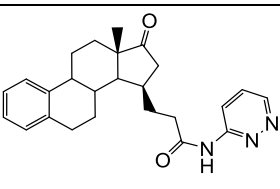
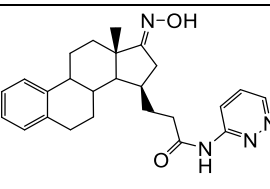
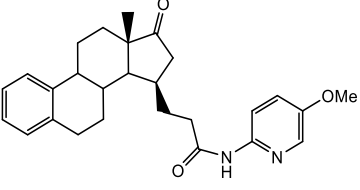
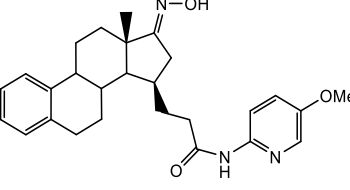
 <p>13</p>	 <p>14</p>
 <p>15</p>	 <p>16</p>
 <p>17</p>	 <p>18</p>
 <p>19</p>	 <p>20</p>
 <p>21</p>	 <p>22</p>
 <p>23</p>	 <p>24</p>

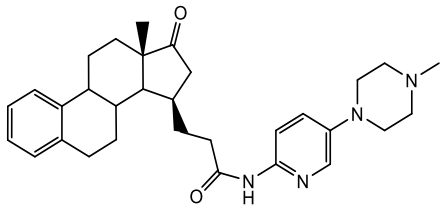
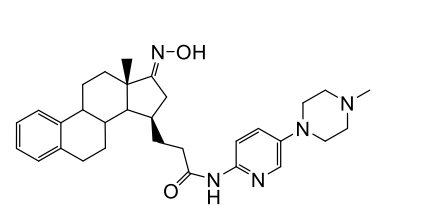
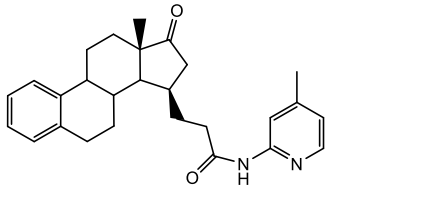
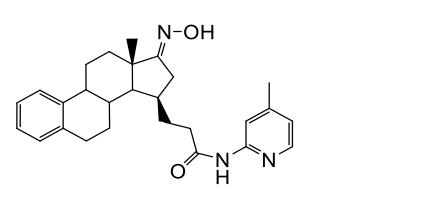
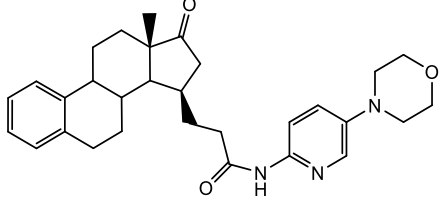
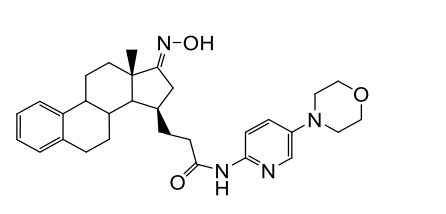
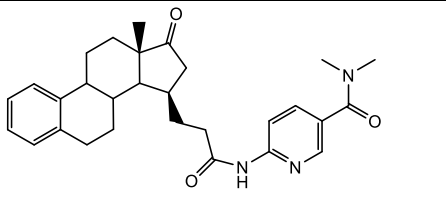
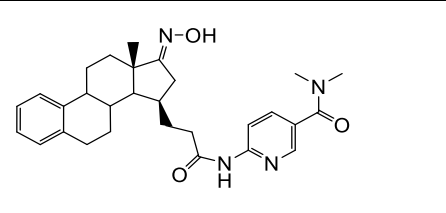
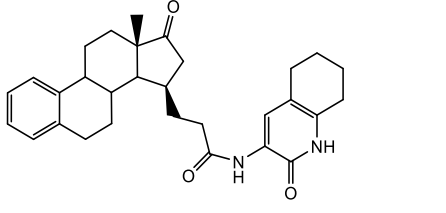
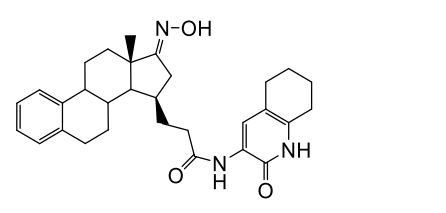
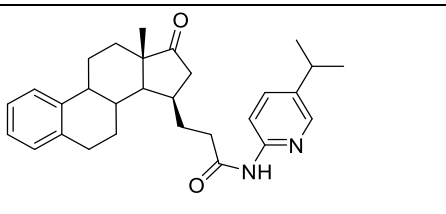
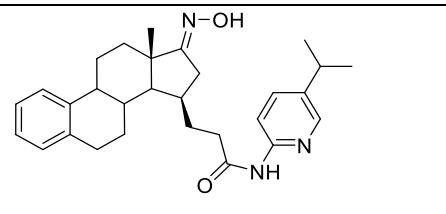
 <p>25</p>	 <p>26</p>
 <p>27</p>	 <p>28</p>
 <p>29</p>	 <p>30</p>
 <p>31</p>	 <p>32</p>
 <p>33</p>	 <p>34</p>
 <p>35</p>	 <p>36</p>

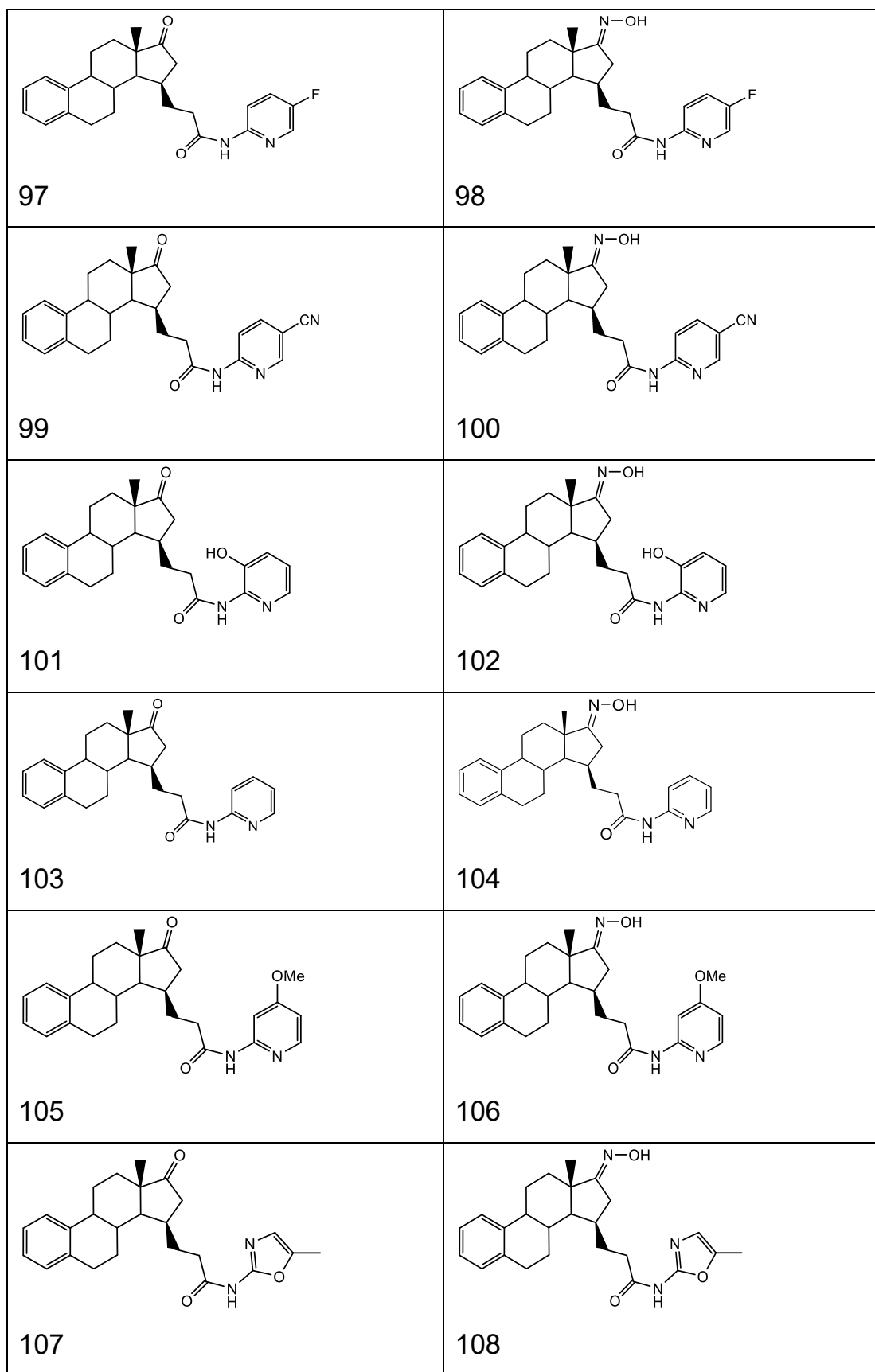
 <p>37</p>	 <p>38</p>
 <p>39</p>	 <p>40</p>
 <p>41</p>	 <p>42</p>
 <p>43</p>	 <p>44</p>
 <p>45</p>	 <p>46</p>
 <p>47</p>	 <p>48</p>

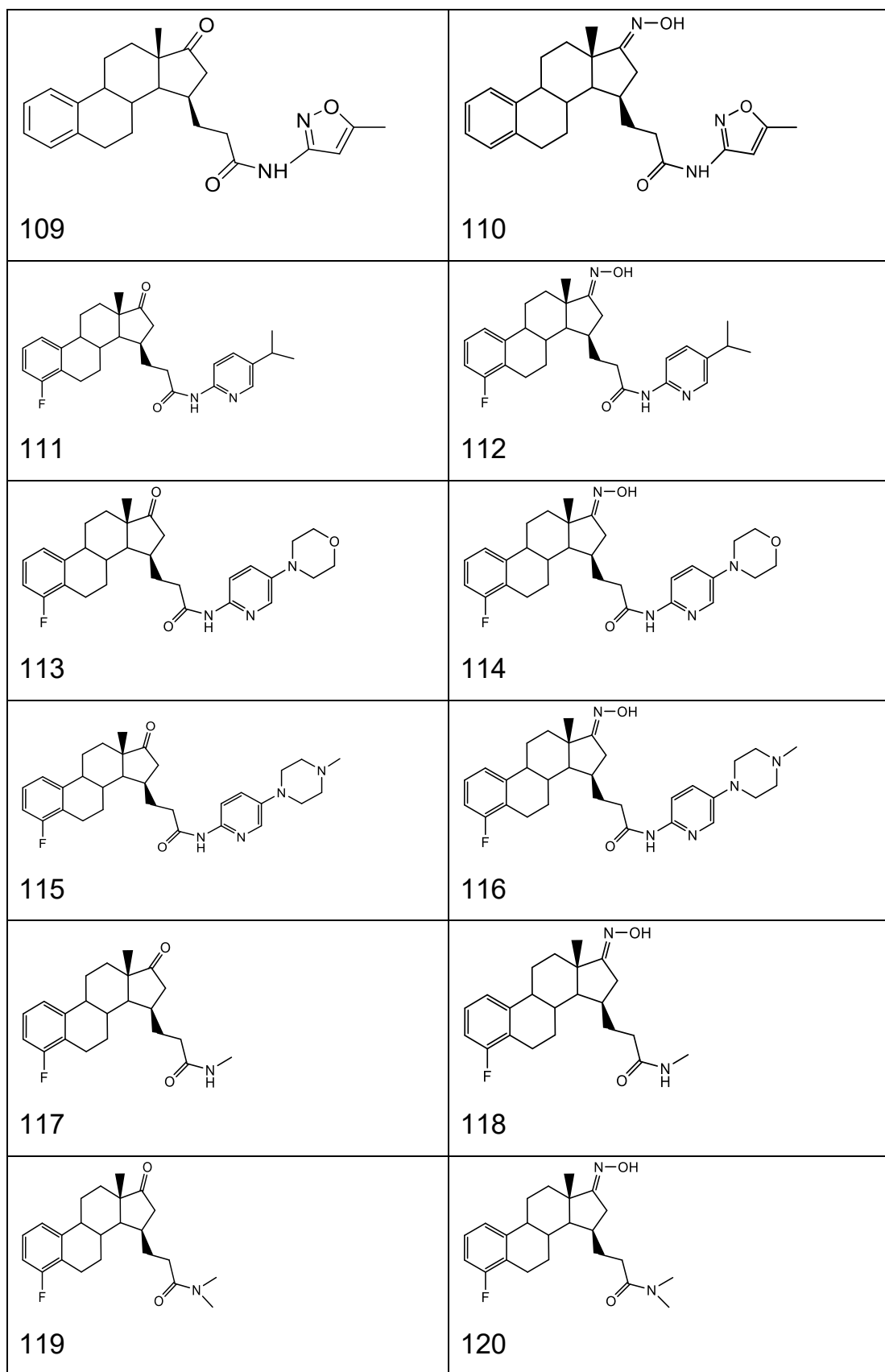


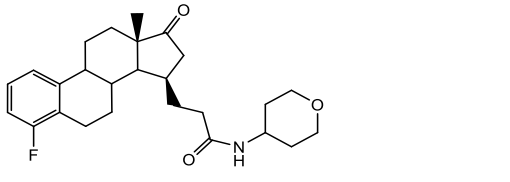
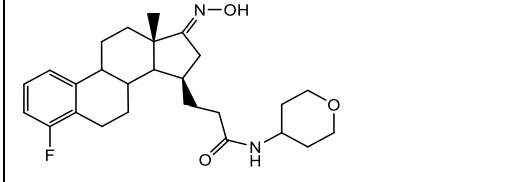
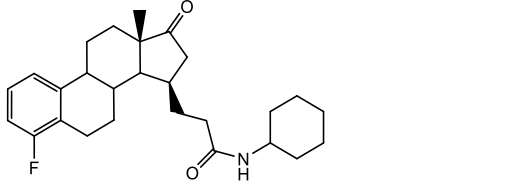
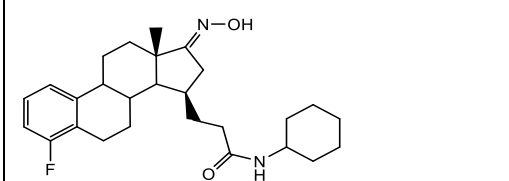
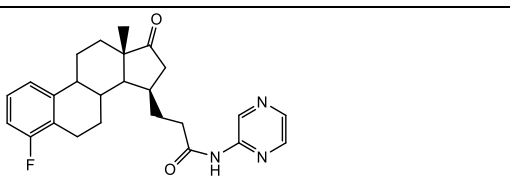
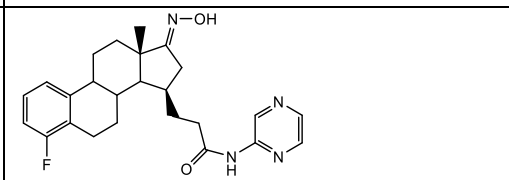
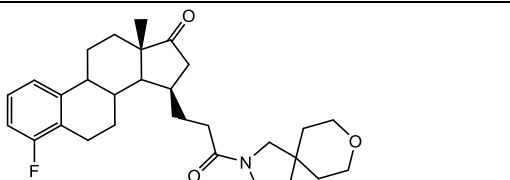
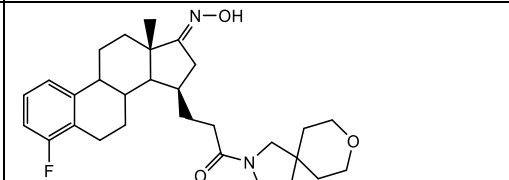
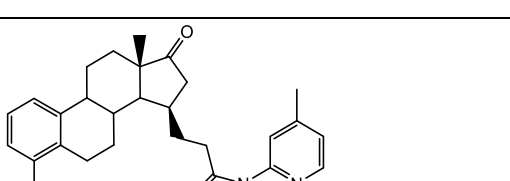
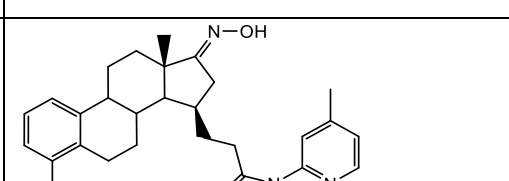
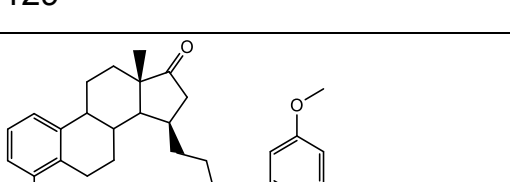
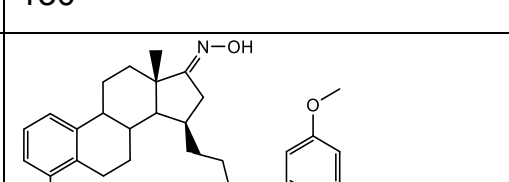


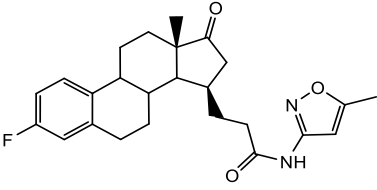
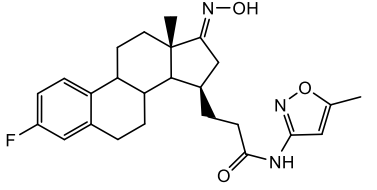
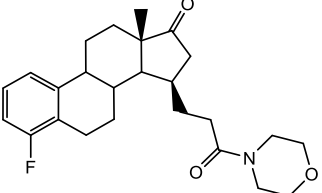
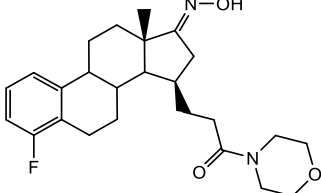
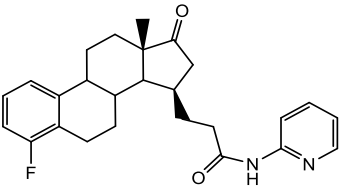
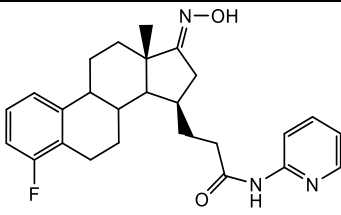
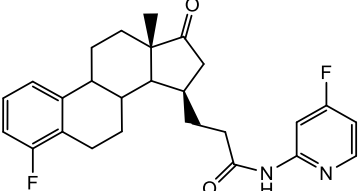
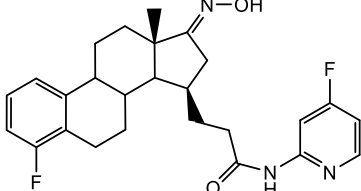
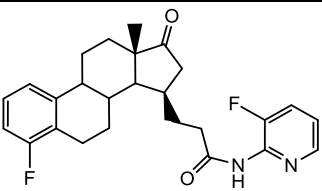
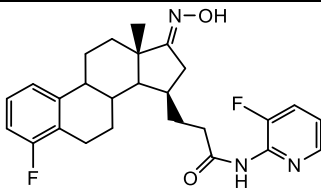
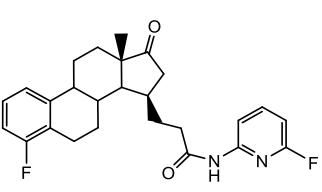
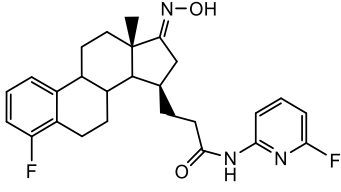
 <p>73</p>	 <p>74</p>
 <p>75</p>	 <p>76</p>
 <p>77</p>	 <p>78</p>
 <p>79</p>	 <p>80</p>
 <p>81</p>	 <p>82</p>
 <p>83</p>	 <p>84</p>

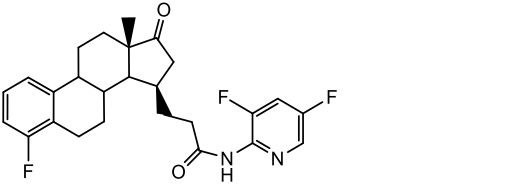
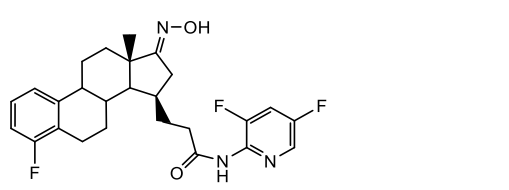
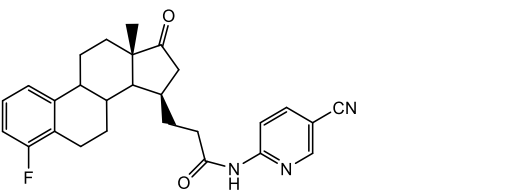
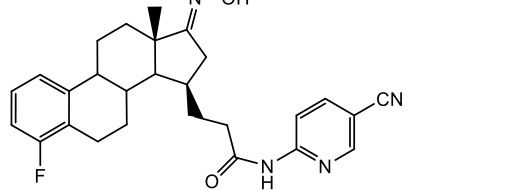
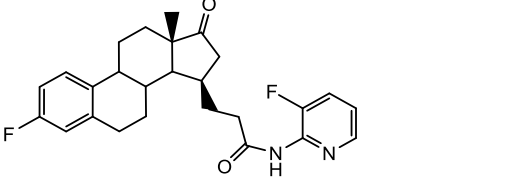
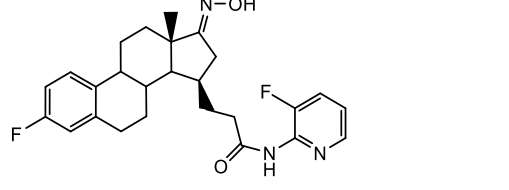
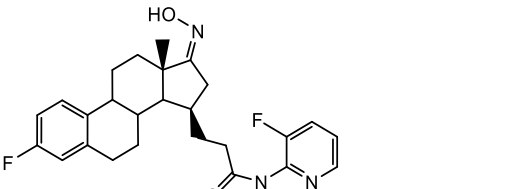
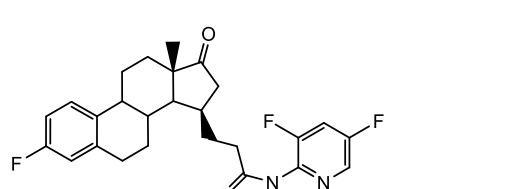
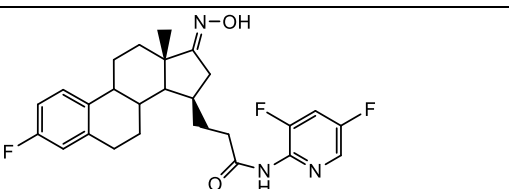
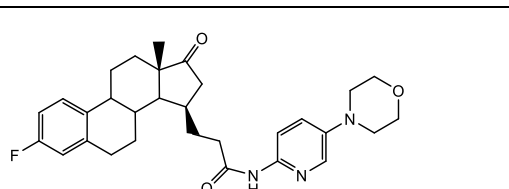
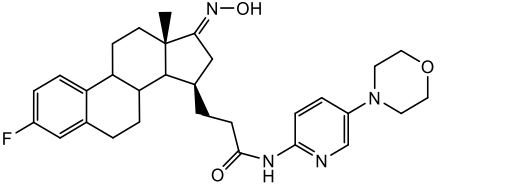
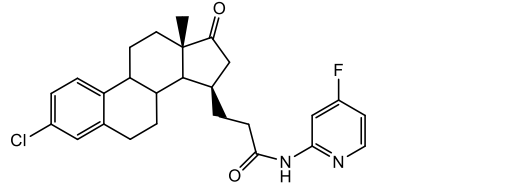
 <p>85</p>	 <p>86</p>
 <p>87</p>	 <p>88</p>
 <p>89</p>	 <p>90</p>
 <p>91</p>	 <p>92</p>
 <p>93</p>	 <p>94</p>
 <p>95</p>	 <p>96</p>

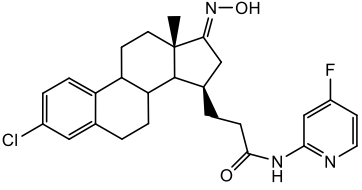
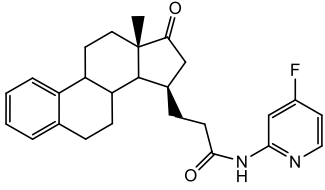
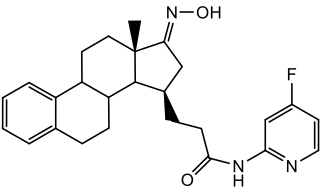
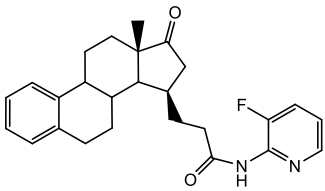
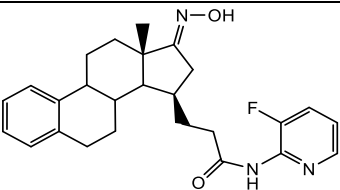
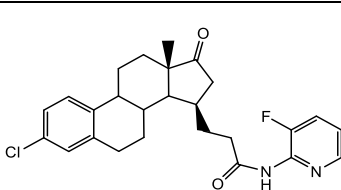
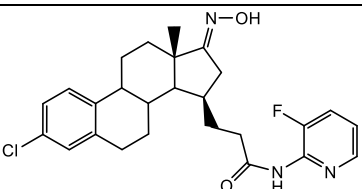
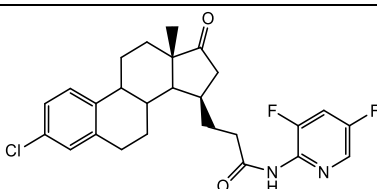
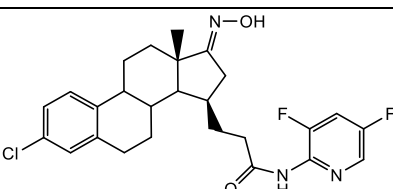
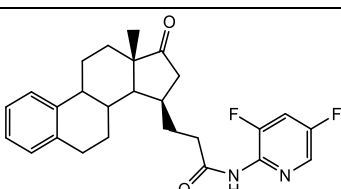
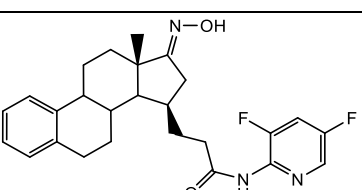
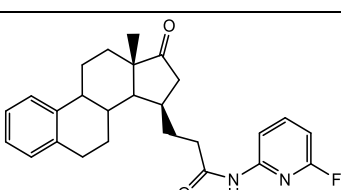


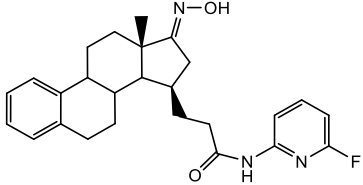
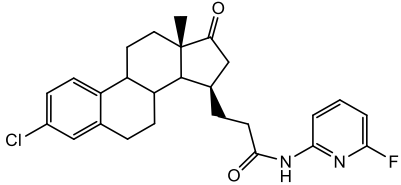
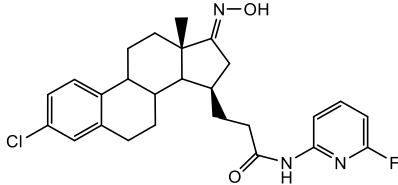
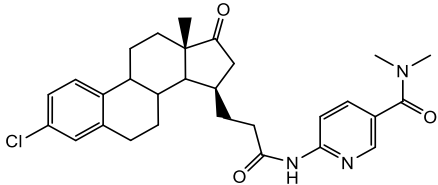
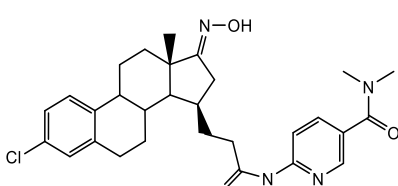
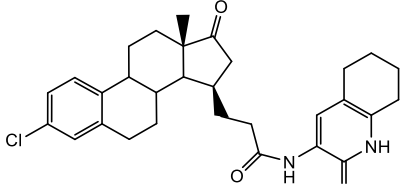
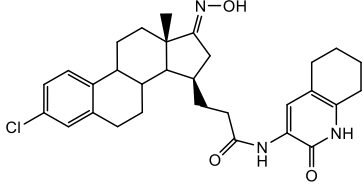
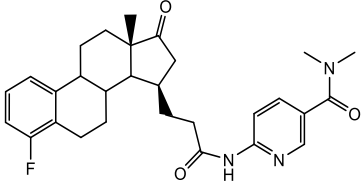
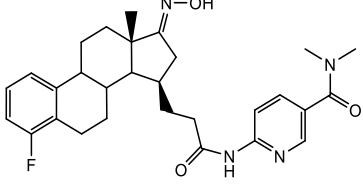
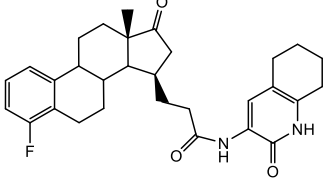
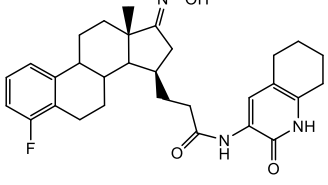


 <p>121</p>	 <p>122</p>
 <p>123</p>	 <p>124</p>
 <p>125</p>	 <p>126</p>
 <p>127</p>	 <p>128</p>
 <p>129</p>	 <p>130</p>
 <p>131</p>	 <p>132</p>

 <p>133</p>	 <p>134</p>
 <p>135</p>	 <p>136</p>
 <p>137</p>	 <p>138</p>
 <p>139</p>	 <p>140</p>
 <p>141</p>	 <p>142</p>
 <p>143</p>	 <p>144</p>

 <p>145</p>	 <p>146</p>
 <p>147</p>	 <p>148</p>
 <p>149</p>	 <p>150a</p>
 <p>150b</p>	 <p>151</p>
 <p>152</p>	 <p>153</p>
 <p>154</p>	 <p>155</p>

 <p>156</p>	 <p>157</p>
 <p>158</p>	 <p>159</p>
 <p>160</p>	 <p>161</p>
 <p>162</p>	 <p>163</p>
 <p>164</p>	 <p>165</p>
 <p>166</p>	 <p>167</p>

 <p>168</p>	 <p>169</p>
 <p>170</p>	 <p>171</p>
 <p>172</p>	 <p>173</p>
 <p>174</p>	 <p>175</p>
 <p>176</p>	 <p>177</p>
 <p>178</p>	

[00463] Compostos desta invenção são da mesma forma úteis na forma de sais de adição de ácido ou base, hidratos, ou solvatos dos

mesmos.

