Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 00-7990

54. TITULO "Compuestos derivados de 3,16-dihidroxi-estra-1,3,5 (10)-trieno, empleo de los mismos y de partes estructurales de los mismos y composiciones farmacéuticas que los contienen".

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL ⁶A 61 K 31/565

71. SOLICITANTE Schering AKtiengesellschaft

DOMICILIO Berlin, Alemania

74. APODERADO Gustavo Hollmann Restrepo

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. Febrero 8, 2000

202036

(FORMA P-10)

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

QF

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** 00-7990

54. **TÍTULO** "COMPUESTOS DERIVADOS DE 3,16 DIHIDROXI-1,3,5 (10)-TRIENO, EMPLEO DE LOS MISMOS Y COMPOSICIONES Y FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** ^{6}A61K 31/565

71. **SOLICITANTE** SCHERING AKTIENGESELLSCHFT.

DOMICILIO BERLIN, ALEMANIA

74. **APODERADO** GUSTAVO HOLLMAN RESTREPO.

22. **BOGOTÁ, D. C.,** FEBRERO 8, 2000.

20238.

(FORMA P-10)

0958mm.

7990

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 7990

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02007990 00000000 Folios: 126
Fecha (A:M:D): 2000-02-08 16:48:56
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: ALEMANIA

Departamento o Estado:

Dirección:

Ciudad: BERLIN Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

Dirección y Domicilio: Cra. 11A No. 94-76 - of. 308

Ciudad: Santafé de Bogotá, D.C. Teléfono: 6161948

DATOS DEL INVENTOR

Nombre del Inventor (es): 1. Dr. Hermann Kinzer, 2. Dr. Rudolf Knauthe, 3. Dr. Monika Lessl, 4. Dr. Karl-Heinrich Fritzemeier, 5. Prof. Dr. Christa Hegele-Hartung, 6. Dr. Ulf Börner, 7. Gerd Müller y 8. Dr. Dirk Kosemund.

Identificación:

Dirección: 1. Berlin,Alemania, 2. Berlin,Alemania, 3. Berlin,Alemania, 4. Berlin, Alemania, 5. Milheim a.d. Ruhr,Alemania, 6. Berlin,Alemania, 7. Jena, Alemania y 8. Erfurt, Alemania.

Ciudad: Teléfono:

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: "COMPUESTOS DERIVADOS DE 3,16-DIHIDROXI-ESTRA-1,3,5(10)-TRIENO, EMPLEO DE LOS MISMOS Y DE PARTES ESTRUCTURALES DE LOS MISMOS Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN".

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☐ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒ Convenio de Paris

(33) País: Alemania (32) Fecha: Febrero 9, 1999 (31) No. Solicitud: 199 06 159.9

Solicita Publicar a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL: ~~C 07~~ A 61 K 31/565

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

"Nuevos compuestos como drogas activas farmacéuticas, los que presentan, in vitro, una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de ratas y de preparaciones de receptores de estrógeno de útero de ratas e, in vitro, una acción preferencial en huesos, en comparación con la desarrollada en el útero y/o una acción pronunciada desde el punto de vista de la estimulación de la expresión del receptor 5HT2á y el transportador 5HT2a, cuya elaboración, empleo terapéutico y formas de administración farmacéutica incluyen a los nuevos compuestos.

Los nuevos compuestos se tratan de 16 -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trienos que portan en su esctructura esteroide otros sustituyentes, así como pueden presentar uno o varios dobles enlaces adicionales en los anillos B, C y D.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC 605	X
Recibo de la tasa respectiva	X
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista: Convenio de Paris	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	X
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	X
Tarjeta archivo propietarios según formato	X
Tarjeta archivo temático según formato	X
Extracto para publicación según formato	X
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

CC. 2.878.023 de Bogotá **T.P.No.** 5903

2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

Radicacion : 03007990 03000000 Folios: 126

Fecha (AMD): 2003-02-08 16:48:56

Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 8,265

FECHA : FEBRERO 3 DE 2003

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	V. PAGO
GUSTAVO MOLLAN	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	350 00024 7	740780	2,152,000.00

***** C O N C E P T O *****

CT.	IDENTIFICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	00005 01-01	SOLICITUDES 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL : $	608,000.00

SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

CAJERO(A) RESPONSABLE : _____

COPIA DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Compuestos derivados de 3,16-dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno, empleo de los mismos y de partes estructurales de los mismos y composiciones farmacéuticas que lo contienen

M E M O R I A D E S C R I P T I V A

Ámbito de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos como drogas activas farmacéuticas, los que presentan, *in vitro*, una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de ratas y de preparaciones de receptores de estrógeno de útero de ratas e, *in vitro*, una acción preferencial en huesos, en comparación con la desarrollada en el útero y/o una acción pronunciada desde el punto de vista de la estimulación de la expresión del receptor 5HT2a y el transportador 5HT2a, cuya elaboración, empleo terapéutico y formas de administración farmacéutica incluyen a los nuevos compuestos.

Los compuestos químicos se tratan de estrógenos esteroideos selectivos de tejidos novedoso.

Antecedentes de la invención

Terapias de estrógeno establecidas para el tratamiento de disturbios condicionados por deficiencia de hormonas y la acción protectora del estrógeno en huesos, cerebro, vasos y otros sistemas orgánicos.

La eficiencia del estrógeno en el tratamiento de síntomas condicionados por la deficiencia de hormonas como oleadas de calor, atrofia de órganos orientadores de estrógeno e incontinencia, así como la aplicación exitosa de las terapias con estrógeno en la inhibición de pérdida de masa ósea en mujeres peri- y postmenopáusicas o con otra disfun-

ción está bien documentada y es generalmente aceptada (Grady et al., 1992, Ann Intern Med 117: 1016 - 1037). También está bien documentado que la terapia de sustitución de estrógeno disminuye el riesgo de enfermedades circulatorias en mujeres postmenopáusicas o en mujeres con otras disfunciones ováricas, en comparación con mujeres no tratadas con estrógeno (Grady et al., op. cit.).

Nuevos estudios documentan así una acción protectora del estrógeno contra enfermedades neurodegenerativas como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer (Henderson, 1997, Neurology 48, (Suppl. 7): pp. 27 - 35, Bidge, 1997,Neurology 48, (Suppl. 7): pp. 36 - 41), una acción protectora de funciones cerebrales tales como potencia de memoria y capacidad de aprendizaje (McEwen et al., 1997, Neurology 48, (Suppl. 7): pp. 8 - 15; Sherwin, 1997, Neurology 48, (Suppl. 7): pp. 21 - 26), así como contra variaciones del estado de ánimo condicionadas por deficiencia hormonal (Halbreich, 1997, Neurology 48, (Suppl. 7): pp. 16 - 20).

Además, la terapia con estrógeno se comprobó como efectiva desde el punto de vista de la reducción de la incidencia del carcinoma de colon (Calle EF et al., 1995, J Nat Cancer Inst 87: pp. 517 - 523).

En la terapia con estrógeno o de sustitución de hormonas (Hormone Replacement Therapy = HRT) convencional se incorporan estrógenos naturales como el estradiol y estrógenos conjugados derivados a partir de la orina de caballo, tanto solos como en combinación con un gestágeno. En lugar de los estrógenos naturales también se pueden incorporar derivados obtenidos por esterificación como, por ejemplo, el

valerato de 17β-estradiol.

Debido a la acción estimulante del estrógeno utilizado sobre el endometrio, que conduce a un aumento en el riesgo de carcinoma de endometrio (Harlap S, 1992, Am J Obstet Gynecol 166: pp. 1986 - 1992), en la terapia de sustitución de hormonas se emplean, preferentemente, preparados con una combinación de componentes estrógenos/gestágenos. El componente gestágeno en la combinación de componentes estrógenos/gestágenos evita una hipertrofia del endometrio, pero, con la combinación que contiene gestágeno también está relacionada la aparición de hemorragias intermedias indeseadas.

Una nueva alternativa a los preparados con una combinación de componentes estrógenos/gestágenos está representada por los estrógenos selectivos. Hasta ahora se entendieron como estrógenos selectivos aquellos compuestos que actúan a modo de estrógeno sobre el cerebro, huesos y sistema vascular, como consecuencia de acción parcial antiuterotrófica (es decir, antiestrógena) pero no proliferativa sobre el endometrio.