MÉTODOS DE PREPARAÇÃO GERAIS

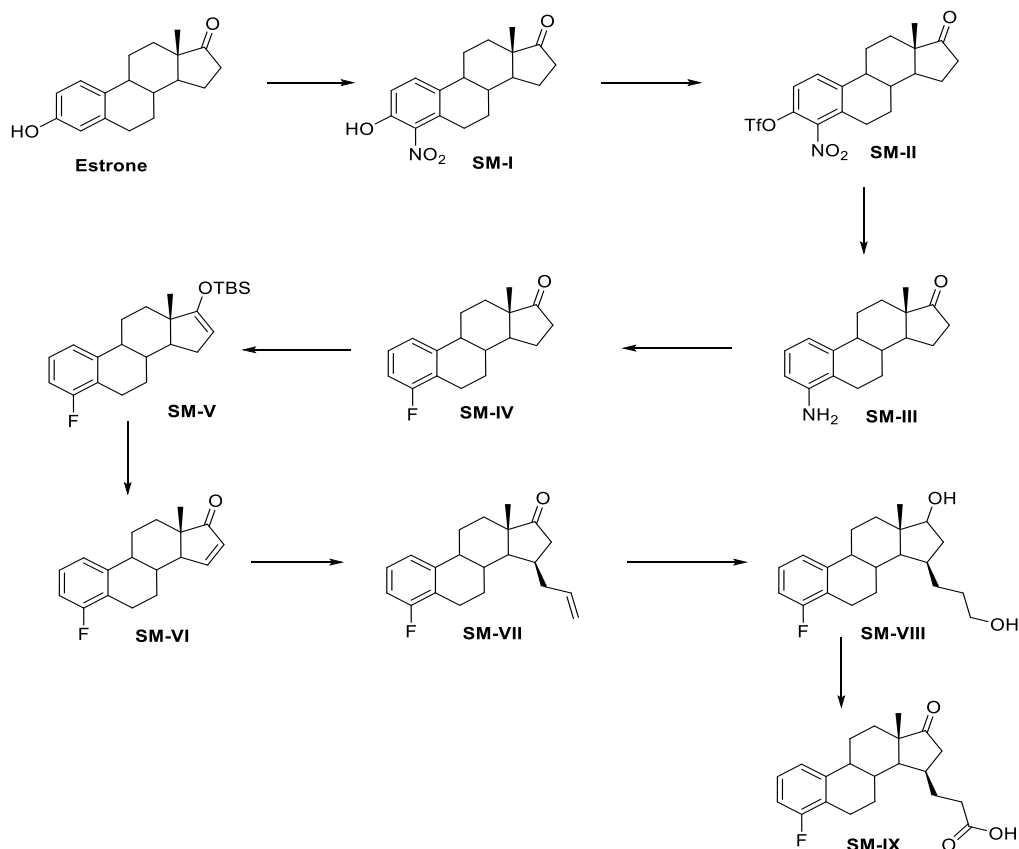
[00464] Os compostos da presente invenção podem ser preparados por métodos conhecidos na técnica.

[00465] Os seguintes exemplos ilustram a preparação dos Compostos de Fórmula (I).

Preparação dos precursores e materiais de partida de síntese

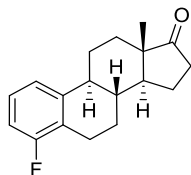
Preparação do material de partida Ácido IX

[00466] O Composto **SM-IX** foi sintetizado a partir de Estrona (Esquema 1.). Métodos de Horwitz *et al* (J. Med. Chem., **1986**, 29 (5), 692-698) produziram amina **SM-III**, que foi fluorado usando condições de Labrie *et al*. WO 2008124922. A fluoreto **SM-IV** foi convertido para enona **SM-VI** por método de silição/oxidação de Kobaiashi *et al* (Tetrahedron, 71(35), 5918-5924; 2015). A alilação, hidroboração e oxidação de **SM-VI** a **SM-IX** foi realizada como nas patentes WO2005/047303 e WO2006/125800.



Legenda da Figura: Estrona

Composto SM-IV:



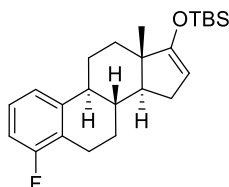
[00467] A solução de **Composto SM-III** (11,00 g, 40,8 mmol, 100 % em mol) em diclorometano (430 mL) foi adicionada ao eterato de dietila de trifluoreto de boro líquido (7,9 mL, 64,20 mmol, 157 % em mol) ao mesmo tempo que agitando a -15 °C sob nitrogênio (tempo de adição de aprox. 10-15 mins). A mistura de reação foi agitada durante 15 min. a -15 °C antes da solução de *tert*-butil nitrito (5,9 mL, 49,80 mmol, 122 % em mol) em diclorometano (50 mL) ser adicionada à ela gota a gota durante um período de 10 min. A mistura de reação foi agitada durante outros 15 min. a -15 °C, e depois a 0-5 °C durante 30 min.

[00468] A solução foi adicionada ao n-pentano (2,25 L) a fim de produzir um precipitado bege. Os licores foram decantados, e o resíduo foi lavado com mais n-pentano (400 mL). O sólido bege (12,00 g) foi secado em vácuo em temperatura ambiente durante a noite.

[00469] O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna *flash* usando n-hexanos e acetato de etila (10-30 %) como sistema de solvente. O produto desejado foi isolado como um sólido creme. O rendimento de **Composto SM-IV** foi 70 % (7,82 g).

[00470] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,91 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$), 1,34-1,70 (m, 6 H), 1,93-1,99 (m, 1 H), 2,04-2,21 (m, 3 H), 2,27-2,46 (m, 2 H), 2,48-2,56 (m, 1 H), 2,66-2,77 (m, 1 H), 2,95-3,03 (m, 1 H), 6,84-6,90 (m, 1 H, $-\text{Ar H}$), 7,06-7,16 (m, 2 H, $2x\text{-ArH}$).

Composto SM-V:

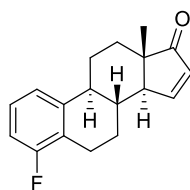


[00471] *tert*-Butildimetilsilil triflato (7,1 mL, 31,10 mmol, 110 % em mol) foi adicionado gota a gota, durante um período de 20 min., a uma solução agitada de **Composto SM-IV** (7,70 g, 28,27 mmol, 100 % em mol) e trietilamina (6,0 mL, 42,72 mmol, 151 % em mol) em diclorometano (75 mL) em temperatura ambiente sob nitrogênio. A mistura de reação foi agitada em temperatura ambiente durante 2 h.

[00472] A mistura de reação foi diluída com diclorometano (95 mL) e foi lavada com a solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (2x70 mL) e salmoura (70 mL). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida a fim de proporcionar o Exemplo desejado como um sólido creme. O rendimento do **Composto SM-V** foi quantitativo (11,42 g). Este Exemplo foi usado na próxima reação sem outra purificação.

[00473] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,14-0,19 (m, 6H, 2x- CH_3), 0,86 (s, 3 H, - CH_3), 0,94 (s, 9H, 3 x - CH_3), 1,21-1,62 (m, 5 H), 1,78-2,06 (m, 3 H), 2,08-2,16 (m, 1 H), 2,25-2,38 (m, 2 H), 2,64-2,88 (m, 1 H), 2,90-2,99 (m, 1 H), 4,48 (dd, 1 H, $J = 3,1, 1,5$ Hz), 6,82-6,88 (m, 1 H, -Ar H), 7,05-7,13 (m, 2 H, 2x-ArH).

Composto SM-VI:



[00474] A mistura de **Composto SM-V** (11,42 g, 28,27 mmol, 100 % em mol) e acetato de paládio (0,63 g, 2,83 mmol, 10 % em mol) em dimetilsulfóxido (75 mL) e diclorometano (50 mL) foi agitada a 35 °C sob uma atmosfera de oxigênio (balão) durante 16 h. Depois desse tempo, o material de partida ainda estava presente por tlc. Então, mais acetato de paládio (126 mg, 0,56 mmol, 2 % em mol) foi adicionado à mistura e foi agitada durante outras 7 h a 35 °C. Depois desse tempo, TLC mostrou que a reação foi concluída.

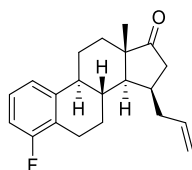
[00475] A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e foi vertida em uma solução de bicarbonato de sódio aquosa saturada (300 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (400 mL). A camada orgânica foi lavada com água (300 mL) e salmoura (200 mL) e foi secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida a fim de proporcionar um sólido laranja/marrom.

[00476] O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna *flash* usando n-hexanos e acetato de etila (0-30 %) como sistema de solvente. O produto desejado foi isolado como um sólido rosado/branco e foi secado no forno a vácuo. O rendimento do **Composto SM-VI** foi 72 % (5,50 g).

[00477] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,11 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$), 1,46-1,58 (m, 1 H), 1,66-1,88 (m, 3 H), 1,97-2,07 (m, 1 H), 2,23-2,31 (m, 1 H), 2,35-2,54 (m, 3 H), 2,72-2,84 (m, 1 H), 3,03 (dd, 1 H, $J = 17,9, 6,4$ Hz), 6,11 (dd, 1 H, $J = 6,0, 3,2$ Hz), 6,83-6,92 (m, 1 H, $-\text{Ar H}$), 7,05-7,18 (m, 2 H, $2x-\text{Ar H}$), 7,63-7,66 (m, 1H).

[00478] MS m/z (ES^+): 271 ($\text{M} + \text{H}$).

Composto SM-VII:



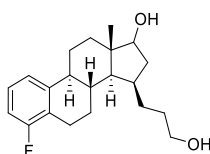
[00479] A frasco com três gargalos seco foi carregado sob a atmosfera de nitrogênio com iodeto de cobre (7,90 g, 41,48 mmol, 350 % em mol), cloreto de lítio (1,76 g, 41,48 mmol, 350 % em mol) e tetra-hidrofurano anidroso (60 mL). A mistura foi agitada durante 20 min. em temperatura ambiente e foi resfriada a -70 °C. Brometo de alil magnésio (41,5 mL, 41,48 mmol, 350 % em mol) foi em seguida adicionado gota a gota, mantendo a temperatura abaixo de -70 °C. Clorotrimetilsilano (5,3 mL, 41,48 mmol, 350 % em mol) foi adicionado gota a gota à mistura de reação, mantendo a temperatura a -70 °C, seguido pela adição de

uma solução de **Composto SM-VI** (3,20 g, 11,85 mmol, 350 % em mol) em tetra-hidrofurano anidroso (60 mL), a qual foi adicionada gota a gota mantendo a temperatura abaixo de -65 °C. A mistura de reação foi permitida aquecer lentamente em temperatura ambiente ao mesmo tempo que agitando durante a noite.

[00480] A mistura foi vertida em uma solução aquosa saturada de cloreto de amônio (75 mL) e foi extraída com acetato de etila (3 x 70 mL). Os extratos combinados foram lavados com HCl 1M (2 x 50 mL), água (2 x 50 mL) e solução de amônia aquosa diluída (5 x 25 mL) (até a solução ficar incolor). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna *flash* usando n-hexanos e acetato de etila (10 %) como sistema de solvente. O rendimento de **Composto SM-VII** foi 77 % (2,85 g).

[00481] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,05 (s, 3 H, -CH₃), 1,40-1,57 (m, 3 H), 1,71-1,82 (m, 2 H), 1,89-1,96 (m, 1 H), 2,04-2,20 (m, 2 H), 2,31-2,50 (m, 6 H), 2,72-2,84 (m, 1 H), 2,94-3,03 (m, 1 H), 5,02-5,08 (m, 2 H, CH=CH₂), 5,69-5,81 (m, 1 H, CH=CH₂), 6,88 (t, 1 H, ArH, J = 8,7Hz), 7,05-7,16 (m, 2 H, 2 x ArH).

Composto SM-VIII:



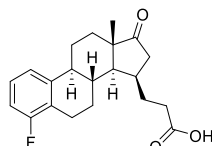
[00482] Um frasco estimulado por nitrogênio, seco foi carregado com **Composto SM-VII** (2,85 g, 9,13 mmol, 100 % em mol) e tetra-hidrofurano anidroso (70 mL). Uma solução a 1 M de complexo de borano-THF (18,3 mL, 18,30 mmol, 200 % em mol) foi adicionada gota a gota à solução anterior. A mistura de reação resultante foi aquecida até foi suavemente fluxada e agitada durante 1 h. Depois desse tempo, a mistura de reação foi resfriada em um banho com gelo a -5 °C e uma solução aquosa a 3 M de hidróxido de sódio (28 mL) foi

adicionada à ela muito cuidadosamente. Depois que a adição foi concluída e a efervescência cessou, peróxido de hidrogênio 30 % (28 mL) foi adicionado, e a mistura foi suavemente refluxada durante 2 h.

[00483] A mistura de reação foi resfriada em temperatura ambiente e extraída com acetato de etila (3 x 70 mL). Os extratos combinados foram lavados com água (2 x 50 mL) e salmoura (50 mL), secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida a fim de proporcionar o Exemplo desejado. O rendimento do **Composto SM-VIII** foi quantitativo (3,09 g).

[00484] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,82 (s, 3 H, $-\text{CH}_3$), 1,13-1,64 (m, 9 H), 1,81-1,88 (m, 1 H), 1,91-2,06 (m, 2 H), 2,16-2,27 (m, 2 H), 2,30-2,39 (m, 1 H), 2,63-2,74 (m, 1 H), 2,81-2,89 (m, 1 H), 3,54-3,69 (m, 3 H), 6,76-6,82 (m, 1 H, $-\text{Ar H}$), 6,98-7,08 (m, 2 H, 2 x $-\text{ArH}$).

[00485] **Ácido SM-IX: ácido [3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanoico]**



[00486] Ácido periódico (5,15 g, 22,60 mmol, 500 % em mol) e trióxido de cromo (23 mg, 0,23 mmol, 5,0 % em mol) foram dissolvidos em uma mistura de acetonitrila (36 mL) e água (12 mL). A solução foi resfriada a 0 °C em um banho de gelo/sal. Uma suspensão de **Composto SM-VIII** (1,5 g, 4,52 mmol, 100 % em mol) em acetonitrila (30 mL) foi adicionado à solução anterior durante um período de 40 min. enquanto mantendo a temperatura a ou abaixo de 0 °C. A mistura de reação foi agitada durante 1 h a 0 °C, em seguida a mistura foi lentamente aquecida em temperatura ambiente e agitada durante um adicional de 3,5 h.

[00487] A mistura de reação foi vertida em fosfato dibásico de sódio aquoso (~5 g em 100 mL) e foi extraída com acetato de etila (3 x 60 mL).

Os extratos orgânicos foram combinados e lavados com uma solução aquosa 5 % de bissulfito de sódio (2 x 40 mL), água (50 mL) e salmoura (50 mL), secados em sulfato de sódio, filtrados e concentrados sob pressão reduzida.

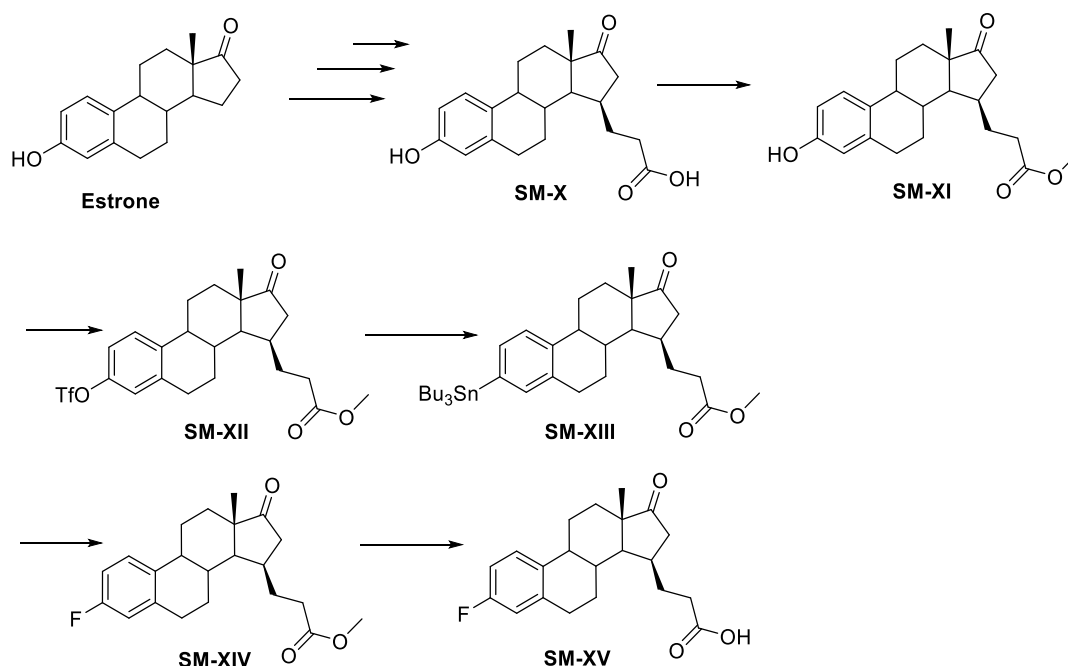
[00488] O material bruto foi purificado por cromatografia de coluna *flash* usando n-hexanos, acetato de etila (10-30 %) e ácido acético (1 %) como sistema de solvente, a fim de proporcionar um sólido branco. O sólido foi dissolvido em tolueno (50 mL) e agitado durante 15 min. O solvente foi removido em vácuo, e o sólido foi secado sob vácuo a 50°C a fim de proporcionar o produto desejado como um sólido branco. O rendimento bruto do **Composto** ácido **SM-IX** foi 71 % (1,11 g).

[00489] ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,99 (s, 3 H, -CH₃), 1,31-1,53 (m, 3 H), 1,55-1,78 (m, 3 H), 1,83-2,00 (m, 2 H), 2,09-2,17 (m, 1 H), 2,23-2,47 (m, 7 H), 2,68-2,80 (m, 1 H), 2,88-2,97 (m, 1 H), 6,81 (t, 1 H, -ArH, J = 8,6 Hz), 6,98-7,10 (m, 2 H, 2 x -ArH).

[00490] MS m/z (ES⁻): 343 (M - H).

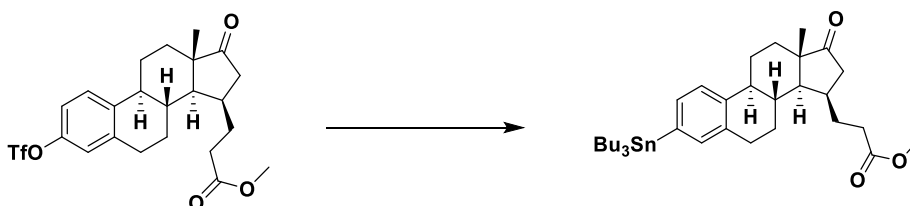
Preparação do material de partida Ácido SM-XV

[00491] C-3 Fluoro **SM-XV** foi sintetizado a partir de Estrona (Esquema 2.) por meio do Composto **SM-X**, o qual pode ser sintetizado como descrito em Messinger *et al.* Mol Cell Endocrinol. 2009 (301) 216-224. A síntese detalhada do composto **X** começando com estrona foi descrita em WO2008065100, WO2005/047303 e WO2006/125800. O ácido **SM-X** foi metilado por aquecimento em metanol na presença de ácido sulfúrico seguido por triflação. O derivado de bistributilestanho **SM-XIII** foi preparado a partir do triflato correspondente **SM-XII** seguido por fluorinação para XIV em 75 % de rendimento, (ref. WO 2010059943 e Furuia *et al.*, JACS 2009, 13 (15),1662). Vários métodos de deoxifluorinação de estrona estão disponíveis (Labrie, Fernand *et al.* PCT Int. Appl., 9946279, 16 de Setembro de 1999; Labrie, Fernand *et al.* PCT Int. Appl., 2004089971, 21 de Outubro de 2004).



Legenda da Figura: - Estrona

Composto XIII:

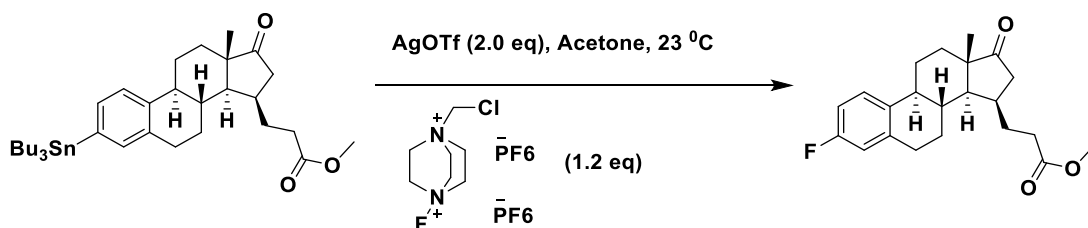


[00492] Em um tubo selado com tampa de rosca foram adicionados **Composto SM-XII** (10,0 g, 20,47 mmol, 100 % em mol) e 1,4-dioxano (120 mL). Bistribulestanho (230,7 mL, 40,99 mmol, 200 % em mol) e LiCl (4,2 g, 102,3 mmol, 500 % em mol) foram adicionados à mistura de reação. A mistura de reação foi desgaseificada com gás argônio durante 10 min, em seguida adicionados Pd(PPh₃)₄ (1,41 g, 1,22 mmol, 6 % em mol) e ela. O tubo foi selado sob nitrogênio, e a mistura foi agitada e aquecida a 100 °C em um banho de óleo pré-aquecido durante 4 horas. O progresso da reação foi monitorado por TLC e LC-MS. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente e extinguida com água (100 mL), extraída com acetato de etila (2 x 200 mL), em seguida filtrada através de celite, lavando bem com acetato de etila. Os solventes foram concentrados sob pressão reduzida para deixar um óleo viscoso

marrom. O bruto foi purificado por cromatografia *flash* (40 g de pressão) eluindo com um gradiente de 0 a 10 % de acetato de etila em hexanos para produzir o **Composto SM-XIII**.

[00493] ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,29-7,19 (m, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 2,95 (bs, 2 H), 2,42-0,87 (m, 46H). MS m/z (ES⁺): fraca ionização.

Composto SM-XIV:



Legenda da Figura: Acetona

[00494] Em uma solução agitada de **Composto SM-XIII** (14,0 g, 22,2 mmol, 1,0 eq) em acetona (140 mL) foi adicionado AgOTf (11,41 g, 44,4 mmol, 2,0 eq) em temperatura ambiente. A mistura de reação foi resfriada a 0 °C e adicionado 1-Clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano bis(hexafluorofosfato) (12,53 g, 26,6 mmol, 1,2 eq) e a mistura de reação foi agitada durante 40 min. O progresso da reação foi monitorado por TLC. A reação mass foi extinguida com água (100 mL) e extraída com acetato de etila (2 x 150 mL). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o composto bruto. O Composto bruto foi purificado por cromatografia *flash* usando 40 g de pressão e eluído com 0-20 % de acetato de etila em hexano. As porções orgânicas combinadas foram concentradas em vácuo para proporcionar o **Composto SM-XIV** desejado (6,0 g, 75,9 %) como um sólido branco.

[00495] ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7,30-7,27 (m, 1 H), 7,10-7,08 (d, 1 H, $J = 8$ Hz), 6,94-6,89 (m, 1 H), 3,59 (s, 3 H), 2,87 (bs, 2 H), 2,45-2,07 (m, 8 H), 1,86-1,32 (m, 8 H), 0,95 (s, 3 H). MS m/z (ES⁺): fraca ionização.

Composto SM-XV:

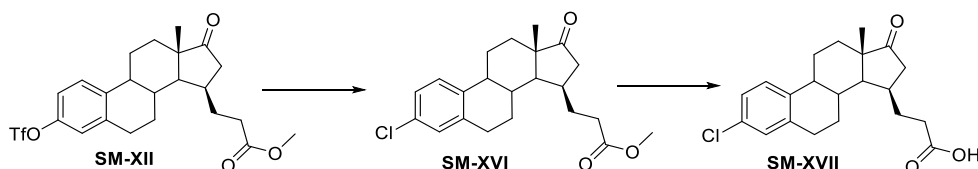
Legenda da Figura: Água

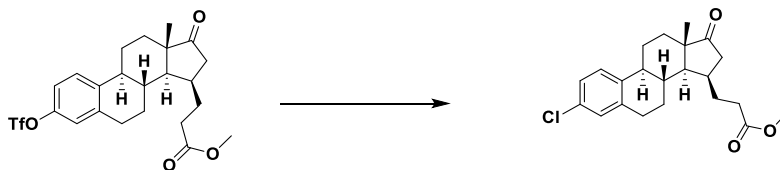
[00496] Em uma solução agitada de Composto **SM-XIV** (6,0 g, 16,7 mmol, 1,0 eq) em THF (60 mL), água (10,5 mL) e foi adicionado LiOH.H₂O (1,41 g, 33,5, 2,0 eq) em TA. A mistura de reação foi agitada em TA durante 4 h. O progresso da reação foi monitorado por TLC e LC-MS. A mistura de reação foi resfriada a 10 °C, e neutralizada com HCl 1 N (pH= 6) e extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o esbranquiçado. O Composto foi triturado com n-pentano (2 x 10 mL) para produzir 5,4 g de sólido branco, o qual foi purificado por purificação por HPLC prep. para proporcionar o Composto **SM-XV** (2,2 g, 38,19 %) como um sólido branco.

[00497] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,06 (s, 1 H), 7,29-7,27 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7,16-7,14 (d, 2 H, J = 8 Hz), 2,87 (bs, 2 H), 2,37-2,12 (m, 8 H), 1,82-1,67 (m, 4 H), 1,55-1,38 (m, 4 H), 0,84 (s, 3 H). MS m/z (ES⁺): 343,23 (M - H).

Ácido SM-XVII

[00498] O Triflato **SM-XII** no esquema 3 foi preparado seguido por métodos de Messinger *et al*, WO 2008065100. **SM-XII** foi convertido para derivado de cloro **SM-XVI** usando *t*-BuBrettPhos na presença de tris(dibenzilideno-acetona)dipaládio(0) (Pan *et al.*, Organic Letters, 13(18), 4974-4976; 2011) seguido por tratamento com LiOH em THF:água proporcionando o ácido desejado **SM-XVII**.



Composto SM-XVI:

[00499] Em um tubo selado com tampa de rosca foi adicionado tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio(0) (0,084 g, 0,092 mmol, 3 % em mol) e t-BuBrettPhos (0,133 g, 0,27 mmol, 9 % em mol) e 1,4-dioxano (10 mL) e o tubo foi selado sob nitrogênio. A mistura foi agitada e aquecida a 130 °C em um banho de óleo pré-aquecido durante 3 minutos. A mistura catalisadora foi resfriada em temperatura ambiente e esta mistura foi adicionado a uma solução do **Composto SM-XII** (1,5 g, 3,04 mmol, 100 % em mol) em 1,4-dioxano (11 mL), cloreto de potássio (0,908 g, 12,28 mmol, 400 % em mol) e fluoreto de potássio (0,178 g, 3,0 mmol, 100 % em mol). A mistura foi em seguida agitada e aquecida a 130 °C em um banho de óleo pré-aquecido durante 3 horas. O progresso da reação foi monitorado por TLC e LC-MS. A mistura foi resfriada em temperatura ambiente e em seguida filtrada através de celite, lavando bem com acetato de etila. Os solventes foram concentrados sob pressão reduzida para deixar um óleo viscoso marrom. O bruto foi purificado por cromatografia *flash* (40 g de pressão) eluindo com um gradiente de 0 a 20 % para proporcionar o **Composto SM-XVI**.

[00500] ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 7,29-7,27 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7,16-7,14 (d, 2 H, J = 8 Hz), 3,59 (s, 3 H), 2,87 (bs, 2 H), 2,41-2,07 (m, 8 H), 1,85-1,38 (m, 8 H), 0,95 (s, 3 H). MS m/z (ES⁺): fraca ionização.

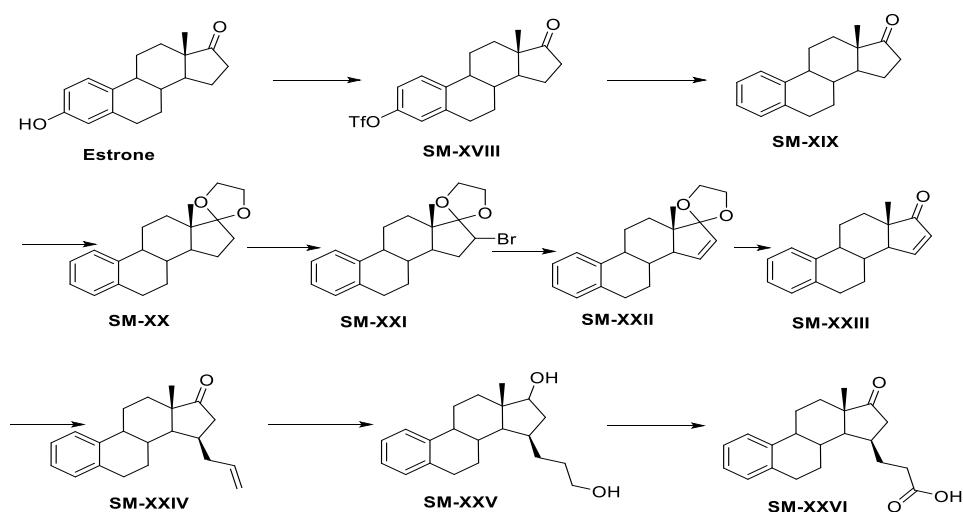
Composto SM-XVII:

Legenda da Figura: Água

[00501] Em uma solução agitada de **Composto SM-XVI** (1,7 g, 4,54 mmol, 1,0 eq) em THF:MeOH:Água (12,5 mL, 2:2:1) foi adicionado LiOH.H₂O (0,572 g, 13,6, 3,0 eq) em TA. A mistura de reação foi aquecida a 80 °C durante 1,5 h. O progresso da reação foi monitorado por TLC e LC-MS. A mistura de reação foi resfriada em TA, diluída com água 10 mL e lavada com acetato de etila 3 x 3 mL. A camada aquosa foi neutralizada com HCl 1 N (pH= 6) e extraída com acetato de etila (2 x 50 mL). A camada orgânica foi secada em sulfato de sódio, filtrada e concentrada sob pressão reduzida para proporcionar o esbranquiçado. O Composto foi triturado com n-pentano (2 x 10 mL) para proporcionar o composto desejado **SM-XVII** (1,3 g, 79 %) como um sólido branco. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 12,06 (s, 1 H), 7,29-7,27 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7,16-7,14 (d, 2 H, J = 8 Hz), 2,87 (bs, 2 H), 2,37-2,12 (m, 8 H), 1,82-1,67 (m, 4 H), 1,55-1,38 (m, 4 H), 0,84 (s, 3 H). MS m/z (ES⁺): 358,9 (M - H).

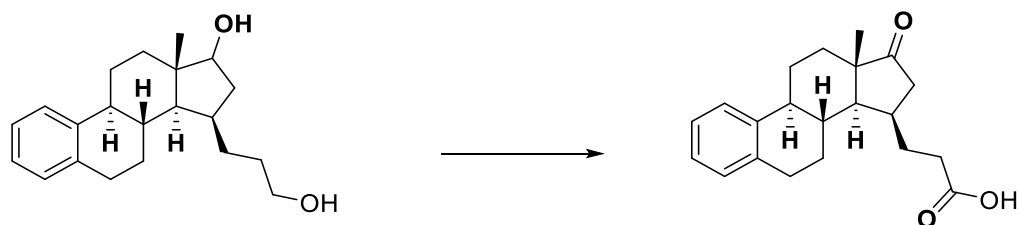
Preparação do material de partida **Ácido SM-XXVI**:

[00502] Composto **SM-XXVI** foi sintetizado a partir de Estrona por meio do triflato **SM-XVIII**, o qual foi preparado por métodos de Messinger *et al*, WO 2008065100. O C15-C16 **SM-XXIII** foi preparado de acordo com métodos descritos em WO2008065100. A alilação, hidroboração e oxidação de **SM-XXIII** a **SM-XXVI** foi realizada como nas patentes WO2005/047303 e WO2006/125800.



Legenda da Figura: Estrona

Composto SM-XXVI:



[00503] Em uma solução agitada de (8R,9S,13S,14S,15R)-15-(3-hidroxipropil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-ol (44,0 g 0,140 mol) em acetona (875 mL) e a solução resultante foi resfriada a 0 °C. Em outro RBF, reagente de Jones foi preparado dissolvendo o ácido crômico (35 g, 0,350 mol) em água (350 mL) e ácido sulfúrico conc. (41,14 g, 0,420 mol). O reagente de Jones preparado foi adicionado ao derivado alcoólico acima mantendo a temperatura a 0-2 °C. A adição foi concluída em 45 minutos. A massa de reação foi mantida a 0-2 °C durante 2-3 h. O progresso da reação foi monitorado por TLC. A massa de reação foi em seguida extinguida usando água gelada (875 mL), o material pegajoso foi filtrado e dissolvido em solução de NaOH 3N (200 mL). A mistura foi extraída com acetato de etila (3 x200 mL). A camada aquosa foi neutralizada com HCl aquoso a 2N (pH = 6) e extraída com acetato de etila (3 x 200 ml). A camada orgânica combinada foi lavada com salmoura (200 mL), secada em sulfato de sódio anidro, e o solvente foi evaporado sob vácuo para obter o composto sólido ácido 3-((8R,9S,13S,14S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanoico (24 g , 52 %) como um sólido branco.

[00504] ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 12,0 (s, 1 H), 7,27-7,25 (d, 1 H, J = 8 Hz), 7,13-7,05 (m, 3 H), 2,87 (bs, 2 H), 2,41-2,10 (m, 8 H), 1,87-1,36 (m, 8 H), 0,95 (s, 3 H).

[00505] MS m/z (ES $^+$): 325,23 (M - H).

Informação geral

[00506] Reagentes de grau comercial e solventes foram usados sem outra purificação. Cromatografia em camada fina (TLC) foi realizada em placas Merck; folhas de alumínio pré-revestidas. A visualização das placas foi feita usando as seguintes técnicas: 1) iluminação ultravioleta (254 nm), 2) mergulhando a placa em solução de anisaldeído ou vanilina seguido por aquecimento. Os espectros de ¹H-RMN foram medidos com um espectrômetro Bruker DPX (200 MHz) com o solvente como indicado.

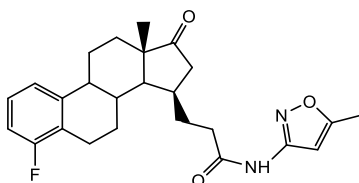
[00507] Compostos de oxima do invenção podem ser preparados a partir dos derivados de C-17 carbonila correspondente.



Preparação de compostos de C-17 carbonila e oxima

Composto 1

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida



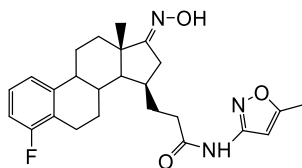
[00508] Em uma solução de Ácido SM-IX (750 mg, 2,18 mmol, 100 % em mol) em DCM seco (10 ml) sob atmosfera de nitrogênio foi adicionado 3-amino-5-metilisoxazol (427 mg, 4,36 mmol, 200 % em mol) e piridina (526 µl, 6,53 mmol, 300 % em mol). T3P (50 % em peso de em EtOAc) (2,6 ml, 4,36 mmol, 200 % em mol) foi adicionado gota a gota, e a mistura de reação agitada em ta durante quatro horas. DCM

(10 ml) e NaHCO_3 10 % (30 ml) foram adicionados. A fase aquosa foi extraída duas vezes com DCM (2 x 10 ml). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução de HCl 0,1 N (3 x 30 ml), água (3 x 30 ml) e finalmente com salmoura (3 x 30 ml) e secadas com sulfato de sódio. O rendimento bruto de composto 1 foi 95 % (875 mg).

[00509] ^1H RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,97 (s, 3 H), 1,24 - 2,46 (m, 16 H), 2,37 (s, 3 H), 2,58 - 3,01 (m, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 6,88-7,06 (m, 1 H), 7,07 - 7,25 (m, 2 H), 10,88 (s, 1 H).

Composto 2

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida

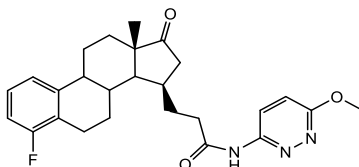


[00510] Uma suspensão de composto 1 (850 mg, 2,00 mmol, 100 % em mol), cloridrato de hidroxilamina (278 mg, 4,00 mmol, 200 % em mol) e piridina (0,65 ml, 8,00 mmol, 400 % em mol) em etanol abs. (15 ml) foi agitada a 50 °C sob atmosfera de nitrogênio durante 2,5 horas. O solvente foi evaporado. O precipitado foi dissolvido em acetato de etila (15 ml) e lavado com água (15 ml). A fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila (15 ml). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução de HCl 0,1 N diluída (3 x 40 ml), HCl 0,25 N (2 x 40 ml), água (3 x 40 ml) e finalmente com salmoura (3 x 40 ml), e secadas com sulfato de sódio. O rendimento de composto 2 depois de trituração com heptano:etanol foi 96 % (841 mg).

[00511] ^1H RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 1,02 (s, 3 H), 1,24 - 2,47 (m, 15 H), 2,37 (s, 3 H), 2,57 - 2,99 (m, 3 H), 6,64 (s, 1 H), 6,89 - 7,05 (m, 1 H), 7,07-7,25 (m, 2 H), 10,19 (s, 1 H), 10,89 (s, 1 H). MS m/z (TOF ES^+): 462 (M+Na).

Composto 3

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metoxipiridazin-3-il)propanamida

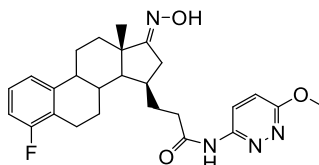


[00512] Em uma solução de Ácido SM-IX (70 mg, 0,20 mmol, 100 % em mol) em DMF seca (2 ml) sob atmosfera de nitrogênio foram adicionados hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (60 mg, 0,45 mmol, 220 % em mol), cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (86 mg, 0,45 mmol, 220 % em mol) e 3-amino-6-metoxipiridazina (51 mg, 0,41 mmol, 200 % em mol). A mistura de reação foi agitada a + 50 °C durante 3,5 horas. Água (3 ml) foi adicionada à mistura de reação. O precipitado sólido foi filtrado e lavado várias vezes com água e finalmente com heptano para produzir 56 mg de produto bruto. Purificação foi feita por cromatografia *flash*. A quantidade de produto composto 3 foi 36 mg.

[00513] ¹H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): 0,98 (s, 3 H), 1,20-2,47 (m, 16 H), 2,60-2,97 (m, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 6,89-7,06 (m, 1 H), 7,08-7,21 (m, 2 H), 7,25 (d, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 10,94 (br s, 1H).

Composto 4

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metoxipiridazin-3-il)propanamida



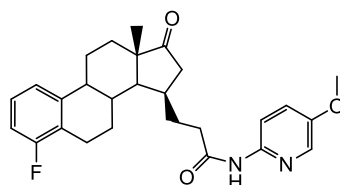
[00514] Uma suspensão de composto 3 (25 mg, 0,06 mmol, 100 % em mol), cloridrato de hidroxilamina (8 mg, 0,11 mmol, 200 % em mol)

e piridina (18 µl, 0,22 mmol, 400 % em mol) em etanol abs. (2 ml) foi agitada a 40-50 °C sob atmosfera de nitrogênio durante 4,5 horas. O solvente foi evaporado. O precipitado foi dissolvido em DCM (5 ml) e lavado com água (5 ml). A fase aquosa foi extraída duas vezes com DCM (5 ml). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução de HCl 0,1 N (3 x 5 ml), água (4 x 5 ml) e finalmente com salmoura (3 x 5 ml), e secadas com sulfato de sódio. O produto bruto foi purificado por cromatografia *flash*. A quantidade de produto composto 4 foi 15 mg.

[00515] ¹H-RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): 1,03 (s, 3 H), 1,18-2,45 (m, 15 H), 2,57-3,00 (m, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 6,86-7,05 (m, 1 H), 7,07-7,21 (m, 2 H), 7,24 (d, 1 H), 8,26 (d, 1 H), 10,19 (br s, 1 H), 10,95 (br s, 1 H). MS m/z (TOF ES⁺): 460 (M+1)

Composto 5

3-((13*S*,15*R*)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida



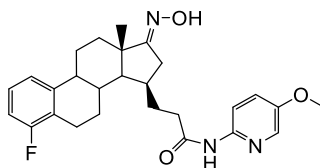
[00516] Em uma solução de Ácido SM-IX (50 mg, 0,15 mmol, 100 % em mol) em DMF seca (2 ml) foi adicionado hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (43 mg, 0,32 mmol, 220 % em mol) e cloridrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (61 mg, 0,32 mmol, 220 % em mol), e finalmente 5-metoxipiridina-2-amina (38 mg, 0,29 mmol, 200 % em mol). A mistura de reação foi agitada a + 50°C durante duas horas. Água (2 ml) foi adicionada à mistura de reação. O precipitado sólido foi filtrado e lavado várias vezes com água. O rendimento bruto de composto 5 foi 80 % (52 mg).

[00517] ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,07 (s, 3 H), 1,35-2,53 (m, 16

H), 2,72-3,03 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 6,83-6,92 (m, 1 H), 7,05-7,18 (m, 2 H), 7,24-7,30 (m, 1 H), 7,92-8,01 (m, 2 H), 8,15 (d, 1H).

Composto 6

3-((13*S*,15*R*,*E*)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-*N*-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida

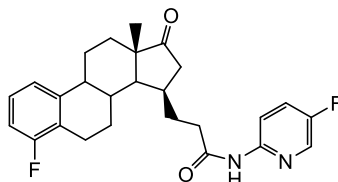


[00518] Uma suspensão de composto 5 (30 mg, 0,07 mmol, 100 % em mol), cloridrato de hidroxilamina (9,2 mg, 0,13 mmol, 200 % em mol) e piridina (32 μ l, 0,40 mmol, 600 % em mol) em etanol abs. (2 ml) foi refluxada sob atmosfera de nitrogênio durante uma hora. O solvente foi evaporado. O precipitado foi dissolvido em acetato de etila (5 ml) e lavado com água (5 ml). A fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila (5 ml). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução de HCl 0,25N diluída (3 x 10 ml), água (3 x 10 ml) e finalmente com salmoura (3 x 20 ml), e secadas com sulfato de sódio. O rendimento bruto de composto 6 foi 94 % (29 mg).

[00519] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,15 (s, 3 H), 1,34-2,43 (m, 16 H), 2,79-3,03 (m, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 6,81-6,89 (m, 1 H), 7,07-7,16 (m, 2 H), 7,32 (d, 1 H), 7,94 (br s, 1 H), 8,21 (d, 1 H), 8,83 (br s, 1H). MS m/z 466 (M +1)

Composto 7

3-((13*S*,15*R*)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-*N*-(5-fluoropiridin-2-il)propanamida

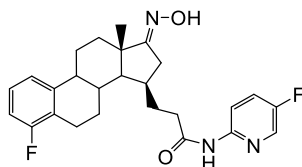


[00520] Em uma solução de Ácido SM-IX (500 mg, 1,45 mmol, 100 % em mol) em THF seco (10 ml) sob atmosfera de nitrogênio foram adicionados 2-amino-5-fluoropiridina (325 mg, 2,90 mmol, 200 % em mol) e piridina (351 µl, 4,36 mmol, 300 % em mol). T3P (50 % em peso de em EtOAc) (1,73 ml, 2,90 mmol, 200 % em mol) foi adicionado gota a gota e a mistura de reação agitada em ta durante três horas. O solvente foi evaporado, e o resíduo dissolvido em acetato de etila (15 ml) e lavado com NaHCO₃ 10 % (30 ml). A fase aquosa foi extraída duas vezes com acetato de etila (2 x 15 ml). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução de HCl 0,1 N (3 x 30 ml), água (3 x 30 ml) e finalmente com salmoura (2 x 30 ml) e secadas com sulfato de sódio. A Exemplo foi usada na próxima etapa sem outra purificação. O rendimento bruto de composto 7 foi 99 % (631 mg).

[00521] ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): 0,98 (s, 3 H), 1,24 - 2,46 (m, 16 H), 2,59 - 3,03 (m, 2 H), 6,90 - 7,05 (m, 1 H), 7,06 - 7,22 (m, 2 H), 7,73 (td, 1 H), 8,15 (dd, 1 H), 8,32 (d, 1 H), 10,63 (s, 1 H). MS m/z (TOF ES⁺): 439 (M+1)

Composto 8

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)propanamida



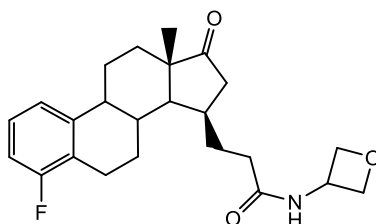
[00522] Uma suspensão de composto 7 (1,07 g, 2,44 mmol, 100 % em mol), cloridrato de hidroxilamina (339 mg, 4,88 mmol, 200 % em mol) e piridina (790 µl, 9,76 mmol, 400 % em mol) em etanol abs. (15 ml) foi agitada a 40 °C sob atmosfera de nitrogênio durante 1,5 horas. O solvente foi evaporado. O precipitado foi dissolvido em acetato de etila (15 ml) e lavado com água (15 ml). A fase aquosa foi extraída duas

vezes com acetato de etila (15 ml). As fases orgânicas foram combinadas e lavadas com solução de HCl 0,1 N diluída (3 x 40 ml), água (4 x 40 ml) e finalmente com salmoura (3 x 40 ml), e secadas com sulfato de sódio. O rendimento bruto do composto 8 foi 92 % (1,02 g).

[00523] ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 1,03 (s, 3 H), 1,12 - 2,44 (m, 15 H), 2,58 - 3,01 (m, 3 H), 6,89 - 7,04 (m, 1 H), 7,05 - 7,24 (m, 2 H), 7,72 (td, 1 H), 8,15 (dd, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 10,64 (s, 1 H). MS m/z (TOF ES $^+$): 454 (M+1)

Composto 9

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(oxetan-3-il)propanamida



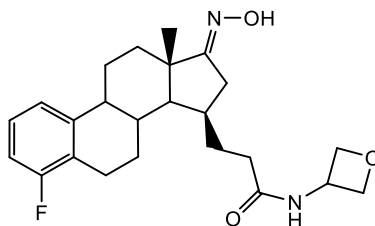
[00524] Ácido SM-IX (56,9 mg, 0,17 mmol, 100 % em mol) foi dissolvido em DCM seco (2 ml). Cloridrato de oxetano-3-amina (30 mg, 0,26 mmol, 150 m% em mol), N-metilmorfolino (57 μl , 0,52 mmol, 300 % em mol) e HOBt (40 mg, 0,30 mmol, 170 % em mol) foram adicionados à mistura de reação, agitado durante 5 minutos e em seguida resfriado com banho de gelo. EDCI (73 mg, 0,38 mmol, 220 % em mol) foi adicionado e permitido aquecer em temperatura ambiente. Depois da agitação durante a noite, a mistura de reação foi diluída com DCM, lavada com solução de HCl 1N (3 x 10 ml), água (3 x 10 ml) e finalmente com salmoura (3 x 10 ml). Secada com sulfato de sódio. O solvente foi evaporado e o produto bruto foi purificado por cromatografia, produzindo o composto 9 em 59 % de rendimento.

[00525] ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,05 (s, 3 H), 1,45 - 2,49 (m, 16 H), 2,71 - 3,06 (m, 2 H), 4,50 (t, 2 H), 4,95 (t, 2 H), 5,06 (t, 1 H), 6,02 (m,

1 H), 6,84 - 6,92 (m, 1 H), 7,05 - 7,18 (m, 2 H).

Composto 10

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(oxetan-3-il)propanamida

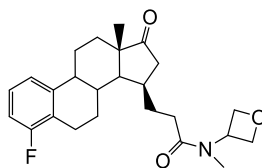


[00526] O Composto 10 foi preparado em 96 % de rendimento a partir do composto 9 pelo mesmo método que no Exemplo 2.

[00527] ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,11 (s, 3 H), 1,36 - 2,45 (m, 16 H), 2,69 - 3,03 (m, 2 H), 4,50 (t, 2 H), 4,95 (t, 2 H), 5,07 (t, 1 H), 6,14 (m, 1 H), 6,82 - 6,91 (m, 1 H), 7,04 - 7,20 (m, 2 H), 8,33 (br s, 1H).

Composto 11

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-metil-(oxetan-3-il)propanamida



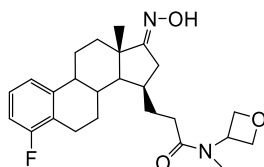
[00528] O Composto 11 foi preparado pelo mesmo método que no composto 9 usando ácido SM-IX e N-metil-3-oxetanamina como a amina. O tempo de reação foi de 2 horas, produzindo o produto em 78 % de rendimento.

[00529] ^1H RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,96 (s, 3 H), 1,15 - 2,47 (m, 16 H), 2,60 - 2,98 (m, 2 H), 3,00, 3,05 (2 x s, 3 H), 4,50-4,80 (m, 4 H), 5,15-5,40 (m, 1 H), 6,90 - 7,05 (m, 1 H), 7,10 - 7,25 (m, 2 H).

Composto 12

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)- N-metil-(oxetan-3-il)propanamida

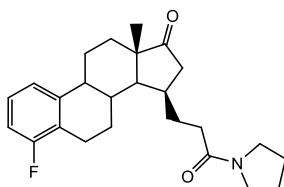


[00530] O Composto 12 foi preparado a partir do composto 11 pelo mesmo método que no composto 2 por agitação a 50 °C durante 2 horas, produzindo o produto em 18 % de rendimento depois de purificação cromatográfica.

[00531] ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,12 (s, 3 H), 1,30-2,55 (m, 15 H), 2,60-3,05 (m, 3 H), 3,16 (s, 3 H), 4,60-4,92 (m, 4H, isômeros), 5,05-5,65 (m, 1H), 6,80-6,95 (m, 1 H), 7,00-7,20 (m, 2 H), 7,23 (br s, 1H).

Composto 13

(13S,15R)-4-fluoro-13-metil-15-(3-oxo-3-(pirrolidin-1-il)propil)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-deca-hidro-17H-ciclopenta[a]fenantren-17-ona

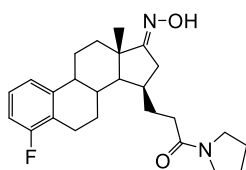


[00532] O Composto 13 foi sintetizado em 54 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 1 usando ácido SM-IX e pirrolidina como materiais de partida no tempo de reação de 5,5 horas.

[00533] ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,07 (s, 3 H), 1,20 - 2,55 (m, 20 H), 2,70 - 3,10 (m, 2 H), 3,30 - 3,55 (m, 4 H), 6,80-6,95 (m, 1 H), 7,00-7,22 (m, 2 H).

Composto 14

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-1-(pirrolidin-1-il)propan-1-ona

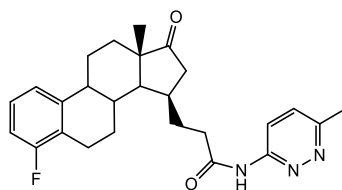


[00534] O Composto 14 foi preparado em 72 % de rendimento a partir do composto 13 pelo mesmo método que no composto 2 no tempo de reação de 3 horas.

[00535] ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,13 (s, 3 H), 1,25 - 2,55 (m, 19 H), 2,68 - 3,10 (m, 3 H), 3,30 - 3,55 (m, 4 H), 6,80-6,95 (m, 1 H), 7,00-7,22 (m, 2 H), 7,52 (br s, 1H).

Composto 15

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metilpiridazin-3-il)propanamida

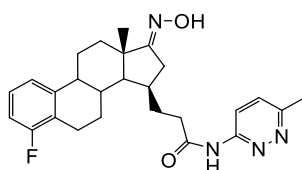


[00536] O Composto 15 foi sintetizado em 83 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 9 em THF usando ácido SM-IX e 3-amino-6-metilpiridazina como materiais de partida no tempo de reação de 4 horas.

[00537] ^1H -RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,98 (s, 3 H), 1,20-2,47 (m, 16 H), 2,55 (s, 3 H), 2,70-2,95 (m, 2 H), 6,89-7,06 (m, 1 H), 7,08-7,25 (m, 2 H), 7,54 (d, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 11,05 (s, 1H).

Composto 16

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metilpiridazin-3-il)propanamida

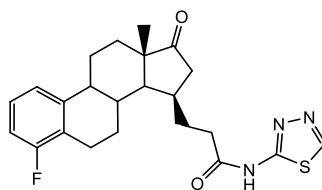


[00538] O Exemplo 16 foi preparado em 59 % de rendimento a partir do composto 15 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 2,5 horas.

[00539] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3 H), 1,15-2,47 (m, 15 H), 2,55 (s, 3 H), 2,60-2,95 (m, 3 H), 6,89-7,06 (m, 1 H), 7,08-7,25 (m, 2 H), 7,54 (d, 1 H), 8,23 (d, 1 H), 10,20 (s, 1 H), 11,06 (s, 1H).

Composto 17

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida

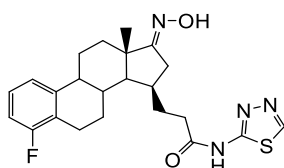


[00540] O Composto 17 foi sintetizado em 61 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 9 em THF usando ácido SM-IX e 2-amino-1,3,4-tiadiazol como materiais de partida no tempo de reação de 5,5 horas.

[00541] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,03 (s, 3 H), 1,20-3,05 (m, 18 H), 6,80-6,95 (m, 1 H), 7,03-7,18 (m, 2 H), 8,82 (s, 1 H), 13,67 (br s, 1H).

Composto 18

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida

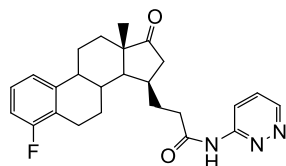


[00542] O Exemplo 18 foi preparado em 94 % de rendimento a partir do composto 17 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 2,5 horas.

[00543] ^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 1,03 (s, 3 H), 1,20-2,47 (m, 15 H), 2,55-2,95 (m, 3 H), 6,90-7,05 (m, 1 H), 7,10-7,23 (m, 2 H), 9,15 (s, 1 H), 10,20 (s, 1 H), 12,59 (br s, 1H).

Composto 19

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridazina-3-il)propanamida

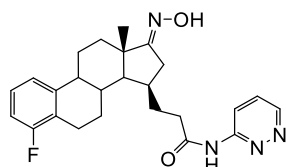


[00544] O Composto 19 foi sintetizado em 42 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 3 usando ácido SM-IX e 3-aminopiridazina como materiais de partida no tempo de reação de 2 horas, cristalizados a partir de etanol.

[00545] ^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 0,99 (s, 3 H), 1,36-2,45 (m, 16 H), 2,78-2,91 (m, 2 H), 6,92-6,97 (m, 1 H), 7,15-7,23 (m, 2 H), 7,67 (dd, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 8,95 (d, 1 H), 11,14 (s, 1H).

Composto 20

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiamino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridazina-3-il)propanamida

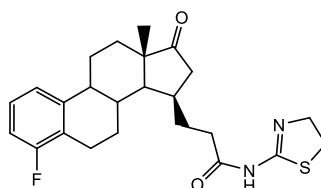


[00546] O Composto 20 foi preparado a partir do Composto 19 pelo mesmo método que no Composto 2.

[00547] ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,12 (s, 3 H), 1,33-3,00 (m, 19 H), 6,81-6,84 (m, 1 H), 7,04-7,13 (m, 2 H), 7,54 (d, 1 H), 8,63 (dd, 1 H), 8,97 (dd, 1 H), 10,95 (br s, 1H).

Composto 21

N-(4,5-di-hidrotiazol-2-il)-3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

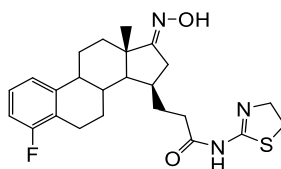


[00548] O Composto 21 foi sintetizado em 74 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 3 usando ácido SM-IX e 2-amino-2-tiazolina como materiais de partida no tempo de reação de 2 horas.

[00549] ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,06 (s, 3 H), 1,39-2,72 (m, 17 H), 2,80-3,05 (m, 2 H), 3,30 (t, 2 H), 3,94 (t, 2 H), 6,84-6,92 (m, 1 H), 7,05-7,22 (m, 2 H).

Composto 22

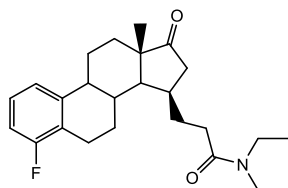
N-(4,5-di-hidrotiazol-2-il)-3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiamino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida



[00550] O Exemplo 22 foi preparado a partir do composto 21 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 2 horas.

Composto 23

N,N-dietil-3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

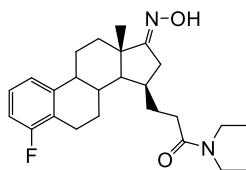


[00551] O Composto 23 foi sintetizado em 97 % de rendimento pelo mesmo método que no composto 3 usando ácido SM-IX e dietilamina como uma amina em um tempo de reação de duas horas.

[00552] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,97 (s, 3 H), 1,01 (t, 3 H), 1,11 (t, 3 H), 1,20-2,47 (m, 16 H), 2,60-2,99 (m, 2 H), 3,15-3,40 (m, 4 H), 6,90-7,06 (m, 1 H), 7,08-7,25 (m, 2 H).

Composto 24

N,N-dietil-3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

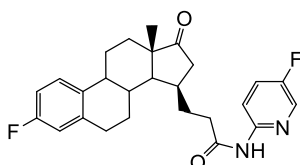


[00553] O Exemplo 24 foi preparado em 20 % de rendimento a partir do composto 23 pelo mesmo método que no Exemplo 2 por agitação a 50 °C durante 2,5 horas.

[00554] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,12 (s, 3 H), 1,05-1,24 (m, 6 H), 1,25-2,55 (m, 15 H), 2,60-3,05 (m, 3 H), 3,20-3,53 (m, 4 H), 6,80-6,92 (m, 1 H), 7,03-7,20 (m, 2 H), 8,33 (s, 1H).

Composto 25

3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)propanamida

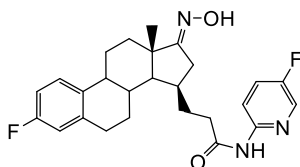


[00555] O Composto 25 foi sintetizado pelo método usado na preparação do composto 1 usando ácido SM-XV e 2-amino-5-fluoropiridina como materiais de partida. O tempo de reação foi de quatro horas.

[00556] ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 0,98 (s, 3 H), 1,22 - 2,45 (m, 16 H), 2,80 - 2,95 (m, 2 H), 6,83 - 7,03 (m, 2 H), 7,20 - 7,39 (m, 1 H), 7,73 (td, 1 H), 8,14 (dd, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 10,62 (s, 1 H).

Composto 26

3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)propanamida

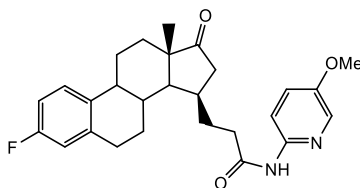


[00557] O Exemplo 26 foi preparado em 94 % de rendimento a partir do composto 25 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de três horas.

[00558] ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 1,03 (s, 3 H), 1,12 - 2,48 (m, 15 H), 2,57 - 2,78 (m, 1 H), 2,80 - 2,95 (m, 2 H), 6,79 - 7,01 (m, 2 H), 7,18 - 7,38 (m, 1 H), 7,72 (td, 1 H), 8,15 (dd, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 10,64 (s, 1 H). MS m/z (TOF ES+): 454 (M+1).

Composto 27

3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida



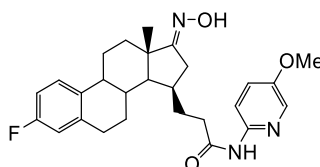
[00559] O Composto 27 foi sintetizado em 62 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 3 usando ácido SM-XV e 5-

metoxipiridina-2-amina como materiais de partida no tempo de reação de três horas.

[00560] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,07 (s, 3 H), 1,39-2,50 (m, 16 H), 2,94 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 6,79-6,88 (m, 2 H), 7,19-7,30 (m, 2 H), 7,90 (br s, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 8,14 (d, 1H).

Composto 28

3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida

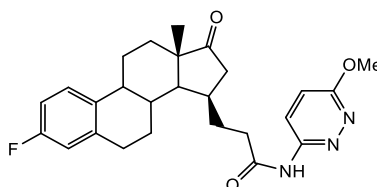


[00561] O Exemplo 28 foi preparado em 96 % de rendimento a partir do composto 27 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de uma hora.

[00562] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,15 (s, 3 H), 1,40-2,70 (m, 16 H), 2,88-3,02 (m, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 6,77-6,90 (m, 2 H), 7,18-7,32 (m, 2 H), 7,95 (d, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,37 (br s, 1 H), 8,63 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES+): 466 (M+1)

Composto 29

3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metoxipiridazin-3-il)propanamida



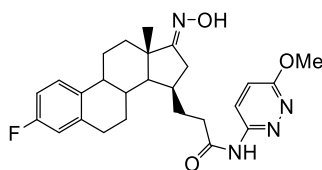
[00563] O Composto 29 foi sintetizado no tempo de reação de quatro horas pelo método usado na preparação do composto 3 usando ácido SM-XV e 3-amino-6-metoxipiridazina como materiais de partida.

[00564] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,98 (s, 3 H), 1,20-2,47 (m,

16 H), 2,75-3,02 (m, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 6,83-7,03 (m, 2 H), 7,17-7,39 (m, 2 H), 8,25 (d, 1 H), 10,94 (br s, 1H).

Composto 30

3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metoxipiridazin-3-il)propanamida

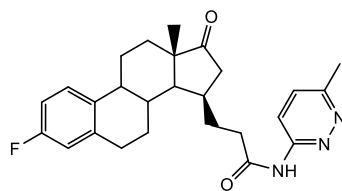


[00565] O Exemplo 30 foi preparado a partir do composto 29 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de quatro horas.

[00566] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3 H), 1,11-2,47 (m, 15 H), 2,58-2,78 (m, 1 H), 2,78-2,96 (m, 2 H), 3,98 (s, 3 H), 6,75-7,02 (m, 2 H), 7,13-7,39 (m, 2 H), 8,25 (d, 1 H), 10,19 (br s, 1 H), 10,95 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES⁺): 467 (M+1).

Composto 31

3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metilpiridazin-3-il)propanamida

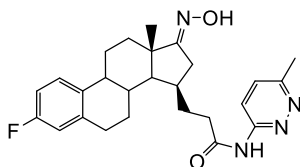


[00567] O Composto 31 foi sintetizado em 62 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 3 usando ácido SM-XV e 3-amino-6-metilpiridazina como materiais de partida, usando THF como um solvente no tempo de reação de cinco horas.

[00568] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3 H), 1,12-2,46 (m, 16 H), 2,55 (s, 3 H), 2,80-3,00 (m, 2 H), 6,81-7,02 (m, 2 H), 7,21-7,37 (m, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 11,04 (br s, 1H).

Composto 32

3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metilpiridazin-3-il)propanamida

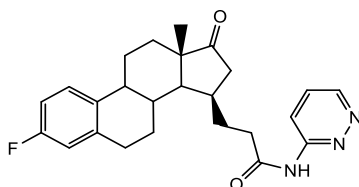


[00569] O Composto 32 foi preparado a partir do Composto 31 pelo mesmo método que no Composto 2 no tempo de reação de três horas.