Una clase se sustancias que cumplen parcialmente el perfil deseado de un estrógeno selectivo son las denominadas "Selective Estrogen Receptor Modulators" (SERM) (R.F. Kaufman, H.U. Bryant, 1995 DNAP 8 (9): pp. 531 - 539). Aquí se trata de antagonistas parciales del subtipo de receptor de estrógeno "ERα". Este tipo de sustancias es evidentemente ineficaz desde el punto de vista de la terapia de afecciones postmenopáusicas agudas como, por ejemplo, oleadas de calor. Como ejemplo de un SERM se puede mencionar el recientemente incorporado *Ralofixen*, para la indicación osteoporosis.

Receptor de estrógeno beta (ERβ)

Recientemente se descubrió el receptor de estrógeno beta (ERβ) como segundo tipo de receptor de estrógeno (Kuiper et al., 1996, Proc. Natl. Acad. Sci. 93: pp. 5925 - 5930); Mosselman, Dijkema, 1996, Febs Letters 392: pp. 49 - 53; Tremblay et al., 1997, Molecular Endocrinology 11: pp. 353 - 365). La muestra de expresión del ERβ se diferencia de la del ERα (Kuiper et al., 1996, Endocrinology 138: pp. 863 - 870). Así, el ERβ prepondera sobre el ERα en la próstata de rata, mientras que en el útero de rata prepondera el ERα sobre el ERβ. En el cerebro se identificaron áreas en las que siempre es exprimido uno de los dos subtipos de ER (Shugrue et al., 1996, Steroids 61: pp. 678 - 681; Li et al., 1997, Neuroendocrinology 66: pp. 63 - 67). El ERβ es exprimido, entre otras, en áreas cuya importancia se refiere a los procesos cognoscitivos y al "estado de ánimo" (Shugrue et al., 1997, J Comparative Neurology 388: pp. 507 - 525).

Los objetivos moleculares en estas áreas cerebrales pueden ser el receptor 5HT2a y el transportador de serotonina (G. Fink & B.E.H. Summer, Nature 1996, pp. 383- -306, B.E.H. Summer et al., Molecular Brain Research 1999, en prensa). El neurotransmisor serotonina (5-hidroxitriptamina) participa en la regulación de muchos procesos que pueden influir en la menopausia. Con el efecto serotonergénico se relacionan, en particular, los efectos de la menopausia en el estado de ánimo y el conocimiento. Se comprobó como efectiva la terapia de sustitución de estrógeno desde el punto de vista del tratamiento de tales deficiencias de estrógeno, posiblemente debido a la modulación de la expresión de receptores de seroto-

nina y de transportadores.

Otros sistemas orgánicos con una expresión ERβ comparativamente elevada comprenden el hueso (Onoe Y et al. 1997, Endocrinology 138: pp. 4506 - 4512); el sistema vascular (Register TC, Adams MR , 1998, J Steroid Molec Biol 64: pp,. 187 - 191),. el tracto urogenital (Kuiper et al., 1997, Endocrinology 138: pp. 863 - 870), el tracto gastrointestinal (Campbell-Thopson, 1997, BBRC 240: pp. 478 - 483), así como los testículos (Mosselman et al., 1996 Febs Letter 392: pp. 49 - 53), incluyendo los espermátidos (Shugrue et al., 1998, Steroids 63: pp. 498 - 504). La distribución de tejidos da a entender que los estrógenos regulan funciones orgánicas por medio del ERβ. Que el ERβ es funcional en este sentido se comprueba también por medio de estudios en ratones desmayados por ERα-(αERKO) o ERβ-(βERKO): la ovariectmía actúa con pérdida ósea en ratones ERKO, la que puede ser superada mediante la sustitución de estrógeno (Kimbro et al., 1998, Abstract OR7-4, Endocrine Society Meeting New Orleans). El estradiol inhibe asimismo la proliferación de medios vasculares y células de músculos lisos en vasos sanguíneos de ratones ERKO femeninos (Iafrati MD et al., 1997, Nature Medicine 3: pp. 545 - 548). Supuestamente, estas acciones protectoras del estradiol se llevan a cabo en el ratón ERKO por medio del ERβ.

Las observaciones en ratones βERKO brindan una indicación acerca de una función del ERβ en la próstata y en la vejiga: en ratones masculinos más viejos se presentan síntomas de hiperplasia de próstata y vejiga (Krege et al., 1998, Proc Natl Acad Sci 95: pp. 15667 - 15682). Además, ratones ERKO femeninos (Lubahn DB et al., 1993, Proc Natl Acad

Sci 90: pp. 11162 - 11166) y masculinos (Hess RA et al., 1997, Nature 390: pp. 509 - 512), así como ratones βERKO femeninos ((Krege JH, 1998) presentan disturbios de fertilidad. De este modo se documenta la importante función del estrógeno en lo que respecta a la conservación de la función de los ovarios y de los testículos, así como de la fertilidad.

Westerlind et al., 1998, describen una acción diferenciada de la 16α-hidroxiesterona sobre los huesos por un lado, y sobre los órganos de reproducción de la rata femenina por el otro (Westerlind et al., 1998, J Bone and Mineral Res 13: pp. 1023 - 1031).

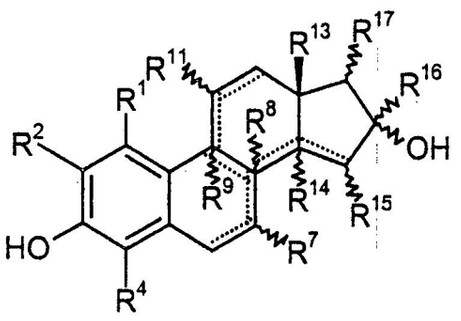
Investigaciones propias daban que el enlace de la 16α-hidroxiesterona es 3 veces mejor en el receptor de estrógeno humano β (ERβ) que en el receptor de estrógeno humano α (ERα). El valor RBA de la sustancia en el receptor de estrógeno en la próstata de rata es 5 veces superior que en el receptor de estrógeno en el útero de rata. La disociación de la sustancia descripta por Westerlind se puede atribuir, de acuerdo con comprobaciones propias, a su preferencia para el ERβ en comparación con la del ERα.

Se podría lograr una acción estrógena selectiva sobre determinados órganos como objetivo como consecuencia de la distinta distribución de tejidos u órganos en los dos subtipos del ER, por medio de enlaces específicos del subtipo. Las sustancias con preferencia para el ERβ, comparadas con el ERα, fueron descriptas por Kuiper et al. (Kuiper et al., 1996, Endocrinology 138: pp. 863 - 870). Hasta ahora no se mostró una acción selectiva *in vivo* de enlaces específicos del subtipo sobre parámetros sensibles al estrógeno.

Por ello, el objetivo de la presente invención es poner a disposición compuestos que presenten, *in vitro*, una disociación desde el punto de vista del enlace en preparaciones receptoras de estrógeno de próstata y útero de rata e, *in vivo*, una disociación desde el punto de vista de la acción sobre los huesos en comparación con aquella desarrollada sobre el útero. Los compuestos deberán presentar, *in vitro*, una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata e, *in vivo*, una potencia varias veces más elevada desde el punto de vista de la protección contra la pérdida de masa ósea condicionada por deficiencia de hormonas, en comparación con la acción estimulante del útero y/o una acción pronunciada desde el punto de vista de la estimulación de la expresión del receptor 5HT2a y el transportador 5HT2a.

En otro sentido, la presente invención deberá poner a disposición una relación de acción estructural que permita el acceso a compuestos que posean el perfil farmacológico formulado más arriba, una mejor acción estrógena en los huesos que en el útero.

De acuerdo con la invención, el presente objetivo se resuelve, para el tratamiento de enfermedades y estados condicionados por deficiencia de estrógeno, por medio de la preparación de 16α- y 16β-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trienos que responden a la fórmula general (I)



(I)

en la que los restos R^1 a R^{17}, independientemente entre sí, poseen los siguientes significados:

R^1 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo trifluormetilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi o un átomo de hidrógeno;

R^2 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un átomo de hidrógeno;

R^4 un átomo de halógeno, un grupo alquilo con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un grupo trifluormetilo o pentafluoretilo, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un átomo de hidrógeno;

R^7 un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido, o un átomo de hidrógeno;

R^8 un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un grupo ciano en posición α o β;

R^9 un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo metilo, etilo, trifluormetilo o pentafluoretilo en posición α o β;

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido, o un átomo de hidrógeno;

R^{13} un grupo metilo, etilo, trifluormetilo o pentafluoretilo en posición α o β;

y

R^{14} un grupo alquilo en posiciíon α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un átomo de hidrógeno en posición α o β;

y

R^{15} un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxí-

geno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónicos o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, *i*-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un átomo de hidrógeno;

o

R^{14} y R^{15}, en conjunto, un grupo 14α-15α-metileno o 14β-15β-metileno, en casos dados, sustituidos con uno o dos átomos de halógeno;

R^{16} un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo trifluormetilo o pentafluormetilo, un grupo cianometilo o un átomo de hidrógeno en posición α o β;

R^{17} un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

así como las líneas intermitentes ----- en los anillos B, C y D, en casos dados, uno o más dobles enlaces, y las líneas onduladas ~~~ significan la disposición de los sustituyentes considerados en la posición α o β.