[00570] ^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 1,03 (s, 3 H), 1,11-2,44 (m, 15 H), 2,55 (s, 3 H), 2,59-2,77 (m, 1 H), 2,78-2,96 (m, 2 H), 6,79-7,03 (m, 2 H), 7,29 (br t, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 10,95 (s, 1H). MS m/z (TOF ES+): 451 (M+1)

Composto 33

3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridazin-3-il)propanamida



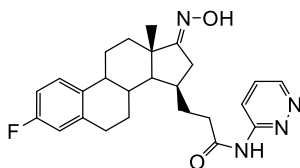
[00571] O Composto 33 foi sintetizado pelo método usado na preparação do Composto 1 usando ácido SM-XV e 3-aminopiridazina como materiais de partida. Quantidade adicional (70-100 % em mol) de reagentes foi adicionada depois de 5,5 horas e a agitação continuou durante a noite.

[00572] ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 0,99 (s, 3 H), 1,11 - 2,47 (m, 16 H), 2,80 - 2,95 (m, 2 H), 6,81 - 7,03 (m, 2 H), 7,20 - 7,38 (m, 1 H), 7,67 (dd, 1 H), 8,32 (dd, 1 H), 8,95 (dd, 1 H), 11,13 (s, 1 H).

Composto 34

3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-

il)-N-(piridazin-3-il)propanamida

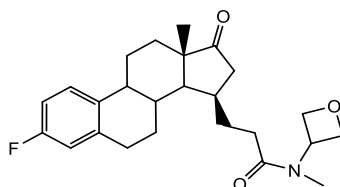


[00573] O Composto 34 foi preparado em 96 % de rendimento a partir do Composto 33 pelo mesmo método que no Composto 2 no tempo de reação de 1,5 horas.

[00574] ^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 1,04 (s, 3 H), 1,11-2,47 (m, 15 H), 2,58-2,79 (m, 1 H), 2,78-2,96 (m, 2 H), 6,83-7,02 (m, 2 H), 7,29 (br t, 1 H), 7,66 (dd, 1 H), 8,33 (dd, 1 H), 8,94 (dd, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 11,15 (s, 1H). MS m/z (TOF ES $^+$): 419 (M-H $_2$ O +1).

Composto 35

3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-metil-N-(oxetan-3-il)propanamida

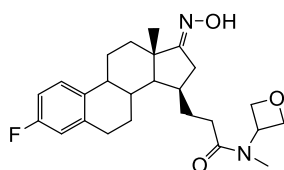


[00575] O Composto 35 foi sintetizado em 96 % de rendimento pelo método usado na preparação do Composto 9 usando ácido SM-XV e N-metil-3-oxetanamina como materiais de partida no tempo de reação de 4 horas.

[00576] ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 0,96 (s, 3 H), 1,12 - 2,45 (m, 16 H), 2,80 - 2,95 (m, 2 H), 2,95-3,13 (s, 3 H), 4,43-4,84 (m, 4 H), 5,12-5,40 (m, 1 H), 6,82 - 7,03 (m, 2 H), 7,20 - 7,38 (m, 1 H).

Composto 36

3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-metil-N-(oxetan-3-il)propanamida

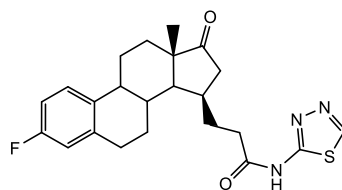


[00577] O Composto 36 foi preparado em 23 % de rendimento a partir do Composto 35 pelo mesmo método que no Composto 2 no tempo de reação de quatro horas.

[00578] ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,12 (s, 3 H), 1,27 - 2,61 (m, 15 H), 2,75 - 3,09 (m, 3 H), 3,16 (s, 3 H) 4,58 - 4,90 (m, 4 H), 5,05-5,61 (m, 1 H), 6,67 - 6,95 (m, 2 H), 7,17-7,26 (m, 1 H), 7,91 (br s, 1 H).

Composto 37

3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida

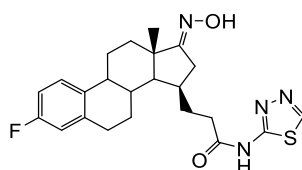


[00579] O Composto 37 foi sintetizado em 52 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 9 usando ácido SM-XV e 2-amino-1,3,4-tiadiazol como materiais de partida no tempo de reação de 6 horas.

[00580] ^1H RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,98 (s, 3 H), 1,20 - 2,70 (m, 16 H), 2,80 - 2,95 (m, 2 H), 6,85 - 7,03 (m, 2 H), 7,22 - 7,38 (m, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 12,56 (br s, 1H).

Composto 38

3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(1,3,4-tiadiazol-2-il)propanamida

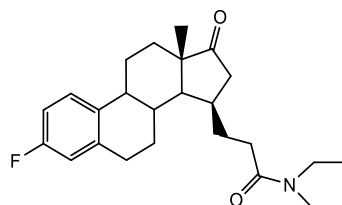


[00581] O Composto 38 foi preparado em 96 % de rendimento a partir do Composto 37 pelo mesmo método que no Composto 2 em um tempo de reação de duas horas.

[00582] ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 1,03 (s, 3 H), 1,20 - 2,80 (m, 16 H), 2,80 - 2,95 (m, 2 H), 6,85 - 7,03 (m, 2 H), 7,22 - 7,38 (m, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 12,57 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES+): 425 (M-H $_2$ O +1)

Composto 39

N,N-dietil-3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

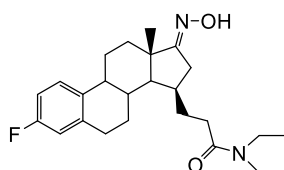


[00583] O Composto 39 foi sintetizado em 52 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 3 usando ácido SM-XV e dietilamina como materiais de partida no tempo de reação de 4 horas.

[00584] ^1H RMN (200 MHz, CDCl $_3$): 1,07 (s, 3 H), 1,08-1,24 (m, 6 H), 1,31 - 2,57 (m, 16 H), 2,78 - 3,11 (m, 2 H), 3,19 - 3,57 (m, 4 H), 6,73 - 6,92 (m, 2 H), 7,20 (br d, 1 H).

Composto 40

N,N-dietil-3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

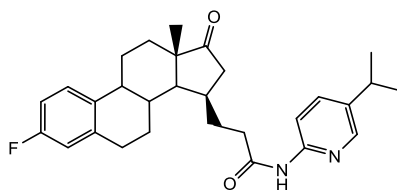


[00585] O Composto 40 foi preparado em 76 % de rendimento a partir do Composto 39 pelo mesmo método que no Composto 2 no tempo de reação de cinco horas.

[00586] ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,13 (s, 3 H), 1,08-1,24 (m, 6 H), 1,31 - 2,57 (m, 15 H), 2,78 - 3,11 (m, 3 H), 3,19 - 3,57 (m, 4 H), 6,73 - 6,92 (m, 2 H), 7,04 (br s, 1 H), 7,18-7,25 (m, 1 H).

Composto 41

3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-isopropilpiridin-2-il)propanamida

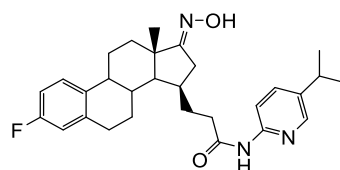


[00587] O Composto 41 foi sintetizado em 60 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 1 usando ácido SM-XV e 2-amino-5-isopropilpiridina como materiais de partida no tempo de reação durante a noite.

[00588] ^1H RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,98 (s, 3 H), 1,20 (d, 6 H), 1,28 - 2,49 (m, 16 H), 2,74 - 3,02 (m, 3 H), 6,79 - 7,03 (m, 2 H), 7,19 - 7,39 (m, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 10,43 (s, 1H).

Composto 42

3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-isopropilpiridin-2-il)propanamida

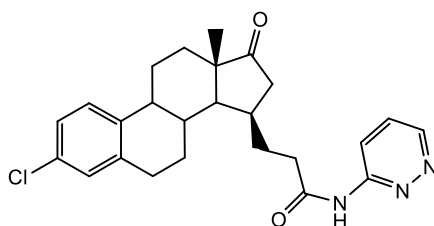


[00589] O Composto 42 foi preparado em 64 % de rendimento a partir do Composto 41 pelo mesmo método que no Composto 2 no tempo de reação de quatro horas.

[00590] ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 1,03 (s, 3 H), 1,20 (d, 6 H), 1,28 - 2,49 (m, 15 H), 2,50-2,74 (m, 1 H), 2,75 - 3,02 (m, 3 H), 6,79 - 7,03 (m, 2 H), 7,19 - 7,39 (m, 1 H), 7,65 (dd, 1 H), 8,02 (d, 1 H), 8,19 (d, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 10,45 (s, 1H).

Composto 43

3-((13*S*,15*R*)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-*N*-(piridazina-3-il)propanamida



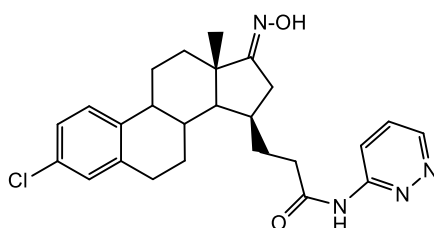
[00591] Ácido SM-XVII (100 mg, 0,28 mmol, 100 % em mol) foi dissolvido em DCM seco (2 ml). SOCl_2 (40 μl , 200 % em mol) foi adicionado sob atmosfera de nitrogênio à mistura de reação e refluxado durante 30 minutos seguido por quantidade adicional de SOCl_2 (20 μl) com refluxo contínuo durante 1,5 horas. Piridina anidrosa (112 μl , 500 % em mol) e 3-aminopiridazina (54 mg, 200 % em mol) foram dissolvidas em DCM seco/DMF (1 ml, vol 1:1) e adicionadas gota a gota à mistura de reação. Depois da agitação em temperatura ambiente até concluir a reação, a mistura de reação foi diluída com DCM, seguido por solução de HCl diluída, água e salmoura, secada com sulfato de sódio. Os solventes foram evaporados, e o precipitado foi purificado por cromatografia, produzindo o Composto 43 em 25 % de rendimento.

[00592] ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,06 (s, 3 H), 1,38-2,75 (m, 16

H), 2,90 (m, 2 H), 7,09-7,22 (m, 3 H), 7,54 (dd, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 8,93 (d, 1 H), 10,95 (br s, 1H).

Composto 44

3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-*N*-(piridazina-3-il)propanamida

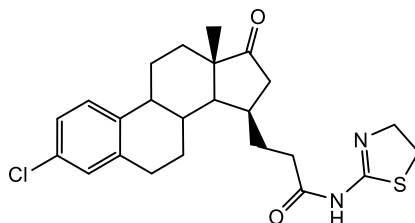


[00593] O Composto 44 foi preparado a partir do Composto 43 pelo mesmo método que no Composto 2 por agitação em temperatura ambiente durante a noite.

[00594] ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,10 (s, 3 H), 1,31-2,99 (m, 16 H), 2,90 (m, 2 H), 7,07-7,21 (m, 3 H), 7,54 (dd, 1 H), 8,14 (br s, 1 H), 8,61 (d, 1 H), 8,96 (d, 1 H), 10,75 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES⁺): 475/477 (M + Na)

Composto 45

3-((13*S*,15*R*)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-*N*-(4,5-di-hidrotiazol-2-il)propanamida

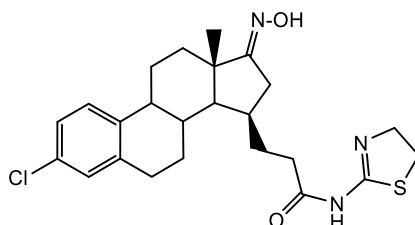


[00595] O Composto 45 foi preparado a partir do ácido SM-XVII pelo mesmo método que no Composto 9 por agitação em temperatura ambiente durante três horas.

[00596] ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,05 (s, 3 H), 1,50-2,56 (m, 17 H), 2,94 (m, 2 H), 3,35 (dd, 2 H), 3,97 (dd, 2 H), 7,09-7,22 (m, 3 H).

Composto 46

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4,5-di-hidrotiazol-2-il)propanamida

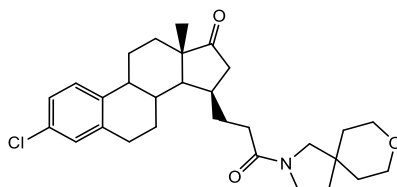


[00597] O Composto 46 foi preparado a partir do Composto 45 pelo mesmo método que no Composto 2.

[00598] ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,08 (s, 3 H), 1,54-2,41 (m, 18 H), 2,91-3,20 (m, 6 H), 7,07-7,21 (m, 3 H). MS m/z 460/462

Composto 47

(13S,15R)-3-cloro-13-metil-15-(3-oxo-3-(8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)propil)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-deca-hidro-17H-ciclopenta[a]fenantren-17-ona

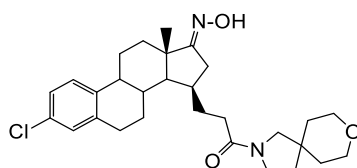


[00599] O Composto 47 foi preparado em 94 % de rendimento a partir do ácido SM-XVII pelo mesmo método que no Composto 9 usando cloridrato de 8-oxa-2-aza-spiro(4,5)decano como a amina. O tempo de reação foi 4,5 horas.

[00600] ^1H RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,96 (s, 3 H), 1,11 - 2,45 (m, 22 H), 2,75 - 3,00 (m, 2 H), 3,20 (s, 1 H), 3,30-3,70 (m, 7 H), 7,08 - 7,22 (m, 2 H), 7,25 - 7,38 (m, 1 H).

Composto 48

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-1-(8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)propan-1-ona

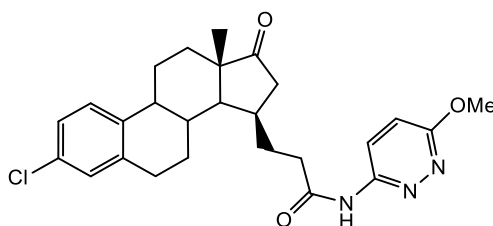


[00601] O Composto 48 foi preparado em 92 % de rendimento a partir do Composto 47 pelo mesmo método que no Composto 2 por refluxo durante 5,5 horas.

[00602] ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 1,01 (s, 3 H), 1,20 - 2,45 (m, 21 H), 2,50-2,75 (m, 1 H), 2,75 - 3,00 (m, 2 H), 3,20 (s, 1 H), 3,30-3,70 (m, 7 H), 7,08 - 7,22 (m, 2 H), 7,25 - 7,38 (m, 1 H), 10,17 (s, 1H).

Composto 49

3-((13*S*,15*R*)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-N-(6-metoxipiridazin-3-il)propanamida

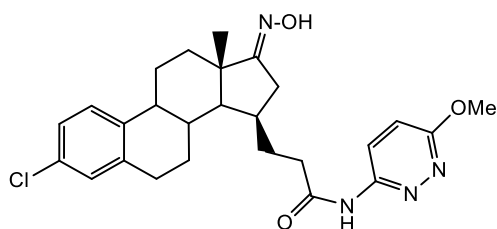


[00603] O Composto 49 foi preparado em 56 % de rendimento a partir do ácido SM-XVII pelo mesmo método que no Composto 3 por agitação a +50 °C durante vários dias.

[00604] ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,06 (s, 3 H), 1,45-2,43 (m, 15 H), 2,67 (m, 2 H), 2,92 (m, 2 H), 4,07 (s, 3 H), 7,04-7,22 (m, 4 H), 8,47 (d, 1 H), 10,0 (br s, 1H).

Composto 50

3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)- N-(6-metoxipiridazin-3-il)propanamida

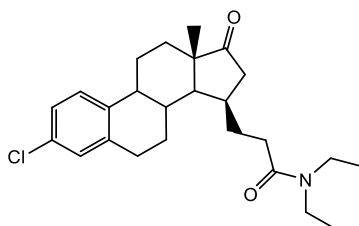


[00605] O Composto 50 foi preparado em 36 % de rendimento a partir do Composto 49 pelo mesmo método que no Composto 2 por refluxo durante duas horas.

[00606] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,07 (s, 3 H), 1,50-3,03 (m, 20 H), 4,09 (s, 3 H), 7,03-7,21 (m, 4 H), 8,51 (d, 1 H), 9,01 (br s, 1 H), 10,89 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES⁺): 483/485 (M^+)

Composto 51

3-((13*S*,15*R*)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-*N,N*-dietilpropanamida

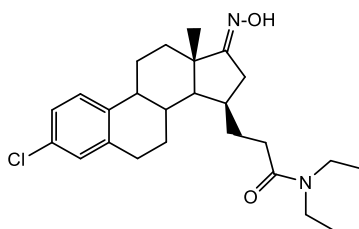


[00607] O Composto 51 foi preparado em 63 % de rendimento a partir do ácido SM-XVII e dietilamina como uma amida pelo mesmo método que no Composto 9 por agitação em temperatura ambiente durante a noite.

[00608] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,07 (s, 3 H), 1,15 (td, 6 H), 1,44-2,40 (m, 16 H), 2,93 (m, 2 H), 3,34 (m, 4 H), 7,09-7,23 (m, 3 H).

Composto 52

3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-*N,N*-dietilpropanamida

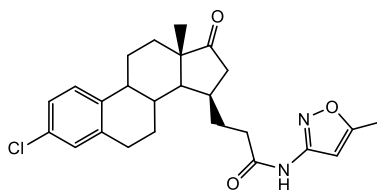


[00609] O Composto 52 foi preparado em 98 % de rendimento a partir do Composto 51 pelo mesmo método que no Composto 2 por refluxo durante três horas.

[00610] ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,12 (s, 3 H), 1,16 (td, 6 H), 1,34-2,44 (m, 16 H), 2,83-2,97 (m, 3 H), 3,34 (m, 4 H), 7,08-7,22 (m, 3 H).

Composto 53

3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida

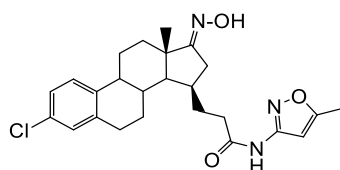


[00611] O Composto 53 foi sintetizado em 94 % de rendimento a partir do ácido SM-XVII pelo mesmo método que no Composto 1 em DCM usando 3-amino-5-metilisoxazol como a amina. O tempo de reação foi 6 horas.

[00612] ^1H RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,97 (s, 3 H), 1,15 - 2,45 (m, 16 H), 2,37 (s, 3 H), 2,80 - 3,00 (m, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 7,08 - 7,22 (m, 2 H), 7,25 - 7,38 (m, 1 H), 10,88 (br s, 1H).

Composto 54

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida

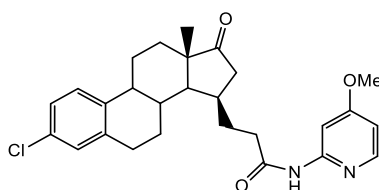


[00613] O Composto 54 foi preparado em 92 % de rendimento a partir do Composto 53 pelo mesmo método que no Composto 2 por refluxo durante 2 horas.

[00614] ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 1,02 (s, 3 H), 1,15 - 2,45 (m, 15 H), 2,37 (s, 3 H), 2,55-2,75 (m, 1 H), 2,80 - 3,00 (m, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 7,08 - 7,22 (m, 2 H), 7,25 - 7,38 (m, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 10,89 (br s, 1H).

Composto 55

3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metoxipiridin-2-il)propanamida

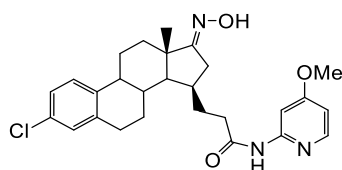


[00615] O Composto 55 foi preparado em 51 % de rendimento a partir do ácido SM-XVII pelo mesmo método que no Composto 9 usando 2-amino-4-metoxipiridina como a amina e agitando a reação durante a noite em ta.

[00616] ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 0,98 (s, 3 H), 1,15 - 2,45 (m, 16 H), 2,80 - 3,00 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 6,65-6,75 (dd, 1 H), 7,08 - 7,22 (m, 2 H), 7,25 - 7,38 (m, 1 H), 7,72-7,73 (d, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 10,47 (br s, 1H).

Composto 56

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metoxipiridin-2-il)propanamida

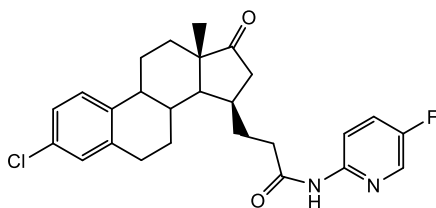


[00617] O Composto 56 foi preparado em 84 % de rendimento a partir do Composto 55 pelo mesmo método que no Composto 2 por refluxo durante 1,5 horas.

[00618] ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 1,03 (s, 3 H), 1,15 - 2,45 (m, 15 H), 2,55-2,75 (m, 1 H), 2,80 - 3,00 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 6,65-6,75 (dd, 1 H), 7,08 - 7,22 (m, 2 H), 7,25 - 7,38 (m, 1 H), 7,72-7,73 (d, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 10,48 (br s, 1H).

Composto 57

3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)propanamida

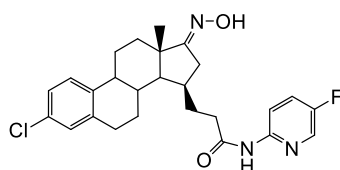


[00619] O Composto 57 foi sintetizado a partir de ácido SM-XVII pelo mesmo método que no Composto 1 em DCM. O tempo de reação foi de quatro horas.

[00620] ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 0,98 (s, 3 H), 1,22 - 2,47 (m, 16 H), 2,75 - 3,02 (m, 2 H), 7,06 - 7,22 (m, 2 H), 7,22 - 7,37 (m, 1 H), 7,72 (td, 1 H), 8,14 (dd, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 10,62 (s, 1 H).

Composto 58

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)propanamida

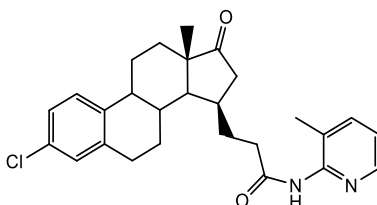


[00621] O Composto 58 foi preparado a partir do Composto 57 pelo mesmo método que no Composto 2. O tempo de reação foi 2 horas a 50 °C.

[00622] ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): 1,03 (s, 3 H), 1,23 - 2,46 (m, 15 H), 2,56 - 2,77 (m, 1 H), 2,80 - 2,95 (m, 2 H), 7,10 - 7,32 (m, 2 H), 7,23 - 7,36 (m, 1 H), 7,72 (td, 1 H), 8,15 (dd, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 10,63 (s, 1 H). MS m/z (TOF ES⁺): 470 (M+1)

Composto 59

3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-N-(3-metilpiridin-2-il)propanamida



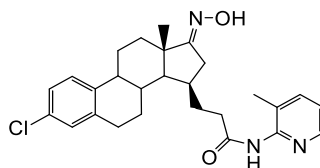
[00623] O Composto 59 foi sintetizado em 54 % de rendimento a partir do ácido SM-XVII pelo mesmo método que no Composto 1 em DCM usando 3-metilpiridin-2-amina como a amina. A reação foi primeiro agitada durante 3 horas, em seguida quantidade adicional (100 % em mol) de amina e T3P foram adicionados, e a agitação continuou durante a noite. Finalmente, a reação foi refluxada durante 4 horas.

[00624] ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): 0,98 (s, 3 H), 1,15 - 2,45 (m, 16 H), 2,15 (s, 3 H), 2,80 - 3,00 (m, 2 H), 7,10 - 7,25 (m, 3 H), 7,26 - 7,33 (m, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 10,00 (br s, 1H).

Composto 60

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[*a*]fenantren-15-

il)-N-(3-metilpiridin-2-il)propanamida

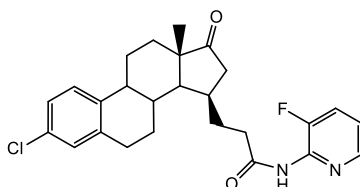


[00625] O Composto 60 foi preparado em 93 % de rendimento a partir do Composto 59 pelo mesmo método que no Composto 2 por agitação a 50 °C durante 2 horas.

[00626] ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): 1,03 (s, 3 H), 1,15 - 2,45 (m, 15 H), 2,15 (s, 3 H), 2,60-2,79 (m, 1 H), 2,80 - 3,00 (m, 2 H), 7,10 - 7,25 (m, 3 H), 7,26 - 7,33 (m, 1 H), 7,66 (d, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 10,01 (br s, 1 H), 10,20 (s, 1H).

Composto 61

3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida

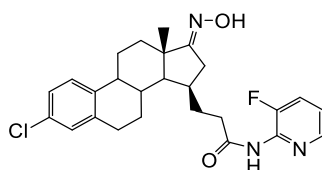


[00627] O Composto 61 foi sintetizado a partir de ácido SM-XVII pelo mesmo método que no Composto 1 em DCM. O tempo de reação foi de três horas.

[00628] ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): 0,98 (s, 3 H), 1,20 - 2,47 (m, 16 H), 2,80 - 2,90 (m, 2 H), 7,10 - 7,23 (m, 2 H), 7,23 - 7,42 (m, 2 H), 7,76 (dd, 1 H), 8,24 (dd, 1 H), 10,28 (s, 1 H).

Composto 62

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida

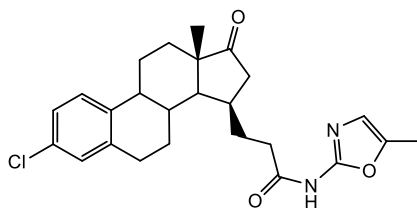


[00629] O Composto 62 foi preparado a partir do Composto 61 pelo mesmo método que no Composto 2. O tempo de reação foi 2,5 horas a 50 °C.

[00630] ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 1,03 (s, 3 H), 1,12 - 2,46 (m, 15 H), 2,56 - 2,77 (m, 1 H), 2,80 - 2,95 (m, 2 H), 7,10 - 7,22 (m, 2 H), 7,23 - 7,42 (m, 2 H), 7,76 (td, 1 H), 8,24 (dd, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 10,29 (s, 1 H).

Composto 63

3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metiloxazol-2-il)propanamida

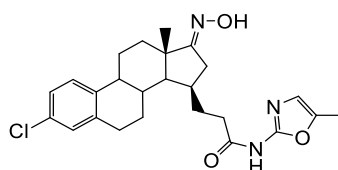


[00631] O Composto 63 foi preparado em 52 % de rendimento a partir do ácido SM-XVII pelo mesmo método que no Composto 3 usando 2-amino-5-metiloxazol como a amina. O tempo de reação foi 3 horas.

[00632] ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 0,97 (s, 3 H), 1,15 - 2,47 (m, 19 H), 2,80 - 2,90 (m, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 7,10 - 7,23 (m, 2 H), 7,24 - 7,35 (m, 1 H), 10,95 (br s, 1 H).

Composto 64

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metiloxazol-2-il)propanamida

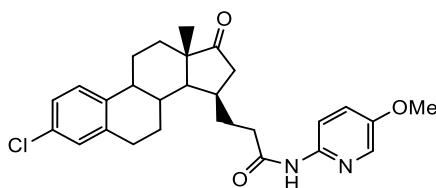


[00633] O Composto 64 foi preparado em 89 % de rendimento a partir do Composto 63 pelo mesmo método que no Composto 2. O tempo de reação foi 2,5 horas.

[00634] ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 1,02 (s, 3 H), 1,15 - 2,47 (m, 18 H), 2,55-2,75 (m, 1 H), 2,80 - 2,90 (m, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 7,10 - 7,23 (m, 2 H), 7,24 - 7,35 (m, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 10,96 (br s, 1 H).

Composto 65

3-((13*S*,15*R*)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida

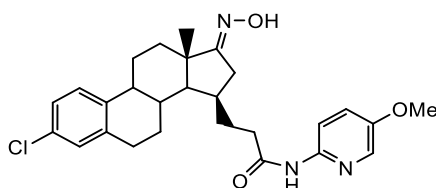


[00635] O Composto 65 foi preparado em 62 % de rendimento a partir do ácido SM-XVII pelo mesmo método que no Composto 3 por agitação a +50 °C durante duas horas.

[00636] ^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 0,97 (s, 3 H), 1,35-2,42 (m, 16 H), 2,89 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 7,15 (br s, 2 H), 7,31-7,44 (m, 2 H), 8,02 (m, 2 H), 10,37 (br s, 1H).

Composto 66

3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)- N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida

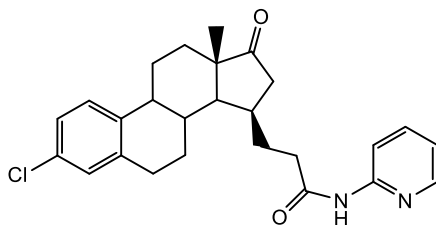


[00637] O Composto 66 foi preparado em 93 % de rendimento a partir do Composto 65 pelo mesmo método que no Composto 2 por refluxo durante durante 2,5 horas.

[00638] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, DMSO-d_6): 1,03 (s, 3 H), 1,38-2,45 (m, 16 H), 2,86 (m, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 7,14 (br s, 2 H), 7,27-7,44 (2 x m, 2 H), 8,03 (m, 2 H), 10,18 (br s, 1 H), 10,38 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES+): 482/484 (M^+)

Composto 67

3-((13*S*,15*R*)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-*N*-(piridin-2-il)propanamida

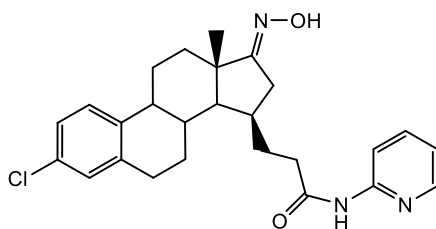


[00639] O Composto 67 foi preparado em 41 % de rendimento a partir do ácido SM-XVII pelo mesmo método que no Composto 3 por agitação a +50 °C durante 5 horas, e em seguida durante a noite em temperatura ambiente.

[00640] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,05 (s, 3 H), 1,37 - 2,60 (m, 16 H), 2,92 (m, 2 H), 7,03 - 7,15 (m, 4 H), 7,73 (t, 1 H), 8,19 - 8,28 (m, 2 H), 8,58 (br s, 1H).

Composto 68

3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-*N*-(piridin-2-il)propanamida



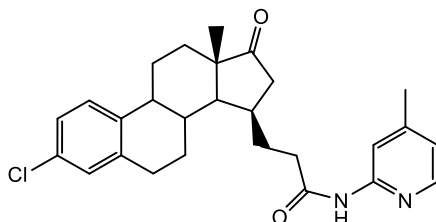
[00641] O Composto 68 foi preparado em 90 % de rendimento a partir

do Composto 67 pelo mesmo método que no Composto 2 por refluxo durante durante uma hora.

[00642] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,14 (s, 3 H), 1,42 - 2,58 (m, 16 H), 2,88 - 3,03 (m, 3 H), 7,07 (br s, 3 H), 7,18 (m, 1 H), 7,74 (t, 1 H), 8,26 (d, 2 H), 8,97 (br s, 1 H), 9,66 (br s, 1 H). MS m/z (TOF ES⁺): 452/454 (M^+)

Composto 69

3-((13*S*,15*R*)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-*N*-(4-metilpiridin-2-il)propanamida

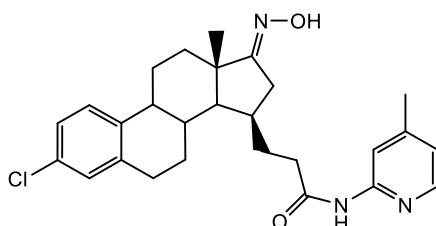


[00643] O Composto 69 foi preparado em 40 % de rendimento a partir do ácido SM-XVII pelo mesmo método que no Composto 43 por agitação em temperatura ambiente durante 1,5 horas.

[00644] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,06 (s, 3 H), 1,44- 2,54 (m, 19 H), 2,91 (m, 2 H), 6,89 (d, 1 H), 7,09 - 7,22 (m, 3 H), 8,06 (br s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,49 (br s, 1 H).

Composto 70

3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-*N*-(4-metilpiridin-2-il)propanamida



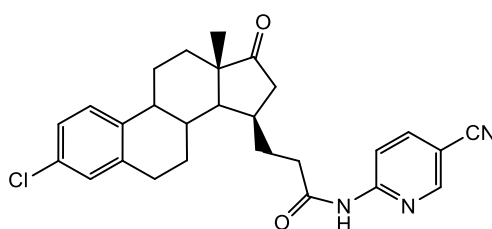
[00645] O Composto 70 foi preparado em 46 % de rendimento a partir do Composto 69 pelo mesmo método que no Composto 2 por refluxo

durante durante uma hora.

[00646] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,15 (s, 3 H), 1,44- 2,51 (m, 21 H), 2,91 (m, 2 H), 6,89 (d, 1 H), 7,08 - 7,22 (m, 3 H), 8,08 - 8,13 (m, 2 H), 8,54 (br s, 1 H), 8,83 (br s, 1H).

Composto 71

3-((13*S*,15*R*)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-N-(5-cianopiridin-2-il)propanamida

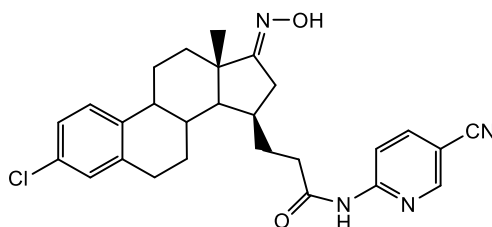


[00647] O Composto 71 foi preparado em 37 % de rendimento a partir do ácido SM-XVII pelo mesmo método que no Composto 43 por agitação em temperatura ambiente durante 1,5 horas.

[00648] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,07 (s, 3 H), 1,46- 2,42 (m, 16 H), 2,93 (m, 2 H), 7,10 - 7,19 (m, 3 H), 7,93 -8,08 (m, 2 H), 8,35 (d, 1 H), 8,56 (s, 1H).

Composto 72

3-((13*S*,15*R*,*E*)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)- N-(5-cianopiridin-2-il)propanamida



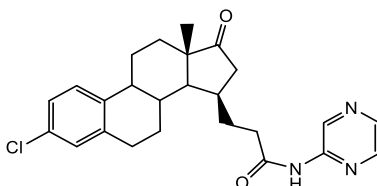
[00649] O Composto 72 foi preparado em 96 % de rendimento a partir do Composto 71 pelo mesmo método que no Composto 2 por refluxo durante duas horas.

[00650] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,14 (s, 3 H), 1,42- 2,70 (m, 17

H), 2,91 (m, 3 H), 7,09 - 7,22(m, 3 H), 7,96 (d, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 8,56 (s, 1H). MS m/z (TOF ES+): 477/479 (M⁺)

Composto 73

3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(pirazin-2-il)propanamida

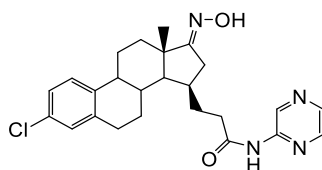


[00651] O Composto 73 foi sintetizado em 50 % de rendimento a partir do ácido SM-XVII pelo mesmo método que no Composto 1 em DCM usando aminopirazina como a amina. O tempo de reação foi 5 horas.

[00652] ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): 0,98 (s, 3 H), 1,15 - 2,65 (m, 16 H), 2,80 - 2,90 (m, 2 H), 7,10 - 7,23 (m, 2 H), 7,24 - 7,35 (m, 1 H), 8,30-8,45 (m, 2 H), 9,35 (s, 1 H), 10,81 (br s, 1 H).

Composto 74

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(pirazin-2-il)propanamida



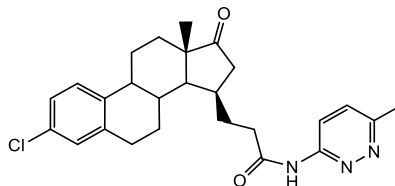
[00653] O Composto 74 foi preparado em 92 % de rendimento a partir do Composto 73 pelo mesmo método que no Composto 2 por agitação a 40 °C durante 2,5 horas.

[00654] ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): 1,03 (s, 3 H), 1,15 - 2,79 (m, 16 H), 2,80 - 2,90 (m, 2 H), 7,10 - 7,23 (m, 2 H), 7,24 - 7,35 (m, 1 H), 8,30-8,45 (m, 2 H), 9,35 (s, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 10,82 (br s, 1 H).

Composto 75

3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-

hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metilpiridazin-3-il)propanamida

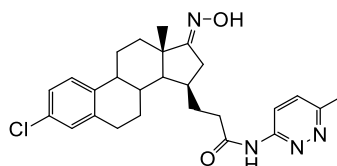


[00655] O Composto 75 foi sintetizado a partir de ácido SM-XVII pelo mesmo método que no Composto 9 em THF. O tempo de reação foi 5 horas.

[00656] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3 H), 1,22-2,47 (m, 16 H), 2,55 (s, 3 H), 2,80-3,00 (m, 2 H), 7,08-7,22 (m, 2 H), 7,22-7,37 (m, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 11,04 (br s, 1H).

Composto 76

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metilpiridazin-3-il)propanamida

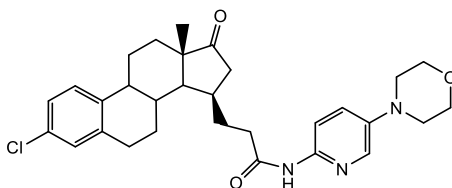


[00657] O Composto 76 foi preparado a partir do Composto 75 pelo mesmo método que no Composto 2. O tempo de reação foi 4,5 horas a 40 °C e durante a noite em ta.

[00658] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3 H), 1,12-2,47 (m, 15 H), 2,55 (s, 3 H), 2,59-2,79 (m, 1 H), 2,78-2,96 (m, 2 H), 7,05-7,22 (m, 2 H), 7,23-7,34 (m, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 11,05 (s, 1H).

Composto 77

3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida

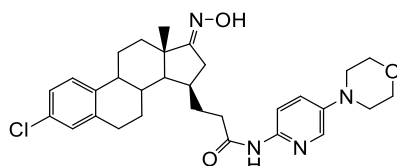


[00659] O Composto 77 foi sintetizado em 69% rendimento a partir do ácido SM-XVII pelo mesmo método que no Composto 1 em DCM usando trietilamina como base e 5-morfolinopiridin-2-amina como a amina. O tempo de reação foi 4,5 horas.

[00660] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,97 (s, 3 H), 1,15-2,47 (m, 16 H), 2,80-3,00 (m, 2 H), 3,01-3,15 (m, 4 H), 3,70-3,80 (m, 4 H), 7,08-7,22 (m, 2 H), 7,23-7,35 (m, 1 H), 7,37-7,45 (m, 1 H), 7,90-8,10 (m, 2 H), 10,28 (s, 1H).

Composto 78

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida

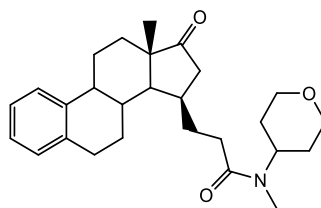


[00661] O Composto 78 foi preparado em 66 % de rendimento a partir do Composto 77 pelo mesmo método que no Composto 2. O tempo de reação foi 7 horas a 40-50 °C e durante a noite em ta.

[00662] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,02 (s, 3 H), 1,15-2,47 (m, 15 H), 2,50-2,75 (m, 1 H), 2,80-2,95 (m, 2 H), 3,01-3,15 (m, 4 H), 3,70-3,80 (m, 4 H), 7,08-7,22 (m, 2 H), 7,23-7,35 (m, 1 H), 7,37-7,45 (m, 1 H), 7,90-8,10 (m, 2 H), 10,18 (s, 1 H), 10,29 (s, 1H).

Composto 79

N-metil-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(tetra-hidro-2 H-piran-4-il)propanamida

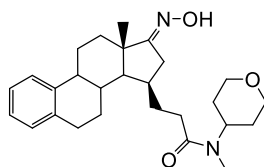


[00663] O Composto 79 foi preparado em 37 % de rendimento a partir do ácido SM-XXVI pelo mesmo método que no Composto 9 usando cloridrato de metil-(tetra-hidro-piran-4-il)-amina como a amina. O tempo de reação foi 4 horas.

[00664] ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 0,97 (s, 3 H), 1,14 - 2,48 (m, 20 H), 2,60-2,90 (m, 5 H), 3,26-3,51 (m, 2 H), 3,79-4,04 (m, 2 H), 4,40-4,60 (m, 1 H), 7,00 - 7,19 (m, 3 H), 7,27 (br d, 1 H). MS m/z (TOF ES $^+$): 424 (M+1)

Composto 80

3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-metil-N-(tetra-hidro-2 H-piran-4-il)propanamida

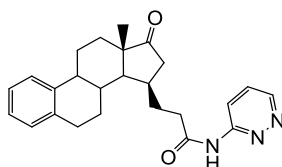


[00665] O Composto 80 foi preparado em 88 % de rendimento a partir do Composto 79 pelo mesmo método que no Composto 2 usando 6 eq de piridina e refluxando durante duas horas.

[00666] ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 1,02 (s, 3 H), 1,10 - 2,45 (m, 19 H), 2,50-2,90 (m, 6 H), 3,21-3,57 (m, 2 H), 3,76-4,00 (m, 2 H), 4,40-4,60 (m, 1 H), 7,00 - 7,19 (m, 3 H), 7,27 (br d, 1 H), 10,16 (m, 1H).

Composto 81

3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridazin-3-il)propanamida

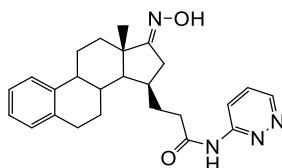


[00667] O Composto 81 foi preparado em 36 % de rendimento a partir do ácido SM-XXVI pelo mesmo método que no Composto 43 usando 3-aminopiridazina como uma amina.

[00668] ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,06 (s, 3 H), 1,46 - 3,00 (m, 17 H), 7,10 - 7,18 (m, 3 H), 7,23 - 7,31 (m, 2 H), 7,51 (dd, 1 H), 8,62 (dd, 1 H), 8,94 (dd, 1 H), 10,73 (br s, 1H).

Composto 82

3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridazin-3-il)propanamida

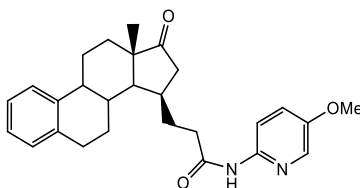


[00669] O Composto 82 foi preparado em rendimento 70 % a partir do Composto 81 pelo mesmo método que no Composto 2

[00670] ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,11 (s, 3 H), 1,59 - 2,66 (m, 16 H), 2,87 - 3,00 (m, 2 H), 7,11 (m, 3 H), 7,24-7,35 (br s, 1 H), 7,53 (dd, 1 H), 8,25 (br s, 1 H), 8,62 (d, 1 H), 8,95 (d, 1 H), 10,77 (br s, 1H).

Composto 83

N-(5-metoxipiridin-2-il)-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida



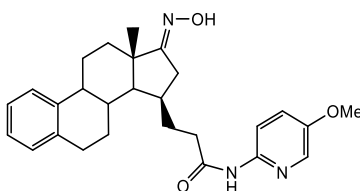
[00671] O Composto 83 foi sintetizado em 40 % de rendimento a

partir do ácido SM-XXVI pelo mesmo método que no Composto 3 refluxando durante duas horas.

[00672] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,07 (s, 3 H), 1,40-2,57 (m, 17 H), 2,96 (m, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 7,13 - 7,18 (m, 3 H), 7,24 - 7,30 (m, 2 H), 7,96 (d, 1 H), 8,15 (d, 1H).

Composto 84

3-((13S,15R,*E*)-17-(hidroxiamino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-*N*-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida

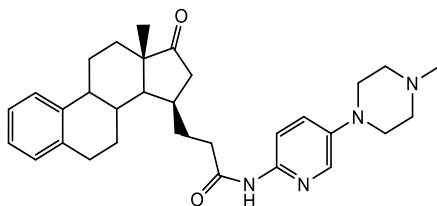


[00673] O Composto 84 foi preparado em 82 % de rendimento a partir do Composto 83 pelo mesmo método que no Composto 2 por refluxo durante duas horas.

[00674] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,15 (s, 3 H), 1,42 - 2,52 (m, 16 H), 2,92 (m, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 7,12 - 7,16 (m, 3 H), 7,30 (m, 1 H), 7,96 (d, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 8,44 (br s, 1 H), 8,77 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES⁺): 448 (M+1)

Composto 85

3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-*N*-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)propanamida

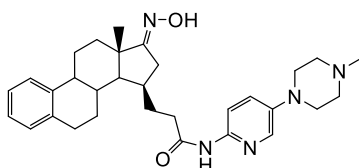


[00675] O Composto 85 foi sintetizado em 29 % de rendimento a partir do ácido SM-XXVI pelo mesmo método que no Composto 1 em DCM usando trietilamina como base. O tempo de reação foi 3,5 horas.

[00676] ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 0,98 (s, 3 H), 1,10 - 2,50 (m, 23 H), 2,80 - 2,95 (m, 2 H), 3,01-3,19 (m, 4 H), 7,03 - 7,19 (m, 3 H), 7,27 (br d, 1 H), 7,35-7,43 (m, 1 H), 7,90-8,02 (m, 2 H), 10,26 (s, 1 H).

Composto 86

3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)propanamida

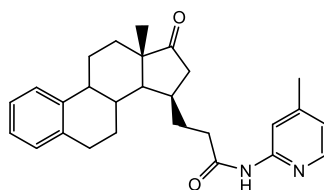


[00677] O Composto 86 foi preparado em 11 % de rendimento a partir do Composto 85 pelo mesmo método que no Composto 2. A reação foi agitada 2 horas a 50 °C.

[00678] ^1H RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,13 (s, 3 H), 1,25 - 2,55 (m, 19 H), 2,56-2,65 (m, 4 H), 2,80 - 3,07 (m, 2 H), 3,12 - 3,30 (m, 4 H), 7,03 - 7,22 (m, 3 H), 7,25-7,35 (m, 2 H), 7,91 (d, 1 H), 8,11 (d, 1 H). MS m/z (TOF ES⁺): 516 (M+1)

Composto 87

3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)propanamida

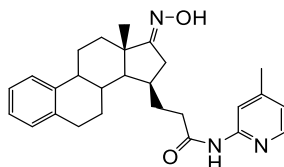


[00679] O Composto 87 foi sintetizado em 27 % de rendimento a partir do ácido SM-XXVI pelo mesmo método que no Composto 3 em THF usando 200 % em mol de EDCI e HOBT. O tempo de reação foi 6 horas.

[00680] ^1H RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 0,98 (s, 3 H), 1,12 - 2,48 (m, 19 H), 2,80 - 2,95 (m, 2 H), 6,92 (d, 1 H), 7,02 - 7,19 (m, 3 H), 7,27 (br d, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 10,41 (s, 1 H).

Composto 88

3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)propanamida

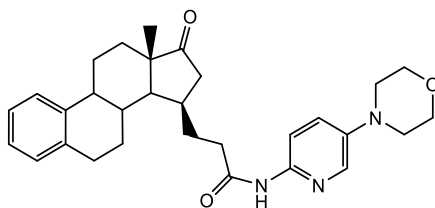


[00681] O Composto 88 foi preparado em 48 % de rendimento a partir do Composto 87 pelo mesmo método que no Composto 2. O tempo de reação foi 1,5 horas a 50 °C.

[00682] ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): 1,04 (s, 3 H), 1,12 - 2,47 (m, 18 H), 2,58-2,76 (m, 1 H), 2,80 - 2,95 (m, 2 H), 6,92 (d, 1 H), 7,02 - 7,19 (m, 3 H), 7,27 (br d, 1 H), 7,96 (s, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 10,43 (s, 1 H). MS m/z (TOF ES⁺): 432 (M+1)

Composto 89

3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida



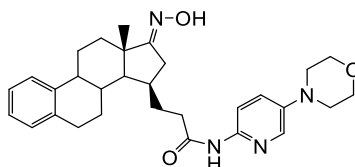
[00683] O Composto 89 foi sintetizado em 29 % de rendimento a partir do ácido SM-XXVI pelo mesmo método que no Composto 1 em DCM usando trietilamina como base. O tempo de reação foi cinco horas.

[00684] ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): 0,98 (s, 3 H), 1,10 - 2,46 (m, 16 H), 2,80 - 2,95 (m, 2 H), 3,01-3,19 (m, 4 H), 3,63-3,84 (m, 4 H), 7,03 - 7,19 (m, 3 H), 7,27 (br d, 1 H), 7,40 (dd, 1 H), 7,88-8,07 (m, 2 H), 10,28 (s, 1 H).

Composto 90

3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-

deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida

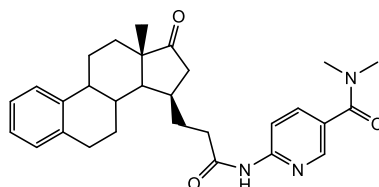


[00685] O Composto 90 foi preparado em 55 % de rendimento a partir do Composto 89 pelo mesmo método que no Composto 2. O tempo de reação foi 5 horas a +50 °C.

[00686] ¹H RMN (200 MHz, DMSO-*d*₆): 1,03 (s, 3 H), 1,23 - 2,46 (m, 15 H), 2,56-2,75 (m, 1 H), 2,80 - 2,95 (m, 2 H), 3,02-3,14 (m, 4 H), 3,65-3,84 (m, 4 H), 6,99 - 7,18 (m, 3 H), 7,26 (br d, 1 H), 7,40 (dd, 1 H), 7,89-8,07 (m, 2 H), 10,17 (s, 1 H), 10,30 (s, 1 H).

Composto 91

N,N-dimetil-6-(3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamido)nicotinamida

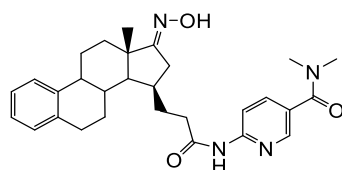


[00687] O Composto 91 foi sintetizado em 12 % de rendimento a partir do ácido SM-XXVI pelo mesmo método que no Composto 1 em DCM usando trietilamina como base. O tempo de reação foi 6 horas.

[00688] ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) 1,08 (s, 3 H) 1,13 - 2,67 (m, 16 H) 2,91 - 3,01 (m, 2 H) 3,08 (br s, 6 H) 7,06 - 7,22 (m, 3 H) 7,23 - 7,39 (m, 1 H) 7,81 (dd, 1 H), 8,15 (br s, 1 H), 8,25 (d, 1 H) 8,39 (d, 1 H)

Composto 92

6-(3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamido)-N,N-dimetilnicotinamida

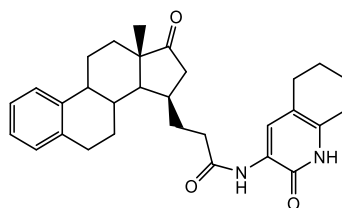


[00689] O Composto 92 foi preparado em rendimento quantitativo a partir do Composto 91 pelo mesmo método que no Composto 2. O tempo de reação foi 1,5 hora a 50 °C.

[00690] ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) 1,15 (s, 3 H) 1,21 - 2,73 (m, 15 H) 2,82 - 3,03 (m, 3 H) 3,09 (br s, 6 H) 7,05 - 7,23 (m, 3 H) 7,25 - 7,37 (m, 1 H) 7,82 (dd, 1 H), 8,28 (d, 1 H) 8,40 (d, 1 H), 8,61 (br s, 1H).

Composto 93

3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolin-3-il)propanamida

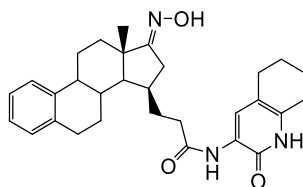


[00691] O Composto 93 foi sintetizado em 22 % de rendimento a partir do ácido SM-XXVI pelo mesmo método que no Composto 3. O tempo de reação foi 2,5 horas.

[00692] ^1H RMN (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): 0,97 (s, 3 H), 1,10 - 2,48 (m, 24 H), 2,76 - 2,95 (m, 2 H), 7,02 - 7,19 (m, 3 H), 7,26 (m, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 11,68 (br s, 1 H).

Composto 94

3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolin-3-il)propanamida

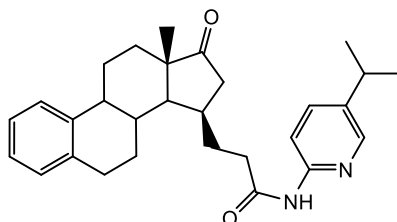


[00693] O Composto 94 foi preparado em 74 % de rendimento a partir do Composto 93 pelo mesmo método que no Composto 2. O tempo de reação foi 2 horas a 50 °C.

[00694] ¹H RMN (200 MHz, CDCl₃) 1,13 (s, 3 H), 1,35 - 2,64 (m, 23 H), 2,78 - 3,08 (m, 3 H), 6,90 (br s, 1 H), 7,06 - 7,21 (m, 3 H), 7,28 - 7,41 (m, 1 H), 8,19 (br s, 1 H) 8,23 (s, 1 H), 9,61 (br s, 1H).

Composto 95

N-(5-isopropilpiridin-2-il)-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)propanamida

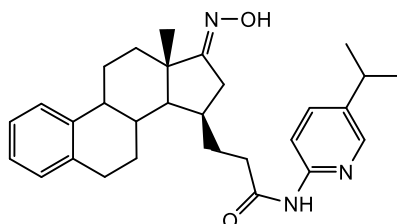


[00695] O Composto 95 foi sintetizado em 37 % de rendimento a partir do ácido SM-XXVI pelo mesmo método que no Composto 9 agitação em temperatura ambiente durante a noite.

[00696] ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,07 (s, 3 H), 1,24 & 1,28 (2 x s, 6 H), 1,45-2,58 (m, 16 H), 2,95 (m, 3 H), 7,13 - 7,18 (m, 3 H), 7,29 - 7,31 (m, 1 H), 7,58 (dd, 1 H), 8,07 (d, 1 H), 8,14 (br s, 2 H).

Composto 96

3-((13S,15R,*E*)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-*N*-(5-isopropilpiridin-2-il)propanamida



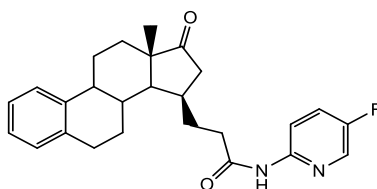
[00697] O Composto 96 foi preparado em 80 % de rendimento a partir do Composto 95 pelo mesmo método que no Composto 2 por refluxo

durante duas horas.

[00698] ^1H -RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,16 (s, 3 H), 1,24 & 1,27 (2 x s, 6 H), 1,48-2,53 (m, 16 H), 2,94 (m, 3 H), 7,11 (m, 3 H), 7,26 (m, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 8,16 (m, 2 H), 8,89 (br s, 1H). 9,69 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES+): 460 (M+1)

Composto 97

N-(5-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

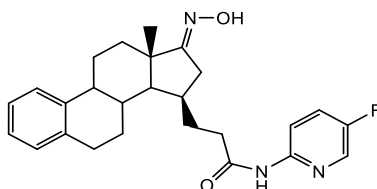


[00699] O Composto 97 foi sintetizado em 14 % de rendimento a partir do ácido SM-XXVI pelo mesmo método que no Composto 1 em DCM usando 2-amino-5-fluoropiridina como a amina. O tempo de reação foi 4,5 horas.

[00700] ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,07 (s, 3 H), 1,20 - 2,77 (m, 16 H), 2,80 - 3,15 (m, 2 H), 7,06-7,23 (m, 3 H), 7,25-7,37 (m, 1 H), 7,38-7,52 (m, 1 H), 7,90 (br s, 1 H), 8,13 (d, 1 H), 8,23 (dd, 1H).

Composto 98

N-(5-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

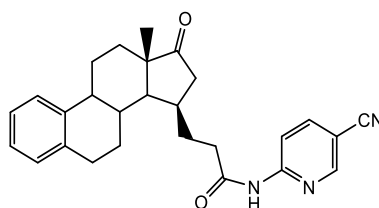


[00701] O Composto 98 foi preparado em 75 % de rendimento a partir do Composto 97 pelo mesmo método que no Composto 2 por agitação a 50 °C durante 3 horas.

[00702] ^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 1,03 (s, 3 H), 1,14 - 2,75 (m, 16 H), 2,80 - 3,00 (m, 2 H), 6,96-7,20 (m, 3 H), 7,21-7,30 (m, 1 H), 7,72 (td, 1 H), 8,15 (dd, 1 H), 8,31 (d, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 10,63 (s, 1H).

Composto 99

N-(5-cianopiridin-2-il)-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

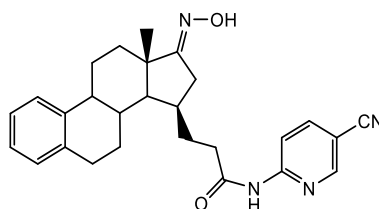


[00703] O Composto 99 foi sintetizado em 39 % de rendimento a partir do ácido SM-XXVI pelo mesmo método que no Composto 1 em DCM usando 2-amino-5-cianopiridina como a amina. O tempo de reação foi 5 horas.

[00704] ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,08 (s, 3 H), 1,20 - 2,70 (m, 16 H), 2,80 - 3,15 (m, 2 H), 7,06-7,23 (m, 3 H), 7,25-7,37 (m, 1 H), 7,95 (dd, 1 H), 8,07 (br s, 1 H), 8,36 (d, 1 H), 8,56 (d, 1H).

Composto 100

N-(5-cianopiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida



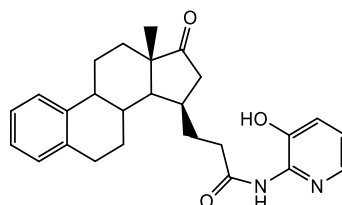
[00705] O Composto 100 foi preparado em 33 % de rendimento a partir do Composto 99 pelo mesmo método que no Composto 2 por agitação a 50 °C durante 3 horas.

[00706] ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,14 (s, 3 H), 1,35 - 2,70 (m, 15 H), 2,80 - 3,15 (m, 3 H), 7,06-7,23 (m, 3 H), 7,25-7,37 (m, 1 H), 7,85 (s,

1 H), 7,95 (dd, 1 H), 8,28 (br s, 1 H), 8,37 (d, 1 H), 8,56 (d, 1H).

Composto 101

N-(3-hidroxi-piridin-2-il)-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

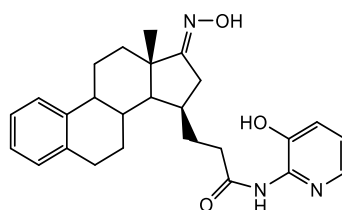


[00707] O Composto 101 foi preparado em 6 % de rendimento a partir do ácido SM-XXVI pelo mesmo método que no Composto 9 usando 2-amino-3-hidroxipiridina como a amina. O tempo de reação foi 5 horas.

[00708] ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3 + $\text{MeOH-}d_4$): 1,08 (s, 3 H), 1,20 - 2,72 (m, 16 H), 2,80 - 3,15 (m, 2 H), 7,06-7,23 (m, 4 H), 7,25-7,38 (m, 2 H), 7,84 (dd, 1H).

Composto 102

3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-hidroxi-piridin-2-il)propanamida



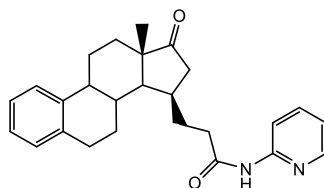
[00709] O Composto 102 foi preparado em 34 % de rendimento a partir do Composto 101 pelo mesmo método que no Composto 2 por agitação a 50 °C durante 3 horas.

[00710] ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,13 (s, 3 H), 1,20 - 2,72 (m, 15 H), 2,80 - 3,15 (m, 3 H), 7,06-7,23 (m, 4 H), 7,25-7,36 (m, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,88 (dd, 1 H), 9,29 (br s, 1 H), 10,31 (br s, 1H).

Composto 103

3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-

6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridin-2-il)propanamida

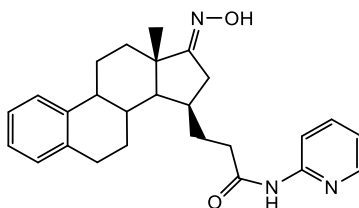


[00711] O Composto 103 foi preparado em 16 % de rendimento a partir do ácido SM-XXVI pelo mesmo método que no Composto 3 usando 2-aminopiridina como uma amina. O tempo de reação foi 6,5 horas.

[00712] ^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 0,99 (s, 3 H), 1,14 - 2,45 (m, 16 H), 2,80 - 3,00 (m, 2 H), 7,00-7,15 (m, 4 H), 7,21-7,30 (m, 1 H), 7,70-7,82 (m, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,28-8,33 (m, 1 H), 10,50 (s, 1H).

Composto 104

3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridin-2-il)propanamida

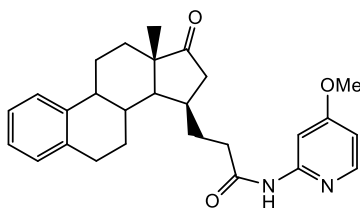


[00713] O Composto 104 foi preparado em 58 % de rendimento a partir do Composto 103 pelo mesmo método que no Composto 2 por agitação a 50 °C durante 1 hora.

[00714] ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3 + MeOH- d_4): 1,15 (s, 3 H), 1,20 - 2,70 (m, 15 H), 2,80 - 3,10 (m, 3 H), 7,00-7,17 (m, 4 H), 7,21-7,35 (m, 1 H), 7,68-7,82 (m, 1 H), 8,20-8,33 (m, 2 H), 8,72 (br s, 1 H), 9,16 (br s, 1H).

Composto 105

N-(4-metoxipiridin-2-il)-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

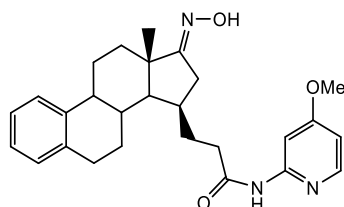


[00715] O Composto 105 foi preparado em 17 % de rendimento a partir do ácido SM-XXVI pelo mesmo método que no Composto 9 usando 2-amino-4-metoxipiridina como uma amina. A reação foi agitada durante a noite.

[00716] ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,07 (s, 3 H), 1,20 - 2,60 (m, 16 H), 2,80 - 3,15 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 6,60 (dd, 1 H), 7,06-7,23 (m, 3 H), 7,25-7,37 (m, 1 H), 7,83 (d, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 8,09 (br s, 1H).