De acuerdo con una variante de la invención se emplean, preferentemente, compuestos que responden a la fórmula general I, en la que los restos R^1 a R^{17}, independientemente entre sí, poseen los siguientes significados:

R^1 un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo metilo,

un grupo trifluormetilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi o un átomo de hidrógeno;

R^2 un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi o un átomo de hidrógeno;

R^4 un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluormetilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi o un átomo de hidrógeno;

R^7 un átomo de flúor en posición α o β, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo *i*-propilo en posición α o β, un grupo trifluormetilo en posición α o β, o un átomo de hidrógeno en posición α o β;

R^8 un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo metilo o un grupo etilo en posición α o β;

R^9 un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluormetilo o un grupo pentafluormetilo en posición α o β;

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo en posición α o β, un átomo de flúor en posición α o β; un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo metilo en posición α o β, un grupo metoxi en posición α o β, un resto fenilo o 3-metiltien-2-ilo en posición α o β o un átomo de hidrógeno;

R^{13} un grupo metilo o un grupo etilo en posición α o β;

y

R^{14} un átomo de hidrógeno en posición α o β o un grupo metilo en posición α o β;

y

R^{15} un átomo de flúor en posición α o β, un grupo metilo en posición α o β o un átomo de hidrógeno;

o

R^{14} y R^{15}, en conjunto, un grupo 14α-15α-metileno o 14β-15β-metileno;

R^{16} un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo etinilo, un grupo propinilo o un grupo trifluormetilo;

R^{17} un átomo de flúor en posición α o β, un grupo metilo, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

así como las líneas intermitentes ----- en los anillos B, C y D, en casos dados, significan un doble enlace adicional entre los átomos de carbono 9 y 11.

Junto con el presente empleo de los compuestos que responden a la fórmula general I, la invención se refiere también a los compuestos que responden a la fórmula general I´ en sí misma. Los mismos son los compuestos que responden a la fórmula general I, con la excepción de los compuestos estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol, estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol, estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16α-diol, así como el estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16β-diol, 16α-etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol y 16β-etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol. Estos compuestos mencionados por último ya son conocidos; no obstante, aún no fue descripta una acción estrógena selectiva y su empleo en el sentido de la presente invención.

Los 16α-hidroxi-17-metilen-estrógenos fueron descriptos como compuestos con acción antiinflamatoria adecuada y para la terapia de enfermedades inmunológicas, en particular, enfermedades autoinmunes (WO 97/08188). En la patente FR 5099 se describieron 3,16-hidroxi-estratrienos sustituidos adicionalmente con un grupo etinilo en la posición 16. El

compuesto de 16-etinilo puede ser empleado como medio contra un elevado nivel de colesterol.

Ya fue descripta una acción diferenciada de la 16α-hidroxiesterona por Westerling et al., ver más arriba, pero no una acción diferenciada entre las funciones cerebrales y el sistema vascular por un lado y el útero por el otro.

El 3,16α-dihidroxi-estratrieno ya fue descripto como "estrógeno de acción breve" por Stack y Gorski (Stack, Gorski, 1985).

No se conoce nada acerca de un empleo del compuesto mencionado por último a modo de estrógeno selectivo.

En los compuestos que responden a la fórmula general I y I´, así como en las subestructuras II y II´ descriptas a continuación, para el átomo de halógeno siempre puede estar un átomo de flúor, cloro, bromo o iodo, pero se prefiere el flúor.

Los grupos alcoxi comprendidos en los compuestos que responden a la fórmula general I y I´, así como en las subestructuras II y II´ descriptas a continuación, pueden contener respectivamente hasta 6 átomos de carbono, de los cuales se prefieren los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y *t*-butiloxi.

Como representantes de los grupos alquiltio se pueden mencionar, por ejemplo, los grupos metiltio, etiltio y trifluormetiltio.

Un resto arilo se trata, en el sentido de la presente invención, de un resto fenilo, 1-naftilo o 2-naftilo, de los cuales se prefiere el fenilo.

Cuando no se menciona expresamente, el arilo inclu-

ye siempre un resto heteroarilo. Ejemplos de tal resto heteroarilo son el 2-, 3- o 4-piridinilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 3- pirrolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, pirazinilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo o 3- o 4-piridazinilo.

Como sustituyentes para un resto arilo o heteroarilo se pueden mencionar, por ejemplo, los restos metilo, etilo, trifluormetilo, pentafluoretilo, trifluormetiltio, metoxi, etoxi, nitro, ciano, halógeno (flúor, cloro, bromo, iodo), hidroxi, amino, monoalquil(C_1-C_8)- o dialquil(C_1-C_8)amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquil)amino, donde los dos grupos aralquilo son idénticos o distintos.

Como representantes de grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 - 10 átomos de carbono se pueden mencionar, por ejemplo, los grupos metilo, etilo, propilo, *i*-propilo, butilo, *i*-butilo, *t*-butilo, pentilo, *i*-pentilo, *neo*-pentilo, heptilo, hexilo, decilo; se prefieren los grupos metilo, etilo, propilo e *i*-propilo.

Los grupos alquilo pueden estar parcial o totalmente fluorados o sustituidos con átomos de halógeno, grupos hidroxi o grupos alcoxi C_1-C_4 en la posición 1 - 5.

Como grupos alquilo perfluorados se pueden mencionar, por ejemplo, los grupos trifluormetilo, pentafluoretilo y nonafluormetilo. Representantes de los grupos alquilo parcialmente fluorados son, por ejemplo, 2,2,2-trifluoretilo, 5,5,5,4,4-pentafluorpentilo, 9,9,9,8,8,7,7,6,6-nonafluorhexilo, etc.

Para los grupos 14,15-metileno pueden estar los grupos monoclorometileno, monofluormetileno o difluormeti-

leno.

Otras variantes de la invención prevén uno o varios dobles enlaces conjugados en los anillos B, C y D de la estructura del estratrieno:
un doble enlace entre los átomos de carbono 6 y 7 o entre los átomos de carbono 7 y 8 o entre los átomos de carbono 8 y 9 o entre los átomos de carbono 9 y 11 o entre los átomos de carbono 14 y 15, o dobles enlaces entre los átomos de carbono 6 y 7, así como entre los átomos de carbono 8 y 9 o entre los átomos de carbono 8 y 9, así como entre los átomos de carbono 14 y 15 o entre los átomos de carbono 6 y 7, los átomos de carbono 8 y 9, así como entre los átomos de carbono 11 y 12 o entre los átomos de carbono 6 y 7, los átomos de carbono 8 y 9, así como entre los átomos de carbono 14 y 15 o entre los átomos de carbono 6 y 7, los átomos de carbono 8 y 9, así como entre los átomos de carbono 14 y 15.

Uno o los dos grupos hidroxilo ubicados en los carbonos 3 y 16 pueden estar esterificados con un ácido mono- o policarbónico alifático C_1-C_{14} de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, con un ácido carbónico aromático o con un α- o β-aminoácido.

Como tales tipos de ácidos carbónicos para la esterificación se toman en consideración, por ejemplo:
ácidos monocarbónicos: los ácidos fórmico, acético, propiónico, butírico, *i*-butírico, valeriánico, *i*-valeriánico, pivalínico, láurico, mirístico, acrílico, propiólico, metacrílico, crotónico, *i*-crotónico, oleico, elaídico;
ácidos dicarbónicos: los ácidos oxálico, malónico, succínico, glutárico, adípico, pimélico, subérico, azelaico, sebácico,

maleico, fumárico, mucónico, citracónico, mesacónico; ácidos carbónicos aromáticos: los ácidos benzoico, ftálico, isoftálico, tereftálico, naftoico, o-, m- y p-toluico, hidratrópico, atrópico, cinámico, nicotínico, *i*-nicotínico.

Como aminoácidos se toman en consideración aquellos representantes de tales clases de sustancias suficientemente conocidos por el especialista, por ejemplo, alanina, β-alanina, arginina, cisteína, cistina, glicina, histidina, leucina, *i*-leucina, fenilalanina, prolina, etc.

En los compuestos acordes con la invención y en los sectores estructurales descriptos a continuación, la función 16-oxi puede estar tanto en la posición α como en la β.

Una variante de la invención prevé que en los compuestos que responden a la fórmula general I y I´, así como en los sectores estructurales que responden a la fórmula II´, signifiquen

R^7 un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido; así como

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{15}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con otra forma de realización de la invención, en los compuestos que responden a la fórmula general I y I´, así como en los sectores estructurales que responden a la fórmula II´, significan

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido; así como

R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{14}, R^{15}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

Otra concepción para los compuestos que responden a la fórmula general I y I´, así como en los sectores estructurales que responden a la fórmula II´, prevé que signifiquen:

R^{15} un átomo de halógeno en posición α o β, o un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónico o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, *i*-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado; así como

R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

En otra variante de los compuestos que responden a la fórmula general I y I´, así como en los sectores estructurales que responden a la fórmula II´, significan:

R^7 un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido; así como

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido; así como

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{14}, R^{15}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

En otra variante de los compuestos que responden a la fórmula general I y I´, así como en los sectores estructurales que responden a la fórmula II´, están para

R^7 un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido;

R^{15} un átomo de halógeno en posición α o β o un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónicos o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$= átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, *i*-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado; y

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

En otra variante de los compuestos que responden a la fórmula general I y I', así como en los sectores estructurales que responden a la fórmula II', están para

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido;

R^{15} un átomo de halógeno en posición α o β o un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónicos o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$= átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, *i*-propilo), de cadena lineal o ra-

mificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado; y

R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{14}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

Existe también la forma conceptual de los compuestos acordes con la invención que responden a la fórmula general I y I´, así como en los sectores estructurales que responden a la fórmula II´, en la que significan

R^7 un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido;

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido;

R^{15} un átomo de halógeno en posición α o β, o un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido,

sulfónicos o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, *i*-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado; así como

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{14}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

En las variantes citadas anteriormente de los compuestos acordes con la invención que responden a la fórmula general I y I', así como en los sectores estructurales que responden a la fórmula II', están con preferencia para:

R^7 un átomo de flúor en posición α o β, un grupo metilo, etilo, propilo o *i*-propilo en posición α o β, un grupo trifluormetilo en posición α o β o un átomo de hidrógeno;

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo en posición α o β, un átomo de flúor en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo metilo en posición α o β, un grupo metoxi en posición α o β, un resto fenilo o 3-metiltien-2-ilo en posición α o β o un átomo de hidrógeno; y

R^{15} un átomo de flúor en posición α o β o un grupo metilo en posición α o β o un átomo de hidrógeno.

De acuerdo con la presente invención se prefieren los siguientes compuestos:

14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

14β,15β-metilen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

14β,15β-metilen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16α-diol

Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol

7α-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol

17βα-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol

14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14β,15β-metilen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14β,15β-metilen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16β-diol

Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol

7α-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol

17β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

18a-homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol

7α-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-*i*-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-*i*-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-cianometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-*i*-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-*i*-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-cianometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-*i*-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-*i*-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-cianometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-*i*-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-*i*-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-cianometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-trifluormetil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-pentafluormetil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-*i*-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-*i*-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-fenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-cianometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-*i*-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-*i*-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-fenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-cianometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-*i*-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-*i*-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-fenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-cianometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-*i*-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-*i*-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-fenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-cianometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-alil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-alil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-alil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-alil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

14β,15β-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

14β,15β-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16α-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol

11β-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-fenil-8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol

17βα-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol

14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14β,15β-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14β,15β-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16β-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol

11β-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-fenil-8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol

17β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

18a-homo-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

18a-homo-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol

15α-metil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-etil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-alil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-propenil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-tiometil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-etil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-alil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-propenil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-tiometil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-etil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-alil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-propenil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-tiometil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-etil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-alil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-propenil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-tiometil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-etil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-alil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-propenil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metoxi-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-tiometil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-etil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-alil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-propenil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metoxi-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-tiometil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-etil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-alil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-propenil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metoxi-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-tiometil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-etil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-alil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-propenil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metoxi-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-tiometil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-[2-(3-metiltien)-il]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-[2-(3-metiltien)-il]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

13α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

13α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14β-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

14β-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-etil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-etil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-vinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-vinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-etinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-etinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

9α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

9α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

9α-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

9α-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-etil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-etil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α,11β-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α,11β-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α,11β-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α,11β-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

16β-etinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

16β-etinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-metil-16β-etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-metil-16α-etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-metil-16β-etinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-metil-16α-etinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-metil-16β-etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-metil-16α-etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-metil-16β-etinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-metil-16α-etinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

de los cuales, a su vez, en particular,

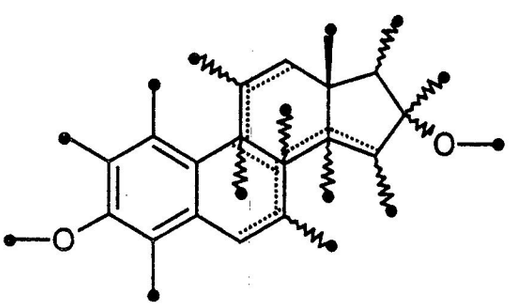
7α-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Otro aspecto de la presente invención se refiere al empleo del sector estructural que responde a la fórmula II



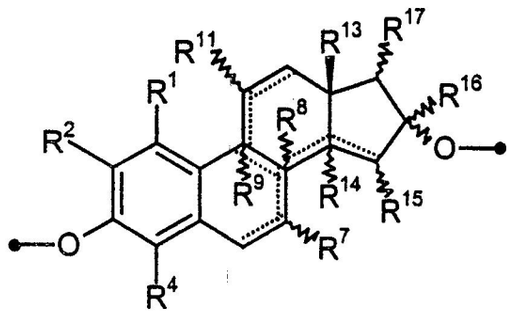
(II)

como componente de la estructura completa de compuestos que

presentan una disociación en favor de su acción estrógena sobre el hueso en comparación a la que ejerce sobre el útero.

Los posibles sustituyentes en los átomos de carbono 7, 8, 9, 11, 13, 14, 15 y 17 pueden estar, cada uno, en posición α o β. Las líneas intermitentes ----- en los anillos B, C y D figuran para una o varias posibilidades de doble enlace entre los respectivos átomos de carbono.

Con preferencia, la presente invención se refiere a aquellos sectores estructurales que responden a la fórmula II'



(II')

en la que los restos $R^{1'}$ a $R^{17'}$, independientemente entre sí, poseen los siguientes significados:

$R^{1'}$ un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo trifluormetilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi o un átomo de hidrógeno;

$R^{2'}$ un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un átomo de hidrógeno;

$R^{4'}$ un átomo de halógeno, un grupo alquilo con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un grupo trifluormetilo o pentafluoretilo, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena

lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un átomo de hidrógeno;

$R^{7'}$ un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido, o un átomo de hidrógeno;

$R^{8'}$ un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un grupo ciano en posición α o β;

$R^{9'}$ un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo metilo, etilo, trifluormetilo o pentafluoretilo en posición α o β;

$R^{11'}$ un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido, o un átomo de hidrógeno;

$R^{13'}$ un grupo metilo, etilo, trifluormetilo o pentafluoretilo

hidrógeno o un grupo hidroxilo;

así como las líneas intermitentes ----- en los anillos B, C y D, en casos dados, uno o más dobles enlaces, y las líneas onduladas ~~~ significan la disposición de los sustituyentes considerados en la posición α o β.

En la presente solicitud de patente se describen estructuras novedosas para estrógenos selectivos, los que exhiben, *in vitro*, una disociación desde el punto de vista del enlace de preparaciones de receptores de estrógeno de próstata y de útero de rata e, *in vivo*, una disociación desde el punto de vista de su acción sobre los huesos en comparación con la que ostenta sobre el útero: las sustancias actúan protegiendo el hueso sin estimular el útero en un amplio rango de dosificación. En el mismo rango de dosificación es escasa la acción sobre el hígado. Además, las sustancias ejercen una acción estrógena sobre el sistema vascular y las funciones cerebrales.