Composto 106

3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metoxipiridin-2-il)propanamida

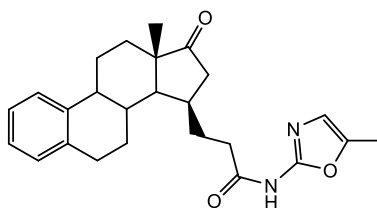


[00717] O Composto 106 foi preparado em 90 % de rendimento a partir do Composto 105 pelo modified método que no Composto 2 usando metanol como um cossolvente e agitação em ta durante 3 horas.

[00718] ^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): 1,15 (s, 3 H), 1,20 - 2,65 (m, 15 H), 2,80 - 3,15 (m, 3 H), 3,88 (s, 3 H), 6,60 (dd, 1 H), 7,06-7,23 (m, 3 H), 7,25-7,37 (m, 1 H), 7,86 (d, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 8,60 (br s, 1 H), 8,78 (br s, 1H).

Composto 107

3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metiloxazol-2-il)propanamida

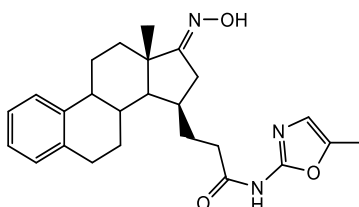


[00719] O Composto 107 foi preparado em 26 % de rendimento a partir do ácido SM-XXVI pelo mesmo método que no Composto 3 usando 2-amino-5-metiloxazol como uma amina. O tempo de reação foi 2,5 horas.

[00720] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3 H), 1,14 - 2,45 (m, 19 H), 2,80 - 2,98 (m, 2 H), 6,69 (s, 1 H), 7,05-7,20 (m, 3 H), 7,20-7,30 (m, 1 H), 10,96 (br s, 1H).

Composto 108

3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metiloxazol-2-il)propanamida

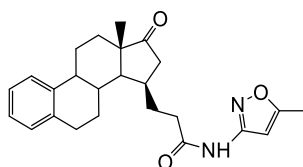


[00721] O Composto 108 foi preparado em rendimento quantitativo a partir do Composto 107 pelo mesmo método que no Composto 2 por agitação a 50 °C durante 1,5 horas.

[00722] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3 H), 1,20 - 2,75 (m, 19 H), 2,80 - 2,95 (m, 2 H), 6,69 (s, 1 H), 7,05-7,20 (m, 3 H), 7,20-7,30 (m, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 10,96 (br s, 1H).

Composto 109

3-((13S,15R,E)- 13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metilsoxazol-3-il)propanamida

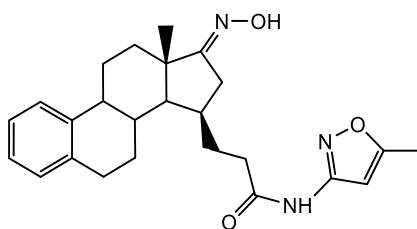


[00723] O Composto 109 foi preparado em 22 % de rendimento a partir do Ácido XXVI pelo mesmo método que no Composto 1 na presença de trietilamina usando 3-amino-5-metilisoxazol como uma amina. O tempo de reação foi 5 horas.

[00724] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 0,97 (s, 3 H), 1,29-2,44 (m, 19 H), 2,86 (m, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 7,09-7,25 (m, 3 H), 7,28 (m, 1 H), 10,88 (s, 1H). MS m/z (TOF ES+): 407 (M+1), 429 (M + Na).

Composto 110

3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiamino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida

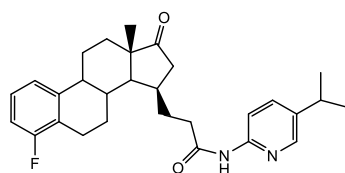


[00725] O Composto 110 foi preparado a partir do Composto 109 pelo mesmo método que no Composto 2.

[00726] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,12 (s, 3 H), 1,37 - 2,66 (m, 18 H), 2,86 - 3,00 (m, 2 H), 6,76 (s, 1 H), 7,09-7,20 (m, 3 H), 7,30-7,31 (m, 1 H), 7,49 (br s, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 9,49 (br s, 1H). MS m/z (TOF ES+): 422 (M+1).

Composto 111

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-isopropilpiridin-2-il)propanamida

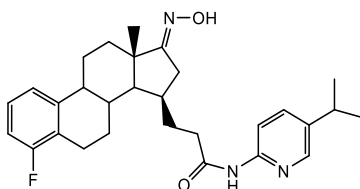


[00727] O Composto 111 foi sintetizado em 20 % de rendimento depois de purificação cromatográfica pelo método usado na preparação do composto 1 em THF usando ácido SM-IX e 2-amino-5-isopropilpiridina como materiais de partida no tempo de reação de 4 horas.

[00728] ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,07 (s, 3 H), 1,25 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 1,34-2,60 (m, 17 H), 2,72-3,05 (m, 2 H), 6,83-6,92 (m, 1 H), 7,05-7,18 (m, 2 H), 7,57-7,63 (m, 1 H), 8,09-8,17 (m, 2 H), 8,49 (br s, 1H).

Composto 112

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-isopropilpiridin-2-il)propanamida

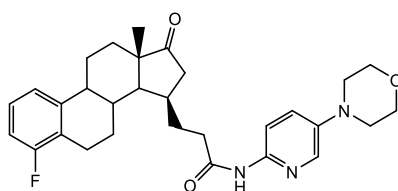


[00729] O Composto 112 foi preparado em 70 % de rendimento a partir do composto 111 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 1,5 horas.

[00730] ¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): 1,15 (s, 3 H), 1,24 (s, 3 H), 1,28 (s, 3 H), 1,34-2,60 (m, 16 H), 2,72-3,05 (m, 3 H), 6,82-6,92 (m, 1 H), 7,05-7,18 (m, 2 H), 7,57-7,64 (m, 1 H), 8,09-8,19 (m, 2 H), 8,84 (br s, 1H).

Composto 113

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida

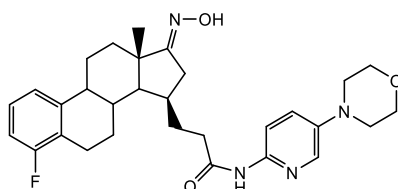


[00731] O Composto 113 foi sintetizado em 82 % de rendimento depois de purificação cromatográfica pelo método usado na preparação do composto 1 em DCM usando ácido SM-IX e 5-morfolinopiridin-2-amina como materiais de partida e trietilamina como base no tempo de reação de 2 horas.

[00732] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3 H), 1,30-2,46 (m, 16 H), 2,63-2,80 (m, 1 H), 2,81-2,96 (m, 1 H), 3,03-3,15 (m, 4 H), 3,68-3,80 (m, 4 H), 6,90-7,03 (m, 1 H), 7,10-7,22 (m, 2 H), 7,40 (dd, 1 H), 7,95-8,01 (m, 2 H), 10,29 (s, 1H).

Composto 114

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida

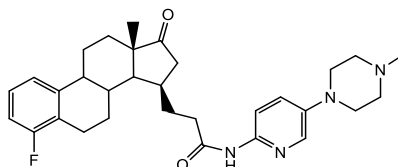


[00733] O Composto 114 foi preparado em 65 % de rendimento depois de purificação cromatográfica a partir do composto 113 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 6,5 horas a 50-80 °C. A reação precisou de 300 % em mol de cloridrato de hidroxilamina e 800 % em mol de piridina.

[00734] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3 H), 1,30-2,46 (m, 15 H), 2,63-2,80 (m, 2 H), 2,81-2,96 (m, 1 H), 3,03-3,15 (m, 4 H), 3,68-3,80 (m, 4 H), 6,90-7,03 (m, 1 H), 7,10-7,22 (m, 2 H), 7,40 (dd, 1 H), 7,95-8,01 (m, 2 H), 10,18 (s, 1 H), 10,30 (s, 1H).

Composto 115

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)propanamida

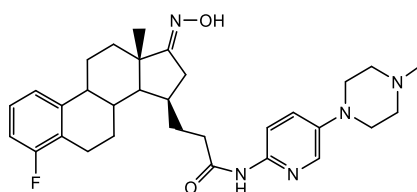


[00735] O Composto 115 foi sintetizado em 83 % de rendimento depois de purificação cromatográfica pelo método usado na preparação do composto 1 em DCM usando ácido SM-IX e 1-metil-4-(6-aminopiridin-3-il)piperazina como materiais de partida e trietilamina como base no tempo de reação de 2 horas.

[00736] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3 H), 1,30-2,42 (m, 16 H), 2,21 (s, 3 H), 2,43-2,48 (m, 4 H), 2,63-2,80 (m, 1 H), 2,81-2,96 (m, 1 H), 3,05-3,15 (m, 4 H), 6,93-7,03 (m, 1 H), 7,10-7,22 (m, 2 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,92-8,00 (m, 2 H), 10,27 (s, 1H).

Composto 116

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)propanamida

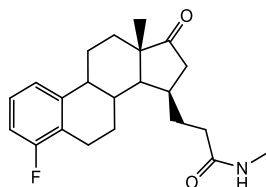


[00737] O Composto 116 foi preparado em 90 % de rendimento a partir do composto 115 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 2 horas.

[00738] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3 H), 1,30-2,42 (m, 15 H), 2,22 (s, 3 H), 2,43-2,48 (m, 4 H), 2,63-2,80 (m, 2 H), 2,81-2,96 (m, 1 H), 3,05-3,15 (m, 4 H), 6,93-7,00 (m, 1 H), 7,10-7,22 (m, 2 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,92-8,00 (m, 2 H), 10,19 (s, 1 H), 10,28 (s, 1H). MS m/z (TOF ES⁺): 534 (M+1)

Composto 117

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-metilpropanamida

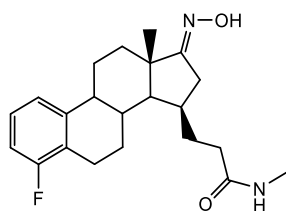


[00739] O Composto 117 foi sintetizado em 44 % de rendimento depois de purificação cromatográfica pelo método usado na preparação do composto 9 usando ácido SM-IX e cloridrato de metilamina como materiais de partida no tempo de reação de 2 horas.

[00740] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,96 (s, 3 H), 1,28-2,42 (m, 16 H), 2,55/2,58 (2 x s, 3 H, isômeros), 2,63-2,96 (m, 2 H), 6,93-7,03 (m, 1 H), 7,10-7,25 (m, 2 H), 7,70-7,80 (m, 1H).

Composto 118

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-metilpropanamida

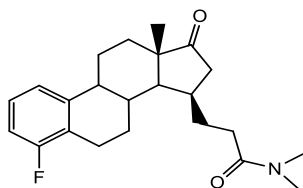


[00741] O Composto 118 foi preparado em 97 % de rendimento a partir do composto 117 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 1,5 horas.

[00742] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,01 (s, 3 H), 1,28-2,45 (m, 15 H), 2,55/2,57 (2 x s, 3 H, isômeros), 2,62-2,96 (m, 3 H), 6,90-7,03 (m, 1 H), 7,10-7,25 (m, 2 H), 7,70-7,82 (m, 1 H), 10,18 (s, 1H).

Composto 119

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N,N-dimetilpropanamida

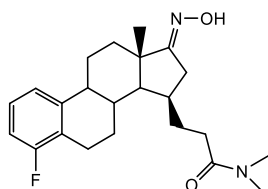


[00743] O Composto 119 foi sintetizado em 85 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 9 usando ácido SM-IX e cloridrato de dimetilamina como materiais de partida no tempo de reação de 2 horas.

[00744] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,97 (s, 3 H), 1,28-2,40 (m, 16 H), 2,62-2,94 (m, 2 H), 2,82 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 6,90-7,03 (m, 1 H), 7,10-7,25 (m, 2 H).

Composto 120

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N,N-dimetilpropanamida

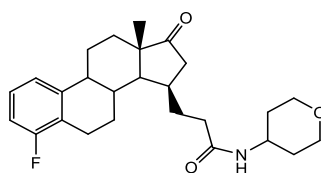


[00745] O Composto 120 foi preparado em 32 % de rendimento a partir do composto 119 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 1 hora.

[00746] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,13 (s, 3 H), 1,24-2,60 (m, 15 H), 2,62-3,00 (m, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 6,80-6,92 (m, 1 H), 7,04-7,18 (m, 2 H), 8,34 (br s, 1H).

Composto 121

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(tetra-hidro-2 H-piran-4-il)propanamida

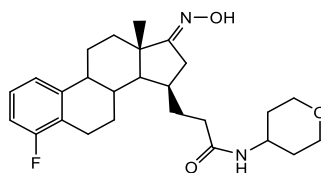


[00747] O Composto 121 foi sintetizado em 56 % de rendimento depois de purificação cromatográfica pelo método usado na preparação do composto 9 usando ácido SM-IX e 4-aminotetra-hidropirano como materiais de partida no tempo de reação de 5 horas.

[00748] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,96 (s, 3 H), 1,30-2,41 (m, 20 H), 2,67-2,76 (m, 1 H), 2,85-2,90 (m, 1 H), 3,29-3,30 (m, 2 H), 3,70-3,77 (m, 1 H), 3,80-3,83 (m, 2 H), 6,94-7,00 (m, 1 H), 7,10-7,22 (m, 2 H), 7,84 (d, 1H).

Composto 122

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(tetra-hidro-2 H-piran-4-il)propanamida

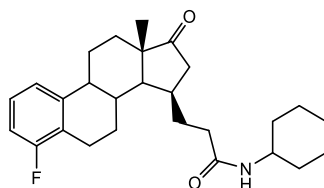


[00749] O Composto 122 foi preparado em rendimento quantitativo a partir do composto 121 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 1,5 horas.

[00750] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,01 (s, 3 H), 1,28-2,40 (m, 19 H), 2,60-2,76 (m, 2 H), 2,82-2,90 (m, 1 H), 3,29-3,30 (m, 2 H), 3,70-3,77 (m, 1 H), 3,80-3,83 (m, 2 H), 6,94-7,00 (m, 1 H), 7,10-7,20 (m, 2 H), 7,86 (d, 1 H), 10,18 (s, 1H).

Composto 123

N-ciclo-hexil-3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

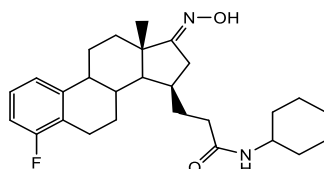


[00751] O Composto 123 foi sintetizado em 64 % de rendimento depois de purificação cromatográfica pelo método usado na preparação do composto 9 usando ácido SM-IX e ciclo-hexilamina como materiais de partida no tempo de reação de 2 horas.

[00752] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,95 (s, 3 H), 1,10-2,41 (m, 26 H), 2,67-2,76 (m, 1 H), 2,84-2,91 (m, 1 H), 3,50-3,53 (m, 1 H), 6,94-7,00 (m, 1 H), 7,10-7,22 (m, 2 H), 7,71 (br d, 1H).

Composto 124

N-Ciclo-hexil-3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

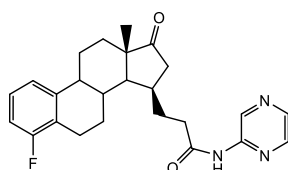


[00753] O Composto 124 foi preparado em 73 % de rendimento depois de purificação cromatográfica a partir do composto 123 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 1 hora.

[00754] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,00 (s, 3 H), 1,10-2,40 (m, 25 H), 2,59-2,76 (m, 2 H), 2,82-2,90 (m, 1 H), 3,45-3,55 (m, 1 H), 6,94-7,00 (m, 1 H), 7,10-7,20 (m, 2 H), 7,72 (br d, 1 H), 10,17 (s, 1H).

Composto 125

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(pirazin-2-il)propanamida

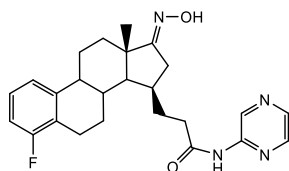


[00755] O Composto 125 foi sintetizado em 53 % de rendimento depois de purificação cromatográfica pelo método usado na preparação do composto 1 em DCM usando ácido SM-IX e aminopirazina como materiais de partida no tempo de reação de 5 horas.

[00756] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,99 (s, 3 H), 1,30-2,60 (m, 16 H), 2,69-2,78 (m, 1 H), 2,84-2,92 (m, 1 H), 6,94-7,00 (m, 1 H), 7,12-7,20 (m, 2 H), 8,33-8,40 (m, 2 H), 9,35 (s, 1 H), 10,81 (s, 1H).

Composto 126

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(pirazin-2-il)propanamida

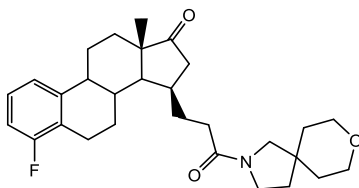


[00757] O Composto 126 foi preparado em 48 % de rendimento a partir do composto 125 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 2,5 horas.

[00758] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,15 (s, 3 H), 1,34-2,65 (m, 15 H), 2,72-2,87 (m, 1 H), 2,90-3,00 (m, 2 H), 6,82-6,90 (m, 1 H), 7,05-7,15 (m, 2 H), 8,15 (s, 1 H), 8,10-8,20 (br s, 1 H), 8,24-8,26 (m, 1 H), 8,36-8,38 (m, 1 H), 9,56 (s, 1H).

Composto 127

(13S,15R)-4-fluoro-13-metil-15-(3-oxo-3-(8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)propil)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-deca-hidro-17H-ciclopenta[a]fenantren-17-ona



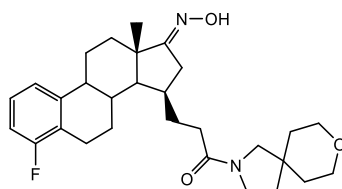
[00759] O Composto 127 foi sintetizado em 93 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 9 usando ácido SM-IX e

cloridrato 8-oxa-2-aza-spiro(4,5)decano como materiais de partida no tempo de reação de 4 horas.

[00760] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,97 (s, 3 H), 1,30-2,45 (m, 22 H), 2,65-2,76 (m, 1 H), 2,84-2,91 (m, 1 H), 3,19-3,22 (m, 1 H), 3,29-3,42 (m, 2 H), 3,46-3,65 (m, 5 H), 6,94-7,00 (m, 1 H), 7,10-7,22 (m, 2 H).

Composto 128

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-1-(8-oxa-2-azaespiro[4.5]decan-2-il)propan-1-ona

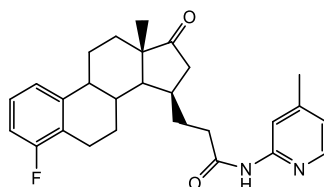


[00761] O Composto 128 foi preparado em 90 % de rendimento a partir do composto 127 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 2 horas.

[00762] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,02 (s, 3 H), 1,30-2,45 (m, 21 H), 2,60-2,75 (m, 2 H), 2,82-2,91 (m, 1 H), 3,19-3,22 (m, 1 H), 3,29-3,42 (m, 2 H), 3,46-3,65 (m, 5 H), 6,94-7,00 (m, 1 H), 7,10-7,22 (m, 2 H), 10,17 (s, 1H).

Composto 129

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)propanamida



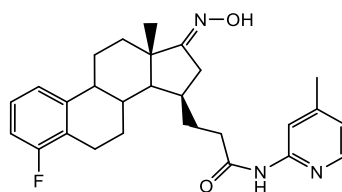
[00763] O Composto 129 foi sintetizado em 37 % de rendimento depois de purificação cromatográfica pelo método usado na preparação do composto 3 em THF usando 200 % em mol de EDCI e HOBT e ácido

SM-IX e 2-amino-4-metilpiridina como materiais de partida em 4,5 horas tempo de reação.

[00764] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3 H), 1,30-2,48 (m, 16 H), 2,30 (s, 3 H), 2,65-2,78 (m, 1 H), 2,80-2,92 (m, 1 H), 6,90-6,93 (m, 1 H), 6,94-7,00 (m, 1 H), 7,10-7,21 (m, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 8,13-8,17 (m, 1 H), 10,42 (s, 1H).

Composto 130

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)propanamida

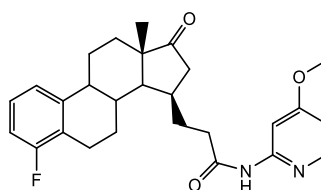


[00765] O Composto 130 foi preparado em 81 % de rendimento a partir do composto 129 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 2 horas.

[00766] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3 H), 1,30-2,48 (m, 15 H), 2,30 (s, 3 H), 2,62-2,78 (m, 2 H), 2,80-2,92 (m, 1 H), 6,90-6,93 (m, 1 H), 6,94-7,00 (m, 1 H), 7,10-7,21 (m, 2 H), 7,95 (s, 1 H), 8,13-8,17 (m, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 10,43 (s, 1H).

Composto 131

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metoxipiridin-2-il)propanamida



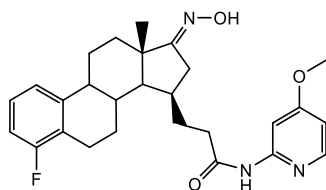
[00767] O Composto 131 foi sintetizado em 47 % de rendimento depois de purificação cromatográfica pelo método usado na preparação

do composto 3 em THF usando ácido SM-IX e 2-amino-4-metoxipiridina como materiais de partida em 10 horas e durante a noite em temperatura ambiente. A reação precisou de 250 % em mol de amina, EDCI e HOBT.

[00768] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3 H), 1,30-2,48 (m, 16 H), 2,65-2,78 (m, 1 H), 2,80-2,92 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 6,68-6,72 (m, 1 H), 6,94-7,00 (m, 1 H), 7,10-7,21 (m, 2 H), 7,73 (s, 1 H), 8,10-8,13 (m, 1 H), 10,47 (s, 1H).

Composto 132

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metoxipiridin-2-il)propanamida

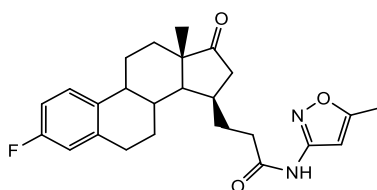


[00769] O Composto 132 foi preparado em 60 % de rendimento a partir do composto 131 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 1 hora.

[00770] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3 H), 1,30-2,48 (m, 15 H), 2,59-2,78 (m, 2 H), 2,80-2,92 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 6,68-6,72 (m, 1 H), 6,94-7,00 (m, 1 H), 7,10-7,21 (m, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 8,10-8,13 (m, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 10,49 (s, 1H).

Composto 133

3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida

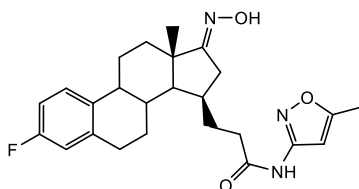


[00771] O Composto 133 foi sintetizado em rendimento quantitativo pelo método usado na preparação do composto 1 em DCM usando ácido SM-XV e 3-amino-5-metilisoxazol como materiais de partida em 4,5 horas tempo de reação.

[00772] ^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 0,97 (s, 3 H), 1,25-2,45 (m, 16 H), 2,36 (s, 3 H), 2,80-2,95 (m, 2 H), 6,63 (s, 1 H), 6,83-7,00 (m, 2 H), 7,24-7,35 (m, 1 H), 10,88 (br s, 1H).

Composto 134

3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metilisoxazol-3-il)propanamida

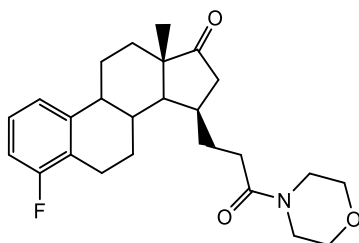


[00773] O Composto 134 foi preparado em 78 % de rendimento a partir do composto 133 pelo mesmo método que no Exemplo 2 em um tempo de reação de duas horas.

[00774] ^1H -RMN (200 MHz, DMSO- d_6): 1,02 (s, 3 H), 1,25-2,45 (m, 15 H), 2,37 (s, 3 H), 2,58-2,74 (m, 1 H), 2,80-2,95 (m, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 6,87-7,00 (m, 2 H), 7,24-7,35 (m, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 10,89 (br s, 1H).

Composto 135

(13S,15R)-4-fluoro-13-metil-15-(3-morfolino-3-oxopropil)-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-deca-hidro-17H-ciclopenta[a]fenantren-17-ona



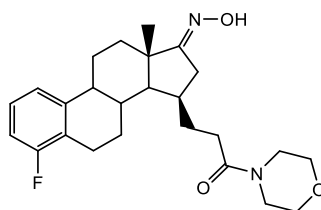
[00775] O Composto 135 foi sintetizado em 83 % de rendimento pelo

método usado na preparação do Composto 3 em DMF usando ácido SM-IX e morfolina como materiais de partida em um tempo de reação de duas horas.

[00776] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,97 (s, 3 H), 1,35-2,37 (m, 15 H), 2,76-2,92 (m, 3 H), 3,45 (br s, 4 H), 3,55 (br s 4 H), 6,93-7,02 (m, 1 H), 7,16-7,23 (m, 2 H).

Composto 136

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-1-morfolinopropan-1-ona

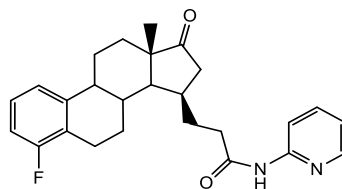


[00777] O Composto 136 foi preparado em 79 % de rendimento a partir do composto 135 pelo mesmo método que no Composto 2 no tempo de reação de 1 hora.

[00778] $^1\text{H-RMN}$ (200 MHz, CDCl_3): 1,13 (s, 3 H), 1,35-3,03 (m, 18 H), 3,46-3,51 (m, 2 H), 3,66-3,72 (m, 6 H), 6,82-6,90 (m, 1 H), 7,05-7,19 (m, 2 H), 8,23 (br s, 1H).

Composto 137

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridin-2-il)propanamida

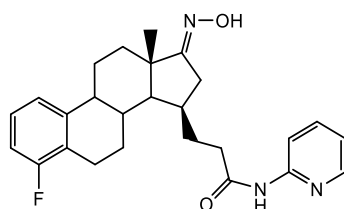


[00779] O Composto 137 foi sintetizado em 51 % de rendimento pelo método usado na preparação do Composto 3 em DMF usando ácido SM-IX e 2-aminopiridina como materiais de partida no tempo de reação durante a noite.

[00780] ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 0,98 (s, 3 H), 1,34-1,47 (m, 3 H), 1,59-1,68 (m, 4 H), 1,78-1,90 (m, 1 H), 2,17- 2,46 (m, 8 H), 2,68-2,82 (m, 2 H), 6,95-6,99 (m, 1 H), 7,07-7,13 (m, 1 H), 7,14-7,20 (m, 2 H), 7,76 (dd, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,30 (dd, 1 H), 10,50 (s, 1H).

Composto 138

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridin-2-il)propanamida

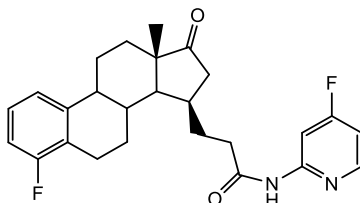


[00781] O Composto 138 foi preparado em 89 % de rendimento a partir do composto 137 pelo mesmo método que no Composto 2 no tempo de reação de 1 hora.

[00782] ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 1,03 (s, 3 H), 1,36-1,77 (m, 8 H), 2,08-2,45 (m, 7 H), 2,63-2,76 (m, 2 H), 2,82-2,89 (m, 1 H), 6,94-6,98 (m, 1 H), 7,07 (m, 1 H), 7,14-7,19 (m, 2 H), 7,74 (dd, 1 H), 8,10 (d, 1 H), 8,30 (d, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 10,52 (s, 1 H).

Composto 139

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-fluoropiridin-2-il)propanamida

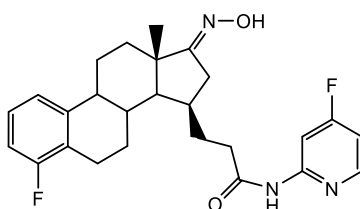


[00783] O Composto 139 foi sintetizado em 83 % de rendimento pelo método usado na preparação do Composto 1 em THF usando ácido SM-IX e 2-amino-4-fluoropiridina como materiais de partida no tempo de reação durante a noite.

[00784] ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 0,98 (s, 3 H), 1,36-1,46 (m, 3 H), 1,58-1,74 (m, 4 H), 1,89-1,94 (m, 1 H), 2,16- 2,43 (m, 7 H), 2,68-2,91 (m, 3 H), 6,95-7,04 (m, 2 H), 7,05-7,20 (m, 2 H), 7,93 (dd, 1 H), 8,34 (dd, 1 H), 10,83 (s, 1H).

Composto 140

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-fluoropiridin-2-il)propanamida

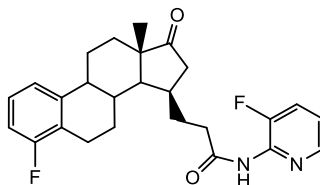


[00785] O Composto 140 foi preparado em 77 % de rendimento a partir do Composto 139 pelo mesmo método que no Composto 2 em um tempo de reação de duas horas.

[00786] ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 1,03 (s, 3 H), 1,35-1,71 (m, 6 H), 1,81-1,91 (m, 2 H), 2,08-2,14 (m, 2 H), 2,30-2,47 (m, 5 H), 2,65-2,90 (m, 3 H), 6,94-7,04 (m, 2 H), 7,10-7,19 (m, 2 H), 7,93 (dd, 1 H), 8,35 (dd, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 10,84 (s, 1H).

Composto 141

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida

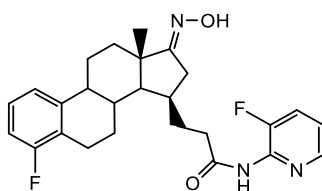


[00787] O Composto 141 foi sintetizado em 96 % de rendimento pelo método usado na preparação do Composto 1 em THF usando ácido SM-IX e 2-amino-3-fluoropiridina como materiais de partida no tempo de reação durante a noite.

[00788] ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 0,98 (s, 3 H), 1,34-1,98 (m, 8 H), 2,18- 2,47 (m, 8 H), 2,68-2,77 (m, 1 H), 2,84-2,90 (m, 1 H), 6,97 (m, 1 H), 7,10-7,20 (m, 2 H), 7,34 (m, 1 H), 7,77 (dd, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 10,28 (s, 1H).

Composto 142

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida

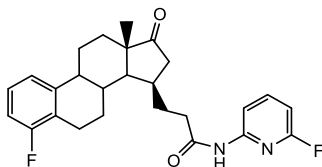


[00789] O Composto 142 foi preparado em 69 % de rendimento a partir do Composto 141 pelo mesmo método que no Composto 2 no tempo de reação de 1 hora.

[00790] ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 1,04 (s, 3 H), 1,33-1,70 (m, 6 H), 1,88-2,46 (m, 9 H), 2,66-2,90 (m, 3 H), 6,94-6,98 (m, 1 H), 7,10-7,17 (m, 2 H), 7,35 (m, 1 H), 7,76 (dd, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 10,28 (s, 1H).

Composto 143

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-fluoropiridin-2-il)propanamida



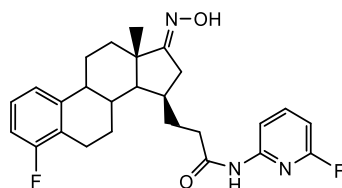
[00791] O Composto 143 foi sintetizado em 88 % de rendimento pelo método usado na preparação do Composto 1 em THF usando ácido SM-IX e 2-amino-6-fluoropiridina como materiais de partida em um tempo de reação de duas horas.