La invención se refiere también a preparados farmacéuticos que contienen a lo menos un compuesto que responde a la fórmula general I (o sales de adición con ácidos orgánicos e inorgánicos de los mismos compatibles fisiológicamente) y al empleo de tales compuestos en la elaboración de medios farmacéuticos, en particular, para las indicaciones siguientes.

Los compuestos pueden ser empleados para las siguientes indicaciones, con suministro tanto oral como parenteral.

Los novedosos estrógenos selectivos descriptos en la presente patente pueden ser empleados en preparados far-

en posición α o β;

y

$R^{14'}$ un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un átomo de hidrógeno en posición α o β;

y

$R^{15'}$ un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónicos o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$= átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, *i*-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un átomo de hidrógeno;

o

$R^{14'}$ y $R^{15'}$ en conjunto, un grupo 14α-15α-metileno o 14β-15β-metileno, en casos dados, sustituidos por dos átomos de halógeno;

$R^{16'}$ un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo trifluormetilo o pentafluormetilo, un grupo cianometilo o un átomo de hidrógeno en posición α o β;

$R^{17'}$ un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un átomo de

macéuticos como componentes individuales o en combinación, en particular, con antigestágenos o gestágenos. Se prefiere, en particular, la combinación del estrógeno selectivo con antiestrógenos selectivos ERα o con antiestrógenos que actúan selectivamente en forma periférica, es decir, los que no superan la barrera hematoencefálica.

Las sustancias y los fármacos que la contienen son adecuados, en particular, para el tratamiento de disturbios peri- y postmenstruales, en particular, oleadas de calor, perturbaciones en el sueño, irritabilidad, variaciones del estado de ánimo, incontinencia, atrofia vaginal, melancolía condicionada por deficiencia hormonal. Asimismo, las sustancias son adecuadas para la sustitución de hormonas y la terapia de disturbios condicionados por deficiencia hormonal en disfunciones ováricas condicionadas por vía quirúrgica, medicamentosa u otra. Aquí también pertenece la prevención contra la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas, en mujeres histerectomizadas o en mujeres que hayan sido tratadas con agonistas o antagonistas de LHRH.

Los compuestos también son adecuados para aliviar los síntomas de la andropausia y de la menopausia, es decir, para la terapia de sustitución de hormonas masculinas o femeninas (HRT), tanto a modo de prevención como también en el tratamiento, y también para el tratamiento de disturbios ocasionados por una dismenorrea, así como para el tratamiento del acné.

Las sustancias también se pueden emplear en la profilaxis de la pérdida de masa ósea condicionada por deficiencia de hormonas y osteoporosis, para aliviar enfermedades

del aparato circulatorio, en particular, enfermedades vasculares como la aterosclerosis, para inhibir la proliferación de músculos lisos arteriales, para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar primaria y para aliviar enfermedades neurodegenerativas condicionadas por deficiencia hormonal como la enfermedad de Alzheimer, así como la afectación de la memoria y la capacidad de aprender condicionada por deficiencia hormonal.

Además, las sustancias se pueden emplear para el tratamiento de inflamaciones y enfermedades del sistema inmunológico, en particular, enfermedades autoinmunes como, por ejemplo, artritis reumatoidea.

Los compuestos pueden encontrar aplicación asimismo en el tratamiento de perturbaciones de fertilidad masculina y de enfermedades prostáticas.

Los compuestos también se pueden emplear en combinación con la vitamina D3 natural o con análogos de Calcitriol para la conformación de la estructura ósea o como terapia de apoyo en terapias que producen una pérdida de masa ósea (por ejemplo, una terapia con glucocorticoides, quimioterapia).

Finalmente, los compuestos que responden a la fórmula general I se pueden emplear en combinación con antagonistas de receptores de progesterona, en particular, en la terapia de sustitución de hormonas y en el tratamiento de perturbaciones ginecológicas.

Un producto terapéutico que contiene un estrógeno y un antiestrógeno puro para el empleo simultáneo, secuencial o separado en la terapia de estrógeno selectiva de estados pe-

rimenopáusicas o postmenopáusicas ya está descripta en la EP-A 0 346 014.

La cantidad de compuesto que responde a la fórmula general I a ser suministrada varía entre un amplio rango y puede cubrir cualquier cantidad efectiva. La cantidad del compuesto que responde a la fórmula general I suministrada puede ser, en función del estado a ser tratado y de la forma de suministro, de 0,01 µg/kg - 10 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente, de 0,04 µg/kg - 1 mg/kg de peso corporal por día.

En los seres humanos, esto se corresponde con una dosis de 0,8 µg a 800 mg por día, preferentemente, de 3,2 µg a 80 mg por día.

De acuerdo con la invención, una unidad de dosificación contiene de 1,6 µg a 200 mg de uno o varios compuestos que responden a la fórmula general I.

Los compuestos acordes con la invención y las sales de adición de los mismos son adecuados para la elaboración de composiciones y preparaciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas o medicamentos contienen, como agente activo, uno o varios de los compuestos acordes con la invención o de sales de adición de los mismos, en casos dados, mezclados con otros agentes activos farmacológicos o farmacéuticos. La elaboración de los medicamentos se lleva a cabo de manera conocida, para lo que se pueden emplear auxiliares farmacéuticos conocidos y convencionales, así como otros vehículos y diluyentes usuales.

Como tales vehículos y auxiliares se toman en consideración, por ejemplo, aquellos recomendados o indicados a

modo de agentes auxiliares en farmacia, cosmética y ámbitos relacionados en las siguientes citas bibliográficas: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), pp. 1 a 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), pp. 918 y siguientes, H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfstoffe für Pharmazie y angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2, pp. 72 y siguientes; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg 1971.

Los compuestos pueden ser suministrados por vía oral o parenteral, por ejemplo, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea o percutánea. Los compuestos también pueden ser implantados en los tejidos.

Para el suministro oral se toman en consideración cápsulas, comprimidos, tabletas, grageas, etc. Las unidades de dosificación pueden contener, junto con el agente activo, un vehículo compatible farmacéuticamente como, por ejemplo, almidón, azúcar, sorbitol, gelatina, medios deslizantes, ácido silícico, talco, etc.

Para el suministro parenteral, los agentes activos pueden ser disueltos o suspendidos en diluyentes fisiológicamente compatibles. Como diluyentes se emplean frecuentemente aceites con o sin la adición de un disolvente auxiliar, de un agente tensoactivo, de un agente suspensor o de un agente emulsionante. Ejemplos de aceites utilizados son el aceite de oliva, aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de poroto de soja, aceite de ricino y aceite de sésamo.

Los compuestos también pueden ser suministrados en

la forma de inyección-depósito o de preparado para implante, los que pueden ser formulados de modo de posibilitar una liberación retardada del agente activo.

Los implantes pueden contener, como material inerte, por ejemplo, polímeros biodegradables o siliconas sintéticas como, por ejemplo, caucho de silicona. Los agentes activos pueden ser incorporados, además, en la aplicación percutánea, por ejemplo, en apósitos.

Para la elaboración de sistemas intravaginales (por ejemplo, anillos vaginales) o intrauterinos (por ejemplo, pesarios, espirales, IUSs, Mirena©) cargados con compuestos activos que responden a la fórmula general I para el suministro local se adecuan distintos polímeros como, por ejemplo, polímeros de silicona, acetato de etilenvinilo, polietileno o polipropileno.

A los fines de lograr una mejor biodisponibilidad del agente activo, los compuestos también pueden ser formulados como clatratos de ciclodextrina. Para ello, los compuestos se hacen reaccionar con α-, β- o γ-dextrina o derivados de la misma (PCT/EP95/02656).

De acuerdo con la invención, los compuestos que responden a la fórmula general I también pueden ser encapsulados con liposomas.

Metodología

Estudios de enlace de receptores de estrógeno

Se estudió la afinidad de enlace de los nuevos estrógenos selectivos en experimentos competitivos, con la utilización de 3H-estradiol como ligante en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata y de útero de rata. La pre-

paración del citosol de próstata y el ensayo de receptor de estrógeno con el citosol de próstata se llevó a cabo como fuera descripto por Testas et al. (1981), (Testas J. et al., 1981, Endocrinology 109: pp. 1287 - 1289).

La preparación de citosol de útero de rata, así como el ensayo de receptor con el citosol que contiene ER se llevaron a cabo, en principio, como fuera descripto por Stack y Gorski, 1985 (Stack, Gorski, 1985, Endocrinology 117: pp. 2024 - 2032), con algunas modificaciones como las descriptas por Fuhrmann et al., 1995 (Fuhrmann et al., 1995, Contraconception 51: 45 - 52).

Las sustancias descriptas en la presente patente exhiben una mayor afinidad de enlace con el receptor de estrógeno de la próstata de rata que con el receptor de estrógeno de útero de rata. De aquí se deduce que el ERβ prepondera sobre el ERα en la próstata de rata, mientras que el ERα prepondera sobre el ERβ en el útero de rata. La tabla 1 muestra que la relación del enlace en receptores de próstata y de útero se corresponde con el cociente de la afinidad de enlace relativa (RBA) en ERβ humano y ERα de rata (según Kuiper et al., 1996, Endocrinology 138: pp. 863 - 870)(tabla 1).

Además se confirmó la predecibilidad del "sistema de ensayo ER de próstata vs. ER de útero", desde el punto de vista de la acción selectiva de tejidos, mediante estudios *in vivo*. Las sustancias con preferencia por el ER de próstata están disociadas, *in vivo*, desde el punto de vista de la acción sobre los huesos y sobre el útero, a favor de la acción sobre los huesos (tabla 2).

Estudios de huesos

Se ovarectomizan ratas femeninas de 3 meses de edad y se tratan, directamente tras la operación y durante 28 días, 1 vez diaria con el compuesto ensayado. La aplicación procede en forma subcutánea en aceite de araquis/etanol. Los animales son sacrificados al día siguiente al de la última aplicación, removiendo tanto la tibia como el útero. Se pesan los úteros, se fijan y se preparan para su estudio histológico. La determinación de la densidad ósea se lleva a cabo en forma *ex vivo* en huesos longitudinales preparados por medio de pQCT (Quantitative Computertomographie). Las mediciones se llevan a cabo a una distancia de 4 - 6 mm de la cabeza de articulación de la tibia proximal.

Por medio de la ovarectomía disminuye la densidad del hueso trabecular en un rango medido de aproximadamente 400 mg Ca^{2+}/cm^3 a aproximadamente 300 mg Ca^{2+}/cm^3. Por medio del tratamiento con un compuesto que responde a la fórmula general I acorde con la presente invención se evita o inhibe la degradación de la densidad ósea en la tibia proximal.

La tabla 2 muestra los resultados para el compuesto estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol a ser utilizado en acordanza con la presente invención. En correspondencia con una mayor afinidad de enlace con el ERβ que con el ERα, [ERβ(RBA)/ERα/(ERA) = 6], el mismo exhibe una mayor afinidad de enlace con el receptor de estrógeno de próstata de rata [ER(RBA) = 9]. *In vivo*, esto se refleja nuevamente en las cantidades muy distintas de estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol, que producen una protección ósea del 50 % [3µg/animal] o una estimulación del útero del 50 % [30 µg/animal], con respecto a la pérdida de masa ósea que se puede medir después de 28

días de la ovarectomización en ratas femeninas ovarectomizadas sin tratar, en comparación con animales intactos operados en forma simulada.

La acción vascular de los estrógenos acordes con la invención se determina, con el modelo de ratón ApoE-Knockout, como fuera descripto por R. Elhage et al., 1997, Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 17: pp. 2679 - 2684).

Para comprobar la acción de estrógenos sobre la función cerebral se emplea la expresión mRNA del receptor de oxitocina a modo de parámetro sucedáneo (Hrabovszky E et al., 1998, Endocrinology 1339: pp. 2600 - 2604). Las ratas ovarectomizadas se tratan durante 7 días con la sustancia o vehículo ensayados (aplicación: subcutánea u oral, 6 veces al día). Al séptimo día luego de la primera aplicación se decapitan los animales, se determina el peso del útero y se estudia el nivel del receptor de oxitocina mRNA por medio de una hibridación *in situ* en cortes de cerebro adecuados. Se determinan los valores ED_{50} desde el punto de vista de la estimulación del crecimiento del útero y de la inducción del receptor de oxitocina.

Otra posibilidad de comprobar *in vivo* la acción estrógena disociada de las sustancias acordes con la invención consiste, luego de la aplicación única en ratas, en medir los efectos en la expresión del receptor 5HT2a y del transportador de serotonina-proteína y el nivel de mRNA en las áreas cerebrales ricas en ERβ. En comparación con el efecto sobre la expresión del receptor y del transportador de serotonina, el efecto se mide sobre la secreción LH. Las sustancias con mayor relación con la próstata de rata - comparado con el re-

ceptor de estrógeno de útero de rata - son más potentes desde el punto de vista del aumento de la expresión del receptor y del transportador de serotonina, en comparación con su efecto positivo sobre el vaciado de LH. La densidad del receptor y del transportador de serotonina se determina en cortes de cerebro por medio de ligantes radiactivos, y los correspondientes mRNA por medio de una hibridización *in situ*. El método está descripto en la literatura (G. Fink & B.E.H. Summer, Nature 1996, pp. 383- -306, B.E.H. Summer et al., Molecular Brain Research 1999).

Elaboración de los compuestos acordes con la invención

Para la elaboración de los compuestos acordes con la invención, es decir, los derivados de estra-1,3,5(10)-trien-3,16ξ-dioles modificados o sustituidos, se emplean sobre todo dos estrategias de síntesis aplicables.

Por un lado, se pueden emplear, en particular, derivados de estra-1,3,5(10)-trien-3,16ξ-dioles protegidos en 3,16 y, en casos dados, también en los dioles libres, para las modificaciones de posiciones individuales de la estructura.

Un ejemplo típico está representado por la síntesis de ésteres de 11-nitrato. El punto de partida está constiuido por el conocido diacetato de estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol (J. Biol. Chem., 1955, pp. 213, 343), que es oxidado inicialente en las posiciones C(9), C(11), según un método de Sykes et al. (Tetrahedron Letters, 1971, pp. 3393). La eliminación reductiva del grupo hidroxilo C(9) bencílico produce el 11-nitrato de estra-1,3,5(10)-trien-3,11β,16β-triol, protegido como diacetato. Con una inversión del grupo hidroxilo C(16)

resulta entonces, luego de una saponificación, el epímero 11-nitrato de estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol. El esquema de síntesis esquematizado precedentemente también se puede recorrer en el sentido inverso, cuando se selecciona como producto de partida el diacetato de estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol. De est modo se obtiene primero el 11-nitrato en el nivel del hidroxilo 16α. Luego de la separación de los grupos protectores en C(3), C(16) también se obtienen otros compuestos, que resultan de productos intermedios como, por ejemplo, 11-nitrato de estra-1,3,5(10)-trien-3,9,11β,16ξ-tetraol.

Por otro lado, los análogos estra correspondientemente modificados, que pueden ser obtenidos mediante una gran cantidad de vías conocidas [procedimientos de síntesis característicos pero no limitativos que son útiles para la creación de muestras de sustitución representativas en la estructura de estrógeno, también en combinación con varios sustituyentes, se encuentran en: C(1) J. Chem. Soc. 1968, pp. 2915; C(7) Steroids 54, 1989, pp. 71; C(8α) Tetrahedron Letters 1991, pp. 743; C(8β) Tetrahedron Letters 1964, pp. 1763; Tetrahedron 1969, 25, pp. 4011; J. Org. Chem. 1970, 35, pp. 468; C(11) J. Steroid Biochem. 31, 1988, pp. 549; Tetrahedron 33, 1977, pp.009 y J. Org. Chem. 60, 1995, pp.5316; C(9) J. Chem. Soc. Perk. 1 1973, pp. 2095; DE-OS 2035879; C(15) J. Chem. Soc. Perk 1 1996, pp. 1269); C(13α) Mendeleiev Commun. 1994, pp. 187; C(14β) Z. Chem. 23, 1983, pp. 410, brindan un acceso flexible a los compuestos acordes con la invención por transposición de la funcionalidad del oxígeno del C(17) al C(16) (Z. Chem. 1970, pp. 221). No obstante, también se adecuan para ello novedosos derivados de la esterona.