[00792] ^1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): 0,98 (s, 3 H), 1,35-1,46 (m, 3

H), 1,57-1,77 (m, 4 H), 1,93 (m, 1 H), 2,16-2,47 (m, 8 H), 2,68-2,90 (m, 2 H), 6,83 (dd, 1 H), 6,97 (dd, 1 H), 7,12-7,20 (m, 2 H), 7,95 (dd, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 10,69 (s, 1H).

Composto 144

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-fluoropiridin-2-il)propanamida

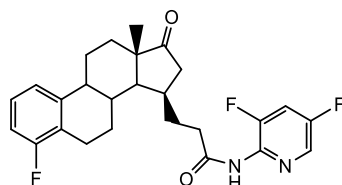


[00793] O Composto 144 foi preparado em 79 % de rendimento a partir do Composto 143 pelo mesmo método que no Composto 2 no tempo de reação de 1 hora.

[00794] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3 H), 1,30-1,68 (m, 6 H), 1,84-1,91 (m, 2 H), 2,09-2,16 (m, 2 H), 2,31-2,47 (m, 5 H), 2,65-2,88 (m, 3 H), 6,83 (dd, 1 H), 6,96 (m, 1 H), 7,12-7,19 (m, 2 H), 7,94 (dd, 1 H), 8,02 (dd, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 10,71 (s, 1H).

Composto 145

N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida



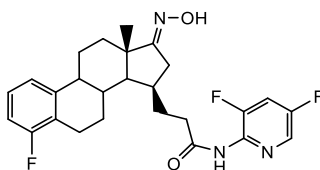
[00795] O Composto 145 foi sintetizado em 91 % de rendimento pelo método usado na preparação do Composto 1 em THF usando ácido SM-IX e 2-amino-3,5-difluoropiridina como materiais de partida em um tempo de reação de duas horas.

[00796] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3 H), 1,34-1,47 (m, 4

H), 1,58-1,83 (m, 4 H), 1,90-1,95 (m, 1 H), 2,17-2,55 (m, 9 H), 2,67-2,90 (m, 2 H), 6,97 (dd, 1 H), 8,01 (dd, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 10,31 (s, 1H).

Composto 146

N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

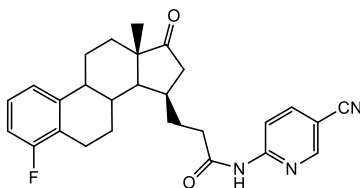


[00797] O Composto 146 foi preparado em 84 % de rendimento a partir do Composto 145 pelo mesmo método que no Composto 2 no tempo de reação de 1 hora.

[00798] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3 H), 1,30-1,68 (m, 6 H), 1,88-1,91 (m, 2 H), 2,13-2,18 (m, 2 H), 2,31-2,45 (m, 5 H), 2,66-2,88 (m, 3 H), 6,96 (m, 1 H), 7,12-7,19 (m, 2 H), 8,01 (dd, 1 H), 8,34 (dd, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 10,32 (s, 1H).

Composto 147

N-(5-cianopiridin-2-il)-3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

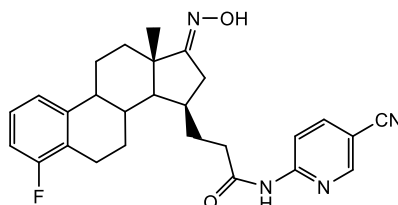


[00799] O Composto 147 foi sintetizado em 85 % de rendimento pelo método usado na preparação do Composto 1 em THF usando ácido SM-IX e 2-amino-5-cianopiridina como materiais de partida no tempo de reação durante a noite.

[00800] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3 H), 1,36-1,97 (m, 8 H), 2,17- 2,43 (m, 7 H), 2,58 (m, 1 H), 2,68-2,90 (m, 2 H), 6,97 (dd, 1 H), 7,12-7,20 (m, 2 H), 8,25 (m, 2 H), 8,78 (d, 1 H), 11,04 (s, 1H).

Composto 148

N-(5-cianopiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

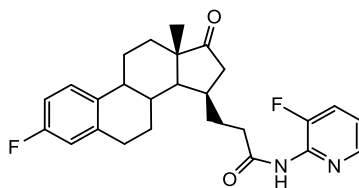


[00801] O Composto 148 foi preparado em 71 % de rendimento a partir do composto 147 pelo mesmo método que no Composto 2 em 1 tempo de reação.

[00802] ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,03 (s, 3 H), 1,30-1,66 (m, 6 H), 1,88-2,43 (m, 8 H), 2,63-2,87 (m, 4 H), 6,94-6,98 (m, 1 H), 7,14-7,19 (m, 2 H), 8,24 (s, 2 H), 8,78 (d, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 11,06 (s, 1 H).

Composto 149

3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida

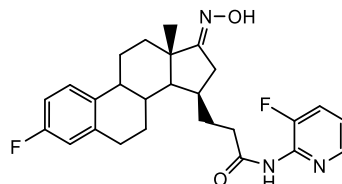


[00803] O Composto 149 foi sintetizado em 92 % de rendimento pelo método usado na preparação do Composto 1 em THF usando ácido SM-XV e 2-amino-3-fluoropiridina como materiais de partida no tempo de reação durante a noite.

[00804] ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,98 (s, 3 H), 1,35-1,46 (m, 3 H), 1,58-1,75 (m, 4 H), 1,89-1,92 (m, 1 H), 2,11-2,14 (m, 1 H), 2,27-2,48 (m, 7 H), 2,88 (m, 2 H), 6,92 (m, 2 H), 7,27-7,36 (m, 2 H), 7,76 (dd, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 10,27 (s, 1H).

Composto 150a

3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida



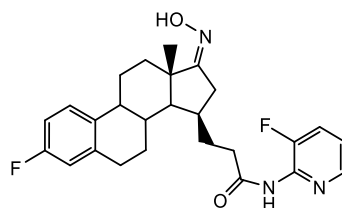
[00805] O Composto 150 foi preparado a partir do Composto 149 pelo mesmo método que no Composto 2 no tempo de reação de 1 hora. Os isômeros E e Z (compostos 150a e 150b, respectivamente) foram isolados por purificação cromatográfica.

Composto 150a: isômero E, rendimento 58 %:

[00806] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,14 (s, 3 H), 1,43-1,75 (m 7 H), 2,00-2,11 (m, 2 H), 2,19 (m, 1 H), 2,27-2,36 (m, 3 H), 2,51 (d, 1 H), 2,59 (m, 1 H), 2,78 (m, 1 H), 2,90-2,97 (m, 3 H), 6,78- 6,84 (m, 2 H), 7,14 (m, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 7,48 (dd, 1 H), 8,00 (br s, 1 H), 8,20 (d, 1H).

Composto 150b: isômero Z, rendimento 4 %:

3-((13S,15R,Z)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida

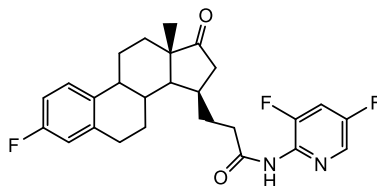


[00807] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,31 (s, 3 H), 1,43-1,87 (m, 7 H), 2,16 (m, 2 H), 2,30-2,38 (m, 4 H), 2,53 (d, 1 H), 2,60-3,04 (m, 5 H), 6,81-6,85 (m, 2 H), 7,16-7,24 (m, 2 H), 7,53 (m, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 9,74 (br s, 1H).

Composto 151

N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-

il)propanamida

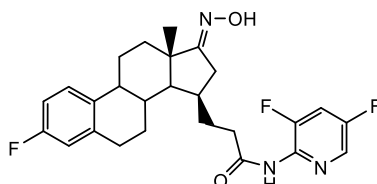


[00808] O Composto 151 foi sintetizado em 96 % de rendimento pelo método usado na preparação do Composto 1 em THF usando ácido SM-XV e 2-amino-3,5-difluoropiridina como materiais de partida no tempo de reação de 3 horas.

[00809] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3 H), 1,34-1,74 (m, 7 H), 1,88-1,96 (m, 1 H), 2,11-2,48 (m, 8 H), 2,88 (m, 2 H), 6,92 (m, 2 H), 7,29 (dd, 1 H), 8,01 (dd, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 10,31 (s, 1H).

Composto 152

N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

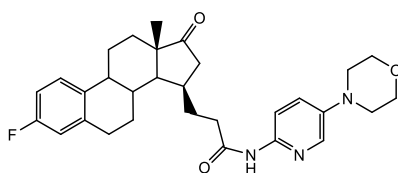


[00810] O Composto 152 foi preparado em 55 % de rendimento a partir do Composto 151 pelo mesmo método que no Composto 2 em 30 minutos tempo de reação.

[00811] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3 H), 1,35-1,65 (m, 6 H), 1,85-2,44 (m, 9 H), 2,66-2,73 (m, 1 H), 2,86 (m, 2 H), 6,89-6,94 (m, 2 H), 7,29 (m, 1 H), 8,00 (dd, 1 H), 8,34 (d, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 10,32 (s, 1 H).

Composto 153

3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida

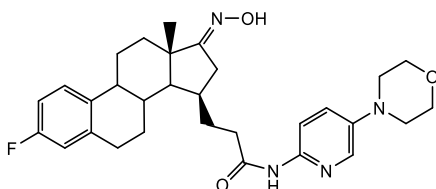


[00812] O Composto 153 foi sintetizado em 63 % de rendimento depois de purificação cromatográfica pelo método usado na preparação do composto 1 em DCM usando ácido SM-XV e 5-morfolinopiridin-2-amina como materiais de partida e trietilamina como um base no tempo de reação de 2 horas.

[00813] ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 0,98 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 16 H), 2,81-2,96 (m, 2 H), 3,06-3,12 (m, 4 H), 3,70-3,78 (m, 4 H), 6,90-6,95 (m, 2 H), 7,25-7,32 (t, 1 H), 7,40 (dd, 1 H), 7,95-8,01 (m, 2 H), 10,28 (s, 1H).

Composto 154

3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida



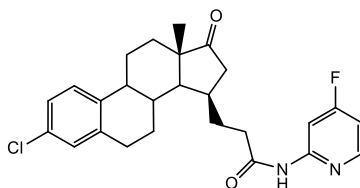
[00814] O Composto 154 foi preparado em 65 % de rendimento depois de purificação cromatográfica a partir do composto 153 pelo mesmo método que no Exemplo 2 a 50-70 °C no tempo de reação de 4 horas.

[00815] ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆): 1,03 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 15 H), 2,60-2,70 (m, 1 H), 2,81-2,96 (m, 2 H), 3,06-3,12 (m, 4 H), 3,70-3,78 (m, 4 H), 6,90-6,95 (m, 2 H), 7,25-7,32 (t, 1 H), 7,40 (dd, 1 H), 7,95-8,01 (m, 2 H), 10,17 (s, 1 H), 10,29 (s, 1H).

Composto 155

3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-fluoropiridin-2-

il)propanamida

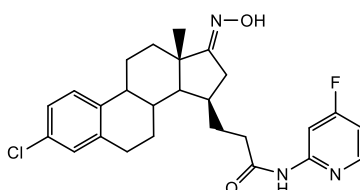


[00816] O Composto 155 foi sintetizado em 90 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 1 em THF usando ácido SM-XVII e 2-amino-4-fluoropiridina como materiais de partida no tempo de reação de 4 horas.

[00817] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 16 H), 2,81-2,96 (m, 2 H), 7,00-7,06 (m, 1 H), 7,14-7,17 (m, 2 H), 7,27-7,31 (m, 1 H), 7,92 (dd, 1 H), 8,30-8,37 (m, 1 H), 10,82 (s, 1H).

Composto 156

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-fluoropiridin-2-il)propanamida

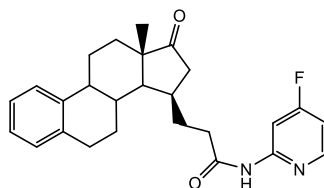


[00818] O Composto 156 foi preparado em 41 % de rendimento depois de purificação cromatográfica a partir do composto 155 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 2 horas.

[00819] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): 1,15 (s, 3 H), 1,35-2,65 (m, 15 H), 2,81-3,00 (m, 3 H), 6,80-6,83 (m, 1 H), 7,08-7,11 (m, 2 H), 7,15-7,21 (m, 1 H), 8,04 (dd, 1 H), 8,20-8,25 (m, 1 H), 8,50 (br s, 1 H), 8,52 (br s, 1H).

Composto 157

N-(4-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

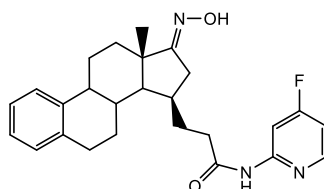


[00820] O Composto 157 foi sintetizado em 78 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 1 em THF usando ácido SM-XXVI e 290 % em mol de 2-amino-4-fluoropiridina como materiais de partida no tempo de reação durante a noite.

[00821] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 16 H), 2,81-2,96 (m, 2 H), 7,00-7,06 (m, 1 H), 7,07-7,16 (m, 3 H), 7,25-7,30 (m, 1 H), 7,92 (dd, 1 H), 8,30-8,37 (m, 1 H), 10,82 (s, 1H).

Composto 158

N-(4-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

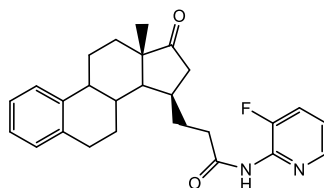


[00822] O Composto 158 foi preparado em 68 % de rendimento a partir do composto 157 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 1,5 horas.

[00823] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3 H), 1,30-2,45 (m, 15 H), 2,60-2,72 (m, 1 H), 2,81-2,96 (m, 2 H), 7,00-7,06 (m, 1 H), 7,07-7,16 (m, 3 H), 7,25-7,30 (m, 1 H), 7,92 (dd, 1 H), 8,30-8,37 (m, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 10,84 (s, 1H).

Composto 159

N-(3-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

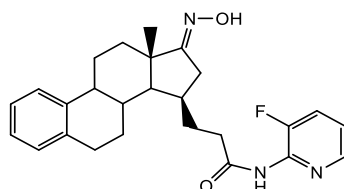


[00824] O Composto 159 foi sintetizado em 88 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 1 em THF usando ácido SM-XXVI e 2-amino-3-fluoropiridina como materiais de partida no tempo de reação durante a noite.

[00825] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,99 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 16 H), 2,81-2,96 (m, 2 H), 7,05-7,16 (m, 3 H), 7,26-7,28 (m, 1 H), 7,30-7,37 (m, 1 H), 7,73-7,79 (m, 1 H), 8,23-8,25 (m, 1 H), 10,27 (s, 1H).

Composto 160

N-(3-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

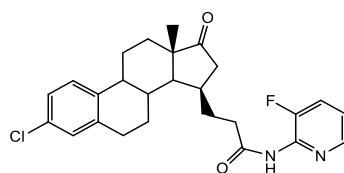


[00826] O Composto 160 foi preparado em 95 % de rendimento a partir do composto 159 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 1 hora.

[00827] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,04 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 15 H), 2,65-2,74 (m, 1 H), 2,80-2,96 (m, 2 H), 7,05-7,16 (m, 3 H), 7,26-7,28 (m, 1 H), 7,30-7,37 (m, 1 H), 7,73-7,79 (m, 1 H), 8,23-8,25 (m, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 10,28 (s, 1H).

Composto 161

3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida

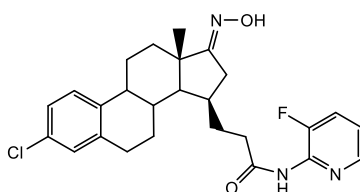


[00828] O Composto 161 foi sintetizado em 81 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 1 em THF usando ácido SM-XVII e 2-amino-3-fluoropiridina como materiais de partida no tempo de reação durante a noite.

[00829] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 16 H), 2,81-2,94 (m, 2 H), 7,15-7,16 (m, 2 H), 7,28-7,30 (m, 1 H), 7,32-7,36 (m, 1 H), 7,73-7,79 (m, 1 H), 8,23-8,25 (d, 1 H), 10,27 (s, 1H).

Composto 162

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida

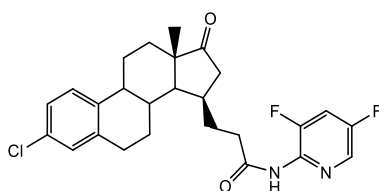


[00830] O Composto 162 foi preparado em 88 % de rendimento a partir do composto 161 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 2,5 horas.

[00831] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 15 H), 2,65-2,73 (m, 1 H), 2,81-2,94 (m, 2 H), 7,14-7,16 (m, 2 H), 7,28-7,30 (m, 1 H), 7,31-7,36 (m, 1 H), 7,73-7,77 (m, 1 H), 8,23-8,24 (d, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 10,28 (s, 1H).

Composto 163

3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3,5-difluoropiridin-2-il)propanamida

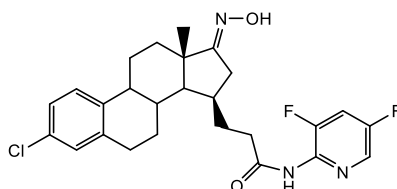


[00832] O Composto 163 foi sintetizado em 90 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 1 em THF usando ácido SM-XVII e 2-amino-3,5-difluoropiridina como materiais de partida no tempo de reação de 5 horas.

[00833] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 16 H), 2,80-2,94 (m, 2 H), 7,15-7,16 (m, 2 H), 7,28-7,30 (m, 1 H), 7,98-8,03 (m, 1 H), 8,34-8,35 (m, 1 H), 10,31 (s, 1H).

Composto 164

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3,5-difluoropiridin-2-il)propanamida

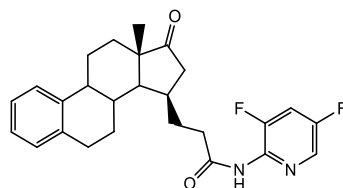


[00834] O Composto 164 foi preparado em 93 % de rendimento a partir do composto 163 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 4 horas.

[00835] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 15 H), 2,65-2,74 (m, 1 H), 2,80-2,94 (m, 2 H), 7,14-7,16 (m, 2 H), 7,28-7,30 (m, 1 H), 7,98-8,03 (m, 1 H), 8,34-8,35 (m, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 10,32 (s, 1H).

Composto 165

N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

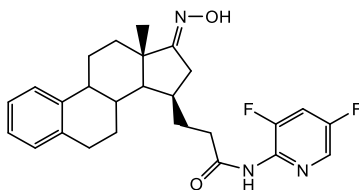


[00836] O Composto 165 foi sintetizado em 90 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 1 em THF usando ácido SM-XXVI e 2-amino-3,5-difluoropiridina como materiais de partida no tempo de reação durante a noite.

[00837] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 16 H), 2,80-2,94 (m, 2 H), 7,05-7,15 (m, 3 H), 7,26-7,28 (m, 1 H), 7,98-8,03 (m, 1 H), 8,34-8,35 (m, 1 H), 10,31 (s, 1H).

Composto 166

N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

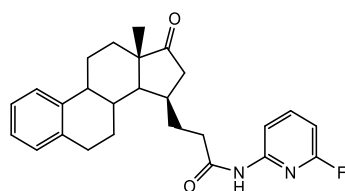


[00838] O Composto 166 foi preparado em 71 % de rendimento depois de purificação cromatográfica a partir do composto 165 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 3 horas.

[00839] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,04 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 15 H), 2,65-2,74 (m, 1 H), 2,80-2,94 (m, 2 H), 7,05-7,15 (m, 3 H), 7,26-7,28 (m, 1 H), 7,98-8,03 (m, 1 H), 8,34-8,35 (m, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 10,32 (s, 1H).

Composto 167

N-(6-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

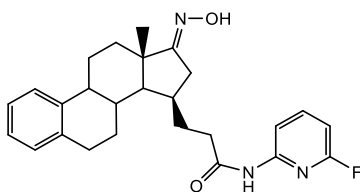


[00840] O Composto 167 foi sintetizado em 92 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 1 em THF usando ácido SM-XXVI e 2-amino-6-fluoropiridina como materiais de partida no tempo de reação de 4 horas.

[00841] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 16 H), 2,80-2,95 (m, 2 H), 6,83 (dd, 1 H), 7,05-7,15 (m, 3 H), 7,26-7,28 (m, 1 H), 7,91-7,97 (m, 1 H), 8,00-8,03 (m, 1 H), 10,69 (s, 1H).

Composto 168

N-(6-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida

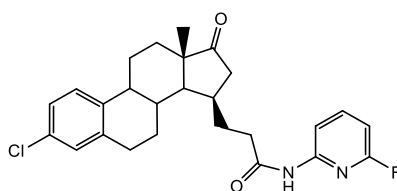


[00842] O Composto 168 foi preparado em 85 % de rendimento a partir do composto 167 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 2 horas.

[00843] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 15 H), 2,60-2,71 (m, 1 H), 2,80-2,95 (m, 2 H), 6,83 (dd, 1 H), 7,05-7,15 (m, 3 H), 7,26-7,28 (m, 1 H), 7,91-7,97 (m, 1 H), 8,00-8,03 (m, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 10,70 (s, 1H).

Composto 169

3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-fluoropiridin-2-il)propanamida

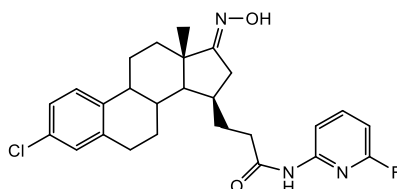


[00844] O Composto 169 foi sintetizado em 71 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 1 em THF usando ácido SM-XVII e 2-amino-6-fluoropiridina como materiais de partida no tempo de reação durante a noite.

[00845] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,97 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 16 H), 2,80-2,95 (m, 2 H), 6,83 (dd, 1 H), 7,14-7,17 (m, 2 H), 7,28-7,31 (m, 1 H), 7,91-7,97 (m, 1 H), 8,00-8,03 (m, 1 H), 10,68 (s, 1H).

Composto 170

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-fluoropiridin-2-il)propanamida

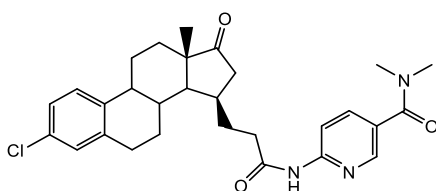


[00846] O Composto 170 foi preparado em 73 % de rendimento a partir do composto 169 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 3 horas.

[00847] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,02 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 15 H), 2,60-2,70 (m, 1 H), 2,80-2,95 (m, 2 H), 6,83 (dd, 1 H), 7,13-7,17 (m, 2 H), 7,27-7,30 (m, 1 H), 7,90-7,97 (m, 1 H), 8,00-8,03 (m, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 10,70 (s, 1H).

Composto 171

6-(3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamido)-N,N-dimetilnicotinamida

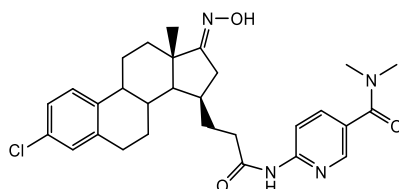


[00848] O Composto 171 foi sintetizado em 85 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 1 em THF usando ácido SM-XVII e 6-amino-N,N-dimetilpiridina-3-carboxamida como materiais de partida no tempo de reação durante a noite.

[00849] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 16 H), 2,80-2,95 (m, 2 H), 2,97 (s, 6 H), 7,14-7,17 (m, 2 H), 7,28-7,31 (m, 1 H), 7,85 (dd, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 10,71 (s, 1H).

Composto 172

6-(3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamido)-N,N-dimetilnicotinamida

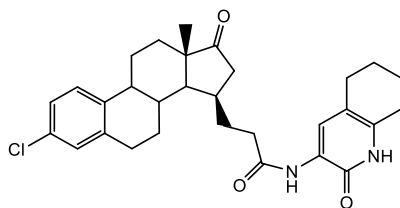


[00850] O Composto 172 foi preparado em 78 % de rendimento a partir do composto 171 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 1 hora.

[00851] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,03 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 15 H), 2,60-2,72 (m, 1 H), 2,80-2,95 (m, 2 H), 2,98 (s, 6 H), 7,14-7,17 (m, 2 H), 7,28-7,31 (m, 1 H), 7,85 (dd, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 10,18 (s, 1 H), 10,73 (s, 1H).

Composto 173

3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolin-3-il)propanamida

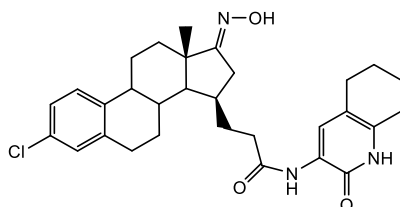


[00852] O Composto 173 foi sintetizado em 79 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 1 em THF usando ácido SM-XVII e 3-amino-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolin-2-ona como materiais de partida no tempo de reação durante a noite.

[00853] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,97 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 24 H), 2,80-2,95 (m, 2 H), 7,14-7,17 (m, 2 H), 7,28-7,31 (m, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 11,68 (s, 1H).

Composto 174

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolin-3-il)propanamida

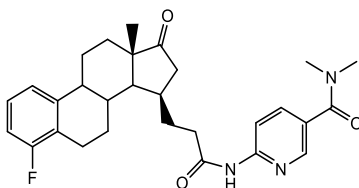


[00854] O Composto 174 foi preparado em 83 % de rendimento a partir do composto 173 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 3 horas.

[00855] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,02 (s, 3 H), 1,29-2,47 (m, 23 H), 2,59-2,68 (m, 1 H), 2,80-2,94 (m, 2 H), 7,14-7,17 (m, 2 H), 7,28-7,31 (m, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 10,17 (s, 1 H), 11,67 (br s, 1H).

Composto 175

6-(3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamido)-N,N-dimetilnicotinamida

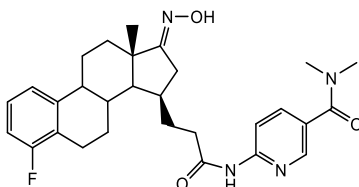


[00856] O Composto 175 foi sintetizado em rendimento quantitativo pelo método usado na preparação do composto 1 em THF usando ácido SM-IX e 6-amino-N,N-dimetilpiridina-3-carboxamida como materiais de partida no tempo de reação durante a noite.

[00857] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,98 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 16 H), 2,66-2,94 (m, 2 H), 2,98 (s, 6 H), 6,94-7,00 (m, 1 H), 7,12-7,21 (m, 2 H), 7,85 (dd, 1 H), 8,14 (d, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 10,72 (s, 1H).

Composto 176

6-(3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamido)-N,N-dimetilnicotinamida

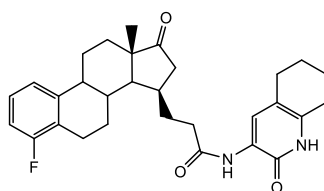


[00858] O Composto 176 foi preparado em 91 % de rendimento a partir do composto 175 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 1 hora.

[00859] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,04 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 15 H), 2,63-2,94 (m, 3 H), 2,98 (s, 6 H), 6,93-7,00 (m, 1 H), 7,08-7,21 (m, 2 H), 7,85 (dd, 1 H), 8,15 (d, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 10,19 (s, 1 H), 10,73 (s, 1H).

Composto 177

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroquinolin-3-il)propanamida

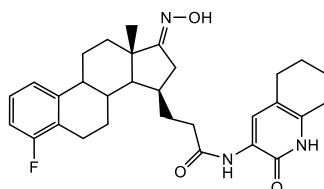


[00860] O Composto 177 foi sintetizado em 86 % de rendimento pelo método usado na preparação do composto 1 em THF usando ácido SM-IX e 3-amino-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolin-2-ona como materiais de partida no tempo de reação durante a noite.

[00861] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 0,97 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 24 H), 2,65-2,93 (m, 2 H), 6,94-7,00 (m, 1 H), 7,12-7,21 (m, 2 H), 8,01 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 11,68 (br s, 1H).

Composto 178

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolin-3-il)propanamida



[00862] O Composto 178 foi preparado em 78 % de rendimento a partir do composto 177 pelo mesmo método que no Exemplo 2 no tempo de reação de 2 horas.

[00863] $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 1,02 (s, 3 H), 1,30-2,47 (m, 23 H), 2,58-2,93 (m, 3 H), 6,94-7,00 (m, 1 H), 7,10-7,21 (m, 2 H), 8,02 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 10,17 (s, 1 H), 11,67 (br s, 1H).

TESTES FARMACOLÓGICOS

[00864] Os testes a seguir são fornecidos para demonstrar a presente invenção de maneira ilustrativa e não devem ser considerados limitativos no escopo da invenção. Além disso, as concentrações do composto nos ensaios são exemplares e não devem ser consideradas limitativas. Uma pessoa versada na técnica pode definir concentrações

farmaceuticamente relevantes com o método conhecido na técnica.

Inibição da enzima 17 β -hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1

[00865] **Produção e isolamento de 17 β -HSD1** : O baculovírus recombinante foi gerado pelo " Bac to Bac Expression System" (Invitrogen). O bacmídeo recombinante foi transfectado para células de inseto Sd9 usando o "Cellfectin Reagent" (Invitrogen). 60 h depois as células foram colhidas; a fracção microssomal foi isolada como descrito por Puranen, T.J., Poutanen, M.H., Peltoketo, H.E., Vihko, P.T. e Vihko, R.K. (1994) Site-directed mutagenesis of the putative active site of human 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *Biochem. J.* 304: 289-293. Aliquots were stored frozen until determination of enzymatic activity.

[00866] **Ensaio - Inibição da 17 β -HSD1 humana recombinante:** A proteína recombinante (1 μ g/ml) foi incubada em de KH₂PO₄ 20 mM, pH 7,4 com estrona 30 nM (incluindo 800 000 cpm/ml de ³H-estrona) e NADPH 1 mM durante 30 min em temperatura ambiente, na presença do inibidor potencial em concentrações de 1 μ M ou 0,1 μ M. Soluções de matéria-prima inibidoras foram preparadas em DMSO. A concentração final de DMSO foi ajustada para 1 % em todas as amostras. A reação enzimática foi interrompida pela adição de 10 % de ácido tricloroacético (concentração final). As amostras foram centrifugadas em uma placa de microtítulo em 4000 rpm por 10 min. Os sobrenadantes foram aplicados à HPLC de fase reversa em uma coluna Waters Symmetry C18, equipada com uma coluna Waters Sentry Guard. Os ciclos de HPLC isocráticos foram realizadas à temperatura ambiente a uma taxa de fluxo de 1 mL/min em acetonitrila:água 48:52 como solvente corrente. A radioatividade foi monitorada no eluato por um Analisador de Cintilação. A radioatividade total para estrona e estradiol foi determinada em cada amostra e a conversão percentual de estrona em estradiol foi calculada de acordo com a seguinte Fórmula:

% de conversão = 100 x

$$\frac{\{(\text{cpm de estradiol em amostra com inibidor}) / [(\text{cpm de estrona em amostra com inibidor}) + (\text{cpm de estradiol em amostra com inibidor})]\}}{[(\text{cpm de estradiol em amostra sem inibidor}) / [(\text{cpm de estrona em amostra sem inibidor}) + (\text{cpm de estradiol em amostra sem inibidor})]}}$$

A porcentagem de inibição foi calculada fluidamente: % de inibição = 100 - % de conversão

[00867] Os valores % de inibição foram determinados para compostos exemplificados e os resultados são resumidos na Tabela 2.