Para el caso del éster metílico C(3) de la 8α-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, pp. 561) se indica una descripción detallada a modo de ejemplo. Luego de transformar la cetona en una sulfonilhidrazona, en el caso más sencillo, mediante una reacción con fenilsulfonilhidrazida, procede, en una reacción de degradación, la formación de la olefina C(16)-C(17) (Z. Chem. 1970, pp. 221-2); Liebigs Ann. Chem. 1981, pp. 1973 - 81), en la que es adicionado hipobromuro de manera regio/esterocontrolada. La deshalogenación y eliminación del grupo protector en el C(3) producen el alcohol 16β, el que puede ser transformado en el epímero 16α mediante procedimientos conocidos.

Otra variante para la introducción del grupo hidroxilo en el átomo de carbono 16 consiste en la hidroboración del enlace doble 16(17) con boranos exigentes estéricamente. De esta reacción es conocido que conduce a productos oxigenados en C(16). (Indian J. Chem. 1971, 9, pp. 287 - 8). De acuerdo con la misma, la reacción de 3-metoxi-estra-1,3,5(10)-16-tetraeno y 3-metoxi-18a-homoestra-1,3,5(10)-16-tetraeno con 9-borabiciclo[3.3.1]nonano, según la oxidación con peróxido de hidrógeno alcalino, produce 16α-hidroxiestratrienos. En una medida menor, en esta reacción se producen 16β-hidroxiesteroides epímeros. Luego de la separación del grupo 3-metoxi se obtienen estra-1,3,5(10)-3,16α-dioles. Mediante una inversión de la configuración en el átomo de carbono 16, por ejemplo, con la reacción de Mitsonobu (Synthesis 1980, 1), se obtienen nuevamente los 16β-hidroxiestratrienos.

La amplia aplicabilidad de las vías de síntesis esbozadas precedentemente es demostrada en otros ejemplos, por

ejemplo, para 3-metoxi-7α-metilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (Helv. Chim. Acta 1967, pp. 281) o para 1,3-dimetoxi-1,3,5(10)-trien-17-ona (J. Org. Chem. 1967, pp. 4078).

La elaboración de las etapas olefínicas C(16)-C(17) intermedias no está limitada al método de la arilsulfonil-hidrazona. En el caso de sustituyentes en la estructura esteroide no compatibles con las condiciones de reacción básicas de la olefinización, se toman en consideración otros procedimientos como alternativa, en particular, la transformación de la cetona C(17) en ioduros de vinilo (Tetrahedron 1988, pp. 147) o triflatos de enol (Tetrahedron Letters 1984, pp. 4821), y su subsiguiente reducción.

En el caso de que se seleccione una vía de síntesis a través de derivados de cetona C(16), los que son transformados subsiguientemente en los alcoholes C(16)b o, por inversión, en los C(16)a, también queda disponible la selección de las posibilidades de la transposición cetónica C(17)- → C(16)-. Para un ejemplo concreto, nos remitimos a J. Chem. Perk. 1, 1976, pp. 1350.

La introducción de átomos de flúor en los átomos de carbono 15 y 17 de los 16-hidroxiestratrienos acordes con la invención es posible mediante la hidroboración de 15-flúor-estra-1,3,5(10),16-tetraenos o 17-flúor-estra-1,3,5(10),16-tetraenos con boranos exigentes estéricamente y una oxidación con peróxido de hidrógeno alcalino. La síntesis de 15-flúor-estra-1,3,5(10),16-tetraenos puede proceder, por ejemplo, a partir de 15-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-17-onas. Inicialmente debe ser sustituido por un átomo de flúor el segundo grupo hidroxilo secundario en el carbono 15. Para ello,

la 15-hidroxi-esterona, accesible por medio de la US-PS 3375174, es transformada mediante procedimientos conocidos en 15β-flúoresterona, haciéndola reaccionar con trifluoruro de dietilaminoazufre o haciendo reaccionar el 15α-mersilato con fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (J. Chem. Res. (M) 1979, pp. 4728 - 55). Las 15β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-17-onas accesibles de este modo son transformadas en hidrazonas de tosilo. La reacción de Bamford-Stevens de la hidrazona de tosilo fluorada en el C(15) produce los 15-flúor-estra-1,3,5(10),16-tetraenos requeridos para la introducción de los grupos 16-hidroxilo. Los 17-flúor-estra-1,3,5(10),16-tetraenos necesarios para la síntesis de 16-hidroxiestratrienos fluorados en el carbono 17 son accesibles por medio de procedimientos establecidos. Las correspondientes cetonas se pueden transformar en difluoruros geminales mediante una reacción con tetrafluoruro de azufre (J. Org. Chem. 1971, 36, pp. 818 - 20) o con trifluoruros de dialquilaminoazufre como el trifluoruro de dietilaminoazufre (US-PS 3976691). De estos fluoruros geminales se puede eliminar ácido fluorhídrico por medio de un calentamiento con óxido de aluminio en un solvente inerte, según la US-PS 3413321, con lo que se obtienen fluorolefinas. Tales fluorolefinas también se pueden obtener directamente a partir de cetonas cuando se las hace reaccionar con trifluoruro de dietilaminoazufre en solventes polares y bajo el agregado de ácidos fuertes como, por ejemplo, ácido sulfúrico fumante (US-PS 4212815). El 17-flúor-estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol descripto en la US-PS 3413321 puede ser transformado, luego de una reacción con un borano exigente estéricamente y la subsiguiente oxidación con peróxido de hidrógeno

alcalino, en un 17β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-ol.

Como otra modificación puede ser útil la introducción de enlaces dobles. Junto a su significado farmacológico como estrógeno selectivo en el sentido de la presente invención, estos derivados insaturados representan valiosos productos intermedios para la síntesis de 16-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trienos. A continuación se explica el procedimiento para la introducción de un enlace doble 9(11): esteroides aromáticos en el anillo A son transformados en los 9α-hidroxiesteroides con dimetildioxirano; su deshidratación conduce a estra-1,3,5(10),9(11)-tetraenos (Tetrahedron 1994, 50, pp. 10709 - 20). Mediante la acción del dimetildioxirano generado *in situ* sobre el diacetato de 18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diilo se puede elaborar el correspondiente compuesto 9α-hidroxi. La deshidratación de este alcohol terciario conduce al diacetato de 18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diilo. Luego de una saponificación se obtiene 18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diol.

Los compuestos acordes con la invención que responden a la fórmula general I se elaboran como está descripto en los ejemplos. Se pueden obtener otros compuestos que responden a la fórmula general I mediante procedimientos análogos y la utilización de reactivos homólogos a los descriptos en los ejemplos.

La eterificación o esterificación de grupos hidroxilo libres se lleva a cabo mediante procedimientos convencionales para el especialista.

Ejemplo 1

8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

3-metoxi-8α-estra-1,3,5(10)-trien-17-on-17-fenilsulfonilhidrazona

Se mezcla una suspensión de 5,68 g (20 mmol) de 3-metoxi-8α-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona y 4,30 g (25 (mmol) de hidrazida de ácido benzolsulfónico en 70 ml de etanol con 3 gotas de ácido clorhídrico concentrado y, se deja reaccionar a continuación, agitando fuertemente, durante 3 horas a una temperatura de baño de 80 °C - 90 °C. Luego de enfriar la solución reaccionante se aspira el producto precipitado, se lava con un poco de etanol frío y se seca la hidrazona con vacío. Se obtienen 8,10 g (92%) de producto, que funde a 183 °C - 185 °C.

3-metoxi-8α-estra-1,3,5(10),16-tetraeno

Se enfría a 0 °C, en un baño de hielo y bajo exclusión de humedad (atmósfera de argón), una suspensión de 8,10 g (18,5 mmol) de la hidrazona descripta precedentemente en 140 ml de éter seco y se le mezcla por goteo con 36 ml (57 mmol) en éter de metillitio. Luego de finalizado el agregado se elimina el baño de hielo y se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. Para procesar se enfría la mezcla reaccionante a 0 °C y se le agrega cuidadosamente, agitando fuertemente, solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml). A esta mezcla se agrega acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua/salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. El producto crudo es cromatografiado sobre sílicagel (hexano/acetato de etilo, 95:5). Se obtienen 3,60 g (72%) de producto.