Inibição da enzima 17β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 2

[00868] **Produção e isolamento de 17β-HSD2:** Similarmente à 17β-HSD1, o baculovírus recombinante foi gerado pelo "Bac to Bac Expression System" (Invitrogen). O bacmídeo recombinante foi transfectado para células de inseto Sd9 usando o "Cellfectin Reagent" (Invitrogen). 60 h depois, as células foram colhidas e o sobrenadante foi fracionado pelo seguinte protocolo:

[00869] - as células foram dissolvidas em 40 ml de tampão A (TRIS 40 mM, pH 8,0, glicerol a 20 %, NAD 20 μM, PMSF 0,4 mM, NaSF 150 mM, NaCl 150 mM, dodecil-β-maltosídeo a 0,5 % + coquetel inibidor de protease)

[00870] - as células foram sonicadas

[00871] - o lisado foi incubado em gelo por 15 min

[00872] - o lisado foi centrifugado 5000 rpm 15 min, + 4 °C

[00873] - a centrifugação do sobrenadante 180 000 g 30 min, + 4 °C

[00874] - o pélete foi dissolvido em 8 ml de tampão A

[00875] - o material não ressuspenso foi removido por centrifugação 5000 rpm 15 min, + 4 °C

[00876] - o sobrenadante límpido foi dividido em alíquotas de 100 μl

e foram armazenados congelados até a determinação da atividade enzimática.

[00877] A quantidade de 17 β -HSD2 foi analisada por imunoblotting e a concentração de proteína total de cada batelada de extrato foi determinada.

[00878] **Ensaio - Inibição da 17 β -HSD2 humana recombinante:** a proteína recombinante (4 μ g/ml) foi incubada em KH₂PO₄ 20 mM pH 8,5 com estradiol 50 nM (incluindo 800 000 cpm/ml de ³H-estradiol) e NADH 1 mM por 30 min em temperatura ambiente, na presença do inibidor potencial em concentrações de 1 μ M ou 0,1 μ M. Soluções de matéria-prima inibidoras foram preparadas em DMSO. A concentração final de DMSO foi ajustada para 1 % em todas as amostras. A reação enzimática foi interrompida pela adição de 10 % de ácido tricloroacético (concentração final). As amostras foram centrifugadas em uma placa de microtitulação em 4000 rpm por 10 min. Os sobrenadantes foram aplicados à HPLC de fase reversa em uma coluna Waters Symmetry C18, equipada com uma coluna Waters Sentry Guard. Os ciclos de HPLC isocráticos foram realizados à temperatura ambiente a uma taxa de fluxo de 1 mL/min em acetonitrila:água 48:52 como solvente corrente. A radioatividade foi monitorada no eluato por um Analisador de Cintilação. A radioatividade total para estrona e estradiol foi determinada em cada amostra e a conversão percentual de estradiol em estrona foi calculada de acordo com a seguinte Fórmula:

% de conversão = 100 x

$$\left\{ \frac{\text{(cpm de estrona em amostra com inibidor)}}{\text{(cpm de estradiol em amostra com inibidor)} + \text{(cpm de estrona em amostra com inibidor)}} \right\}$$

$$\left[\frac{\text{(cpm de estrona em amostra sem inibidor)}}{\text{(cpm de estradiol em amostra sem inibidor)} + \text{(cpm de estrona em amostra sem inibidor)}} \right]. A$$

porcentagem de inibição foi calculada fluidamente: % de inibição = 100 - % de conversão

[00879] Os valores % de inibição foram determinados para compostos exemplificados e os resultados estão resumidos na Tabela 2.

Inibição da conversão de estrona em estradiol em um homogenado de tecido de coelho

[00880] O ensaio é baseado em uma reação enzimática em que a enzima HSD1, expressa no tecido da placenta de coelho, converte sua substância natural estrone (E1) em estradiol (E2) na presença de um cofator β -NADPH.

[00881] **Homogeneização do tecido da placenta de coelho:** Pesar um pedaço do tecido congelado em um tubo de conta Precellys ck28. Adicionar solução tampão (KH_2PO_4 20 mM com EDTA 1 mM, pH 7,4) na relação 1:2 (por exemplo, 300 mg de tecido : 600 μl de solução tampão de reação). Insirir os tubos do conta ao homogeneizador e homogeneizar 2 x 30 s. 6000 rpm. Centrifugar 5 minutos, 2600 rpm a +4°C e coletar o sobrenadante. Alíquotas de homogenato são armazenadas em -80 °C.

[00882] **Ensaio - Inibição da conversão de E1 em E2 em tecido de placenta de coelho:** Uma reação ocorre em uma solução tampão (KH_2PO_4 20 mM com EDTA 1 mM, pH 7,4), incluindo quantidade apropriada de homogenato de placenta de coelho, cofator (β -NADPH 1 μM), Substrato (estrona 30 nM), substrato marcado como traçador (5 nM [^3H]-estrona). Durante uma incubação de 30 minutos, parte da estrona é convertida em estradiol. A reação é interrompida baixando o pH para 1 com 10 % de ácido tricloroacético (TCA). O substrato e os produtos de conversão são analisados por HPLC e um analisador de contador de Cintilação. A radioatividade total para estrona e estradiol foi determinada em cada amostra e a porcentagem de conversão de

estrona em estradiol foi calculada de acordo com a seguinte Fórmula:

% de conversão = 100 x

$$\frac{\{(\text{cpm de estradiol em amostra com inibidor}) / [(\text{cpm de estrona em amostra com inibidor}) + (\text{cpm de estradiol em amostra com inibidor})]\}}{$$

-

$$[(\text{cpm de estradiol em amostra sem inibidor}) / [(\text{cpm de estrona em amostra sem inibidor}) + (\text{cpm de estradiol em amostra sem inibidor})]]$$
.

[00883] A porcentagem de inibição foi calculada fluidamente: % de inibição = 100 - % de conversão. Os valores % de inibição foram determinados para compostos exemplificados e os resultados estão resumidos na Tabela 2.

Ensaio de Estabilidade Metabólica

[00884] A estabilidade metabólica *in vitro* dos compostos da invenção foi determinada para compostos exemplificados usando incubações de hepatócitos humanos. Os compouds do estudo foram incubados 0, 10, 20, 40 e 60 min a 37 °C. As amostras foram coletadas em todos os pontos de tempo e os compostos foram detectados por análise por LC-MS/MS. O percentual do composto restante é calculado comparando a área de pico do composto origem em cada ponto de tempo para tempo zero. A estabilidade metabólica *in vitro* foi determinada como meia-vida (T1/2), que foi determinada pela análise de regressão da porcentagem de desaparecimento origem versus curva de tempo. Os resultados são resumidos na Tabela 2.

RESULTADOS DE TESTES FARMACOLÓGICOS

Tabela 2

#	HSD1_ inibição % @100nM	HSD2_ inibição % @1µM	Placenta de coelho inibição % @100nM	Hepatócitos humanos MetStab T1_ 2 min
2	83	9	75	38
4	87	13	89	42
6	92	1	79	67
8	90	2	37	52
10	30	5	18	
12	73	2	5	
14	53	4	14	
16	79	9	81	
18	68	14	62	
20	80	0	50	17
24	85	12	18	
26	49	8	10	
28	74	7	48	
30	40	3	79	
32	35	9	55	
34	23	9	16	
36	33	10	12	
38	21	3	19	
40	46	6	6	
42	96	-5	41	78
44	20	2	11	
46	55	0	50	
48	30	-2	1	
50	37	-2	42	

#	HSD1_ inibição % @100nM	HSD2_ inibição % @1µM	Placenta de coelho inibição % @100nM	Hepatócitos humanos MetStab T1_ 2 min
52	64	2	6	
54	47	0	10	
56	63	3	0	334
58	60	18	1	
60	38	2	4	
62	45	-8	3	
64	26	0	5	
66	72	23	14	
68	67	3	12	
70	81	4	-7	
72	52	7	26	
74	27	2	13	
76	33	4	56	
78	76	1	37	
80	32	4	3	
82	17	7	18	
84	73	-15	35	35
86	61	6	51	
88	65	-2	10	
90	82	-6	47	83
92	37	9	15	
94	63	0	8	
96	84	-4	51	46
98	60	0	4	28
100	51	-2	12	

#	HSD1_ inibição % @100nM	HSD2_ inibição % @1µM	Placenta de coelho inibição % @100nM	Hepatócitos humanos MetStab T1_ 2 min
102	57	20	1	
104	64	-13	9	
106	76	2	5	31
108	54	5	20	21
110	33	-4	35	26
112	96	7	67	29
114	100	7	75	40
116	85	26	76	
118	43	2	-1	
120	57	2	9	
122	67	6	4	
124	86	4	4	
126	53	3	26	
128	59	6	2	
130	92	14	40	
132	87	6	27	
134	75	-3	46	
136	39	-1	18	
138	89		36	
140	86	6	24	
142	93	-1	34	
144	74	10	24	
146	92	8	63 % @ 1000nM	
148	90	9	35	

#	HSD1_ inibição % @100nM	HSD2_ inibição % @1µM	Placenta de coelho inibição % @100nM	Hepatócitos humanos MetStab T1_ 2 min
150a	74	0	10	
150b	30	6	3	
152	56	2	6	
154	83	7	38	
156	47	10	3	
158	36	4	12	
160	66	5	10	
162	44	10	7	
164	40	11	5	
166	56	7	3	
168	26	9	6	
170	34	12	13	
172	45	9	9	
174	84	12	10	
176	87	5	34	
178	95	9	23	

UTILIDADE DA INVENÇÃO

[00885] Os compostos da invenção mostram potencial inibidor seletivo da enzima 17β-HSD1 e pouca ou nenhuma atividade inibidora para o enzima 17β-HSD2 e, portanto, e podem ser úteis para o tratamento de uma doença ou distúrbio dependente do hormônio esteroide, em particular para o tratamento e prevenção de várias doenças e condições que incluem, porém, não são limitadas a, câncer de mama, carcinoma da próstata, câncer de ovário, câncer uterino, câncer de endométrio, hiperplasia endometrial, endometriose, miomas uterinos, adenomiose, síndrome do ovário policístico, dismenorreia,

menorragia, metrorragia, contracepção, prostatina, hiperplasia prostática benigna, disfunção urinária, sintomas do trato urinário inferior, prostatite crônica/síndrome da dor pélvica crônica (CP/CPPS), lúpus eritematoso sistêmico (SLE), esclerose múltipla, obesidade, artrite reumatoide, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), câncer de pulmão, câncer de cólon, feridas de tecidos, rugas e cataratas.

[00886] Além disso, os compostos da presente invenção podem ser úteis para o tratamento de doenças e distúrbios associados a níveis aumentados de estradiol e que podem ser prevenidos, tratados e/ou melhorados por um inibidor da enzima 17 β -HSD1.

[00887] "Tratamento ou prevenção", quando aqui usado, inclui profilaxia ou prevenção, bem como redução do risco do indivíduo adoecer com o distúrbio ou condição nomeado, ou alívio, melhora, eliminação ou cura do referido distúrbio, uma vez estabelecido.

[00888] Os compostos da presente invenção podem ser administrados em uma quantidade eficaz dentro da faixa de dosagem de cerca de 0,1 μ g/kg a cerca de 300 mg/kg, preferivelmente entre 1,0 μ g/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Os compostos da presente invenção podem ser administrados em uma dose diária única, ou a dose diária total pode ser administrada em doses divididas de duas, três ou quatro vezes ao dia.

[00889] "Uma quantidade eficaz" se refere a uma quantidade de um composto que confere um efeito terapêutico ao indivíduo tratado. O efeito terapêutico pode ser objetivo (isto é, mensurável por algum teste ou marcador) ou subjetivo (isto é, o indivíduo dá uma indicação ou sente um efeito). Este tratamento não precisa necessariamente melhorar completamente a condição da doença. Além disso, este tratamento ou prevenção pode ser usado em conjunto com outros tratamentos tradicionais para reduzir a condição conhecida por aqueles versados na técnica.

[00890] Os compostos da invenção são mais preferivelmente usados sozinhos ou em combinação, isto é, administrados simultaneamente, separadamente ou sequencialmente com outros ingredientes ativos, por exemplo, compostos farmacologicamente ativos ou produtos biológicos. As quantidades do(s) composto(s) da invenção, particularmente um composto da Fórmula (I), (Ia) ou (Ib), ou seus sais farmacologicamente aceitáveis, e o(s) outro(s) ingrediente(s) ativo(s) e os tempos relativos de administração serão selecionados para obter o efeito terapêutico combinado desejado. Os compostos da invenção podem ser administrados por várias rotinas, por exemplo, parenteral, subcutânea, intravenosa, intra-articular, intratecal, intramuscular, intraperitoneal, tópica e por injeções intradérmicas, e por via transdérmica, retal, bucal, oromucosa, nasal, ocular e via inalação e via implante.

[00891] Os compostos podem ser formulados em uma composição adequada; formas de administração adequadas incluem, por exemplo, soluções, dispersões, suspensões, pós, cápsulas, comprimidos, pílulas, cápsulas de liberação controlada, comprimidos de liberação controlada e pílulas de liberação controlada. Além dos compostos farmacologicamente ativos, as composições farmacêuticas dos compostos podem conter veículos farmacologicamente aceitáveis adequados compreendendo excipientes e auxiliares que facilitam o processamento dos compostos ativos em preparações que podem ser utilizadas farmacologicamente.

[00892] Os técnicos versados possuem o conhecimento e a habilidade na técnica para permitir que eles selecionem excipientes farmacologicamente aceitáveis adequados em quantidades apropriadas para uso na invenção. Além disso, há um número de recursos que estão disponíveis para aqueles versados na técnica que descrevem excipientes farmacologicamente aceitáveis e podem ser úteis na seleção de excipientes farmacologicamente aceitáveis adequados.

[00893] Excipientes farmacologicamente aceitáveis adequados incluem, porém, não são limitados aos seguintes tipos de excipientes: diluentes (por exemplo, amidos, manitol), cargas (por exemplo lactose, celulose microcristalina ou hidrogenofosfato de cálcio), aglutinantes (por exemplo, amido de milho pré-gelificado, polivinilpirrolidona ou metilcelulose), aditivos (por exemplo, estearato de magnésio, talco, sílica), desintegrantes (por exemplo, amido de batata), lubrificantes (por exemplo, lauril sulfato de sódio), deslizantes (por exemplo, sílica fumegada, talco, carbonato de magnésio), agentes de granulação (por exemplo água, etanol), agentes de revestimento (por exemplo, hidroxipropil metilcelulose, gelatina, ceras, goma-laca, plásticos, fibras de planta), agentes umectantes (por exemplo, monopalmitato de sorbitano, poloxâmero 407), solventes (por exemplo, água), cossolventes (por exemplo etanol, propileno glicol), agentes de suspensão (por exemplo sorbitol, derivados de celulose, gorduras hidrogenadas comestíveis), emulsificantes (por exemplo, lecitina ou acácia), adoçantes (por exemplo, sacarose), agentes aromatizantes (por exemplo, cereja, limão), agentes mascaradores de sabor (por exemplo, baunilha, cítricos), agentes corantes (por exemplo, óxido de titânio), agentes antiaglutinação (por exemplo, dióxido de silício), umectantes (por exemplo, glicerina, sorbitol), agentes quelantes (por exemplo, sais de EDTA, histidina, ácido aspártico), plastificantes (por exemplo, citrato de tributila, ftalato de dietila), agentes de aumento da viscosidade (por exemplo, metilcelulose), antioxidantes (por exemplo, ácido ascórbico, cisteína), conservantes (por exemplo, metil ou propil p-hidroxibenzoatos, ácido sórbico ou ácido ascórbico), estabilizadores (por exemplo, polissorbato 20 e 80, poloxâmero 407), tensoativos (por exemplo, polietilenoglicol, polissorbato 80) e agentes de tamponamento (por exemplo, tampões de fosfatos de sódio e potássio, citrato, acetato, carbonato ou glicina dependendo da faixa de pH direcionada). A pessoa

versada na técnica apreciará que certos excipientes farmacologicamente aceitáveis podem servir mais de uma função e podem servir funções alternativas dependendo de quanto do excipiente está presente na composição e quais outros ingredientes estão presentes na composição.

[00894] As composições farmacêuticas da invenção são preparadas usando técnicas e métodos conhecidos por aqueles versados na técnica. As composições farmacêuticas da invenção incluem, porém, não estão limitadas a, administração parentérica e tópica que incluem, porém, não estão limitadas a, solventes, suspensões e emulsões aquosas ou não aquosas estéreis. Exemplos de solventes não aquosos são propilenoglicol, polietilenoglicol, óleo vegetal, óleo de peixe e ésteres orgânicos injetáveis. Os veículos aquosos incluem, porém, não são limitados a, água, soluções de água-álcool, incluindo veículos parenterais mediais salinos e tamponados, incluindo solução de cloreto de sódio, solução de dextrose de Ringer, solução de dextrose mais cloreto de sódio, solução de Ringer contendo lactose ou óleos fixos. Veículos intravenosos incluem, porém, não são limitados a, reabastecedores de fluido e nutriente, reabastecedores de eletrólito, tais como aqueles com base na dextrose de Ringer e similares. As composições aquosas de acordo com a invenção podem compreender agentes de tampão adequados, tais como fosfatos de sódio e potássio, citrato, acetato, carbonato ou tampões de glicina, dependendo da faixa de pH desejada. O uso de cloreto de sódio como um ajustador de tonicidade também é útil. As composições podem incluir outros excipientes, tais como agentes estabilizadores ou conservantes. Os excipientes estabilizadores úteis incluem tensoativos (polissorbato 20 e 80, poloxâmero 407), polímeros (polietileno glicóis, povidonas), carboidratos (sacarose, manitol, glicose, lactose), alcoóis (sorbitol, propileno glicol de glicerol, etileno glicol), proteínas adequadas

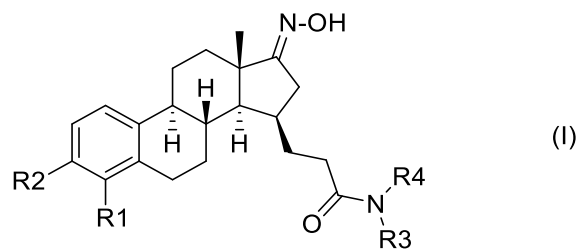
(albumina), aminoácidos adequados (glicina, ácido glutâmico), ácidos graxos (etanolamina), antioxidantes (ácido ascórbico, cisteína etc.), agentes quelantes (sais de EDTA, histidina, ácido aspártico) ou íons de metal (Ca, Ni, Mg, Mn). Entre agentes conservantes úteis estão álcool benzílico, clorbutanol, cloreto de benzalcônio e possivelmente parabenos. A composição farmacêutica de acordo com a presente invenção pode ser fornecida na forma concentrada ou na forma de um pó a ser reconstituído sob demanda. Em tais casos, as formulações de pó para solução para excipiente de injeção/infusão mencionados acima podem ser utilizadas. No caso de liofilização, certos crioprotetores são preferidos, incluindo polímeros (povidonas, polietilenoglicol, dextrana), açúcares (sacarose, glicose, lactose), aminoácidos (glicina, arginina, ácido glutâmico) e albumina. Se a solução para reconstituição for adicionada à embalagem, ela poderá consistir, por exemplo, em água pura para injeção ou solução de cloreto de sódio ou soluções de dextrose ou glicose.

[00895] Além disso, os compostos de Fórmula (I) podem ser utilizados como intermediários de síntese para a preparação de outros compostos, em particular de outros ingredientes farmacêuticamente ativos, que são obtidos a partir de compostos de Fórmula (I), por exemplo, pela introdução de substituintes ou modificação de grupos funcionais.

[00896] Será óbvio para uma pessoa versada na técnica que, à medida que a tecnologia avança, o conceito inventivo pode ser implementado de várias maneiras. A invenção e suas formas de realização não estão limitadas aos exemplos descritos acima, porém, podem variar dentro do escopo das reivindicações.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (I),



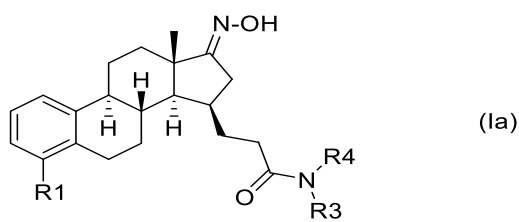
na qual

R1 e R2 são cada qual independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H e halogênio;

R3 é selecionado a partir do grupo que consiste em H e C1-3-alquila; e

R4 é heterociclo insaturado ou aromático de 6 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio, e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, oxo, C1-3-alcóxi, C(O)N(C1-3-alquila)₂, e heterociclo saturado de 6 membros que compreende 1 a 2 heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, e C1-3-alcóxi, ou dois substituintes adjacentes podem formar um anel fundido saturado de 5 ou 6 membros; ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

2. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (Ia),



na qual

R1 é selecionado a partir do grupo que consiste em H e halogênio;

(i) R3 é selecionado a partir do grupo que consiste em H e C1-3-alquila; e

R4 é

heterociclo insaturado ou aromático de 6 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio, e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, oxo, C1-3-alcóxi, C(O)N(C1-3-alquila)₂, e heterociclo saturado de 6 membros que compreende 1 a 2 heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, e C1-3-alcóxi, ou dois substituintes adjacentes podem formar um anel fundido saturado de 5 ou 6 membros; ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

3. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que R1 é selecionado a partir do grupo que consiste em H, F e Cl, preferivelmente F e Cl.

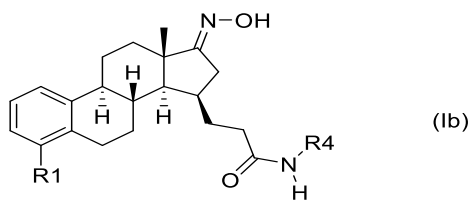
4. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de

que R3 é H ou metila.

5. Composto ou sal farmacologicamente aceitável, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que R3 é H.

6. Composto ou sal farmacologicamente aceitável, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que R4 é selecionado a partir do grupo que consiste em piridinila, fluoropiridinila, cianopiridinila, metilpiridinila, dimetilpiridinila, isopropilpiridinila, hidroxipiridinila, metoxipiridinila, morfolinopiridinila, metilpiperazinilpiridinila, pirazinila, metilpiridazinila, e metoxipiridazinila; em particular a partir do grupo que consiste em fluoropiridinila, metoxipiridinila, metilpiridazinila, e metoxipiridazinila.

7. Composto, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (Ib),



na qual

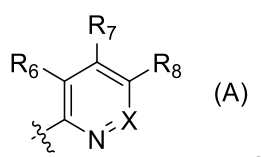
R1 é selecionado a partir do grupo que consiste em H e halogênio; e

R4 é

heterociclo insaturado ou aromático de 6 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio, e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, oxo, C1-3-alcóxi, C(O)N(C1-3-alquila)₂, e heterociclo saturado de 6 membros que compreende 1 a 2 heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre e é opcionalmente

substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, e C1-3-alcóxi, ou dois substituintes adjacentes podem formar um anel fundido saturado de 5 ou 6 membros; ou um sal farmaceuticamente aceitável dos mesmos.

8. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo fato de que R4 é um heterociclo aromático de 6 membros de Fórmula (A),



na qual

X é CR9 ou N;

um dentre R6, R7, R8 é H, e os outros são independentemente selecionados a partir do grupo que consiste em H, halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, C1-3-alcóxi, e anel de morfolina; e

R9 é H ou C1-3-alquila.

9. Composto de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste em:

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metoxipiridazin-3-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metilpiridazin-3-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiamino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridazina-3-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metoxipiridazin-3-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metilpiridazin-3-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridazin-3-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-isopropilpiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridazina-3-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metoxipiridazin-3-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metoxipiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-metilpiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-cianopiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(pirazin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metilpiridazin-3-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridazin-3-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiamino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida;

6-(3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamido)-N,N-dimetilnicotinamida;

3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolin-3-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-isopropilpiridin-2-il)propanamida;

N-(5-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

N-(5-cianopiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-

metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-hidroxi piridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metoxipiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-isopropilpiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(pirazin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-metoxipiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(piridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-fluoropiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-fluoropiridin-2-il)propanamida;

N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-

(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

N-(5-cianopiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-

(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida;

N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-

(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-fluoropiridin-2-il)propanamida;

N-(4-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-

metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

N-(3-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3,5-difluoropiridin-2-il)propanamida;

N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

N-(6-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R,E)-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-fluoropiridin-2-il)propanamida;

6-(3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamido)-N,N-dimetilnicotinamida;

3-((13S,15R,E)-3-cloro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolin-3-il)propanamida;

6-(3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamido)-N,N-dimetilnicotinamida;

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolin-3-il)propanamida;
ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

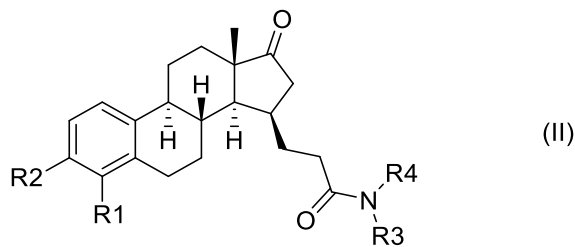
10. Composto de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste em:

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R,E)-4-fluoro-17-(hidroxiimino)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)propanamida;

ou um sal farmacologicamente aceitável dos mesmos.

11. Composto, caracterizado pelo fato de que apresenta a Fórmula (II),



na qual

R1 e R2 são cada qual independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H e halogênio;

R3 é selecionado a partir do grupo que consiste em H e C1-3-alquila; e

R4 é

heterociclo insaturado ou aromático de 6 membros que compreende 1 átomo de nitrogênio e opcionalmente 1 a 2 outro(s) heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, enxofre e oxigênio, e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente

selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, oxo, C1-3-alcóxi, C(O)N(C1-3-alquila)₂, e heterociclo saturado de 6 membros que compreende 1 a 2 heteroátomo(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em nitrogênio, oxigênio e enxofre e é opcionalmente substituído com um ou dois substituinte(s) independentemente selecionado(s) a partir do grupo que consiste em halogênio, CN, C1-3-alquila, C1-3-(per)haloalquila, OH, e C1-3-alcóxi, ou dois substituintes adjacentes podem formar um anel fundido saturado de 5 ou 6 membros.

12. Composto, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que R1 e R2 são cada qual independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H e halogênio, preferivelmente F e Cl.

13. Composto, de acordo com a reivindicação 11 ou 12, caracterizado pelo fato de que R3 é H ou metila.

14. Composto, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 13, caracterizado pelo fato de que R4 é selecionado a partir do grupo que consiste em piridinila, fluoropiridinila, cianopiridinila, metilpiridinila, dimetilpiridinila, isopropilpiridinila, hidroxipiridinila, metoxipiridinila, morfolinopiridinila, metilpiperazinilpiridinila, pirazinila, metilpiridazinila, e metoxipiridazinila; em particular a partir do grupo que consiste em fluoropiridinila, metoxipiridinila, metilpiridazinila, e metoxipiridazinila.

15. Composto, de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que é selecionado a partir do grupo que consiste em:

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-metoxipiridazin-3-il)propanamida;

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-N-(5-metoxipiridin-2-il)propanamida;

3-((13*S*,15*R*)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-N-(5-fluoropiridin-2-il)propanamida;

3-((13*S*,15*R*)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-N-(6-metilpiridazin-3-il)propanamida;

3-((13*S*,15*R*)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-N-(5-isopropilpiridin-2-il)propanamida;

3-((13*S*,15*R*)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida;

3-((13*S*,15*R*)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-N-(5-(4-metilpiperazin-1-il)piridin-2-il)propanamida;

3-((13*S*,15*R*)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-N-(pirazin-2-il)propanamida;

3-((13*S*,15*R*)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-N-(4-metilpiridin-2-il)propanamida;

3-((13*S*,15*R*)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-N-(4-metoxipiridin-2-il)propanamida;

3-((13*S*,15*R*)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-15-il)-N-(piridin-2-il)propanamida;

3-((13*S*,15*R*)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-fluoropiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-fluoropiridin-2-il)propanamida;

N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

N-(5-cianopiridin-2-il)-3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida;

N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

3-((13S,15R)-3-fluoro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(5-morfolinopiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(4-fluoropiridin-2-il)propanamida;

N-(4-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

N-(3-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3-fluoropiridin-2-il)propanamida;

3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(3,5-difluoropiridin-2-il)propanamida;

N-(3,5-difluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

N-(6-fluoropiridin-2-il)-3-((13S,15R)-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamida;

3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(6-fluoropiridin-2-il)propanamida;

6-(3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamido)-N,N-dimetilnicotinamida;

3-((13S,15R)-3-cloro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolin-3-il)propanamida;

6-(3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)propanamido)-N,N-dimetilnicotinamida, e

3-((13S,15R)-4-fluoro-13-metil-17-oxo-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-deca-hidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-15-il)-N-(2-oxo-1,2,5,6,7,8-hexa-hidroquinolin-3-il)propanamida.

16. Composto, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que é para uso como um medicamento.

17. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que é para preparação de um medicamento para tratamento ou prevenção de uma doença selecionada a partir de um grupo que consiste em câncer de mama, carcinoma da próstata, câncer de ovário, câncer uterino, câncer endometrial, hiperplasia endometrial, endometriose, miomas úteros, adenomiose, síndrome do ovário policístico, dismenorreia, menorragia, metrorragia, contracepção, prostatinina, hiperplasia prostática benigna, disfunção urinária, sintomas do trato urinário inferior, prostatite crônica/síndrome da dor pélvica crônica (CP/CPPS), lúpus eritematoso sistêmico (SLE), esclerose múltipla, obesidade, artrite reumatoide, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), câncer de pulmão, câncer de cólon, feridas de tecidos, rugas na pele e catarata.

18. Uso de um composto, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que é para preparação de um medicamento para tratamento de uma doença selecionada a partir de um grupo que consiste em câncer de mama, carcinoma de próstata, câncer de ovário, câncer uterino, câncer endometrial, hiperplasia endometrial, endometriose, miomas uterinos, adenomiose, síndrome do ovário policístico, dismenorreia, menorragia, metrorragia, contracepção, prostatinina, hiperplasia prostática benigna, disfunção urinária, sintomas do trato urinário inferior, prostatite crônica/síndrome da dor pélvica crônica (CP/CPPS), lúpus eritematoso sistêmico (SLE), esclerose múltipla, obesidade, artrite reumatoide, doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), câncer de pulmão, câncer de cólon, feridas de tecidos, rugas da pele e cataratas.

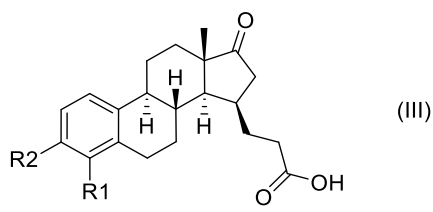
19. Composição farmacêutica, caracterizado pelo fato de que compreende uma quantidade eficaz de um ou mais compostos,

como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, em conjunto com um ou mais excipiente(s) farmacêuticamente aceitável(eis).

20. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que compreende um ou mais compostos, como definidos em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, em combinação com um ou mais de outros ingredientes ativos.

21. Método para preparação de um composto de Fórmula (I), como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

reagir um composto de Fórmula (III),



na qual

R1 e R2 são cada qual independentemente selecionado a partir do grupo que consiste em H e halogênio;

com o composto de Fórmula (IV),

NR₃R₄ (IV),

na qual

R3 e R4 são como definidos para o composto de Fórmula (I), na presença de reagentes formadores de ligação de amida, em particular T₃P e uma base, preferivelmente piridina,

para obter um composto de Fórmula (II), e reagir o composto obtido com

NH₂-OH (V)

ou haleto de hidrogênio do mesmo,

na presença de uma base, preferivelmente piridina,

para obter um composto de Fórmula (I); e opcionalmente converter o composto de Fórmula (I) a um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.