17α-bromo-3-metoxi-8α-estra-1,3,5(10)-trien-16β-ol

Se disuelven 3,40 g (12,67 mmol) de la olefina en

75 ml de sulfóxido de dimetilo, se mezcla a continuación con 5 ml de agua y luego, agitando fuertemente, 2,80 g (15,75 mmol) de N-bromosuccinimida en una porción. Para procesar, luego de 4,5 horas de agitación a temperatura ambiente, se vierte la solución reaccionante en agua, se extrae con acetato de etilo (300 ml) y se lava inicialmente la fase orgánica con agua, luego con salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. El producto crudo es cromatografiado sobre sílicagel (tolueno/acetona, 9:1). Producción: 3,50 g (75%) como aceite.

3-metoxi-8α-estra-1,3,5(10)-trien-16β-ol

Se calienta a reflujo durante 2 horas, bajo agitación y en atmósfera de argón, una solución de 3,50 g (9,60 mmol) de 17α-bromo-3-metoxi-8α-estra-1,3,5(10)-trien-16β-ol, 3,50 g (12,03 mmol) de hidruro de tributilestaño y 50 mg de azobisisobutironitrilo en 30 ml de tetrahidrofurano anhidro. Para procesar se deja enfriar, se concentra en rotavapor con vacío y se toma el residuo con acetato de etilo (300 ml). Luego de lavar la fase orgánica con ácido clorhídrico acuoso, agua y salmuera se seca sobre sulfato de sodio. El residuo es cromatografiado sobre sílicagel (diclorometano/acetato de etilo, 9:1). Producción: 2,70 g (98 %).

8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol (1)

Se calienta a reflujo durante 4 horas, en atmósfera de argón y con exclusión de humedad, una solución de 1,10 g (3,80 mmol) del éter metílico en 35 ml de diisobutilaluminio/tolueno (solución 1,2 molar). A continuación se enfría la mezcla reaccionante en un baño de hielo y se la mezcla cuidadosamente, bajo agitación, con acetato de etilo/agua. Se separa el precipitado que se forma mediante una filtración,

se lo lava minuciosamente con acetato de etilo y se concentra la fase orgánica con vacío. Se cristaliza el producto crudo en acetona/hexano. Producción: 679 mg (65 %), punto de fusión: 181 °C - 182 °C, rotación $[\alpha]_D$: + 13,6° (c = 0,52, CH_3OH).

Ejemplo 2

8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

3-metoxi-8α-estra-1,3,5(10)-trien-16α-ol

A una mezcla de 1,50 g (5,24 mmol) de 3-metoxi-8α-estra-1,3,5(10)-trien-16β-ol, 2,06 g (7,85 mmol) de trifenilfosfina y 0,3 ml de ácido fórmico en 10 ml de tolueno se le hace gotear lentamente, bajo agitación, 1,22 ml (7,85 mmol) de azodicarbonato de dietilo disueltos en 2 ml de tolueno. A continuación se deja reaccionar 2 horas a temperatura ambiente. Para procesar se toma con acetato de etilo (300 ml), se lava la fase orgánica con agua/salmuera y se la seca sobre sulfato de sodio. Se cromatografía el producto crudo sobre sílicagel, (hexano/acetona, gradiente hasta 4:1). Se obtienen 1,40 g de formiato 16α, que se disuelven en 50 ml de hidróxido de potasio metanólico al 3 % para su saponificación. Luego de 1 hora a temperatura ambiente se mezcla con ácido clorhídrico acuoso, se toma con acetato de etilo (300 ml), se lava la fase orgánica con agua/salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio. Se cromatografía el producto crudo sobre sílicagel (diclorometano/acetato de etilo, gradiente hasta 7:3). Producción: 940 mg (63 %).

8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Se calienta a reflujo durante 4 horas (temperatura de baño: 130 °C), en atmósfera de argón y con exclusión de

humedad, una solución de 740 g (2,58 mmol) del éter metílico en 25 ml de diisobutilaluminio/tolueno (solución 1,2 molar). A continuación se enfría la mezcla reaccionante en un baño de hielo y se la mezcla cuidadosamente, bajo agitación, con acetato de etilo/agua. Se separa el precipitado mediante una filtración, se lo lava minuciosamente con acetato de etilo y se concentra la fase orgánica con vacío. Se cristaliza el producto crudo en acetona/hexano. Producción: 323 mg (46 %), punto de fusión: 239 °C - 240 °C, rotación $[\alpha]_D$: + 19,8° (c = 0,52, CH_3OH).

Ejemplo 3

7α-metilestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

3-metoxi-7α-metilestra-1,3,5(10)-trien-17-on-17-fenilsulfonilhidrazona

A partir de 4,70 g (15,75 mmol) de 3-metoxi-7α-metilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona se obtuvieron 4,70 g (66 %) del la correspondiente fenilsulfonilhidrazona, que cristalizaba al enfriar la mezcla reaccionante. Punto de fusión: 167 °C - 170 °C.

3-metoxi-7α-metilestra-1,3,5(10),16-tetraeno

De la olefinación de 4,40 g (9,72 mmol) de la fenilsulfonilhidrazona resultan 2,35 g (85 %) de olefina, la que cristalizaba en etanol formando escamas blancas luego de cromatografiar sobre sílicagel (hexano/acetato de etilo, 9:1). Punto de fusión: 114 °C - 116 °C.

17α-bromo-3-metoxi-7α-metilestra-1,3,5(10)-trien-16β-ol

La formación de bromohidrina con 2,00 g (7,08 mmol) de olefina produjo 2,14 g (80 %) de aducto. Punto de fusión: 145 °C - 146 °C (éter/pentano), con descomposición.

3-metoxi-7α-metilestra-1,3,5(10)-trien-16β-ol

A partir de 1,94 g (5,12 mmol) de bromuro se obtuvieron, por deshalogenación reductiva, 1,40 g (91 %) de producto amorfo.

7α-metilestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol (3)

La separación de 1,40 g (4,66 mmol) del éter metílico producía 1,25 g (92 %) del diol, cuyo punto de fusión era de 209 °C - 210 °C (acetona hexano). $[\alpha]_D$: + 73,8° (c = 0,50, CH_3OH).

Ejemplo 4

7α-metilestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol (4)

A partir de 0,74 g (2,58 mmol) de diol 3,16β se obtuvieron 0,434 g (59%) del derivado 16α por epimerización/saponificación en el carbono 16. Punto de fusión: 217 °C - 219 °C (acetona/hexano), $[\alpha]_D$: + 84,4° (c = 0,52, CH_3OH).

Ejemplo 5

1-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

1,3-dimetoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-on-17-fenilsulfonilhidrazona

3,14 g (10 mmol) de 1,3-dimetoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona daban, según el procedimiento general para la formación de la hidrazona, 4,0 g (85 %) de la hidrazona del ácido 17-bencensulfónico, que cristalizaba en la solución etanólica reaccionante. Punto de fusión: 200 °C - 202 °C.

1,3-dimetoxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno

La olefinación de 4,0 g (8,54 mmol) de hidrazona resultó en 1,96 g (76 %) de tetraeno, que se cristalizó en etanol luego de cromatografiar. Punto de fusión: 109 °C - 111 °C.

1,3-dimetoxiestra-1,3,5(10)-trien-16β-ol

A partir de 1,50 g (5,03 mmol) de la olefina se obtuvieron, por formación de bromohidrina y deshalogenación, 0,872 g (55 %) del alcohol 16β.

1,3-dimetoxiestra-1,3,5(10)-trien-16α-ol

La inversión de 0,50 g (1,58 mmol) del alcohol 16β daba 0,46 g (92 %) del epímero 16α.

1-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol (5)

Se monodesmetilaron 0,25 g (0,79 mmol) de derivado 1,3-dimetoxi para obtener 0,18 g (75 %) de metoxidiol. Punto de fusión luego de triturar en tolueno: 90 °C - 93 °C.

Ejemplo 6

1-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol (6)

La desmetilación en el nivel 16α de 0,35 g (1,11 mmol) del derivado dimetoxi daba 0,218 g (65 %) de monometiléter. Punto de fusión: 240 °C - 242 °C (acetona/cloroformo).

Ejemplo 7

11-nitrato de 3,11β,16β-trihidroxiestra-1,3,5(10)-trieno

3,16β-diacetiloxiestra-1,3,5(10)-trieno

Se presentan 8,00 g (29,4 mmol) de estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol en 50 ml de piridina a temperatura ambiente, se mezclan bajo agitación con 10 ml de anhídrido acético y se los deja reaccionar a continuación durante la noche. Para procesar se introduce la mezcla reaccionante en agua helada (3 l), con lo que el producto de la reacción se separa precipitando. El precipitado se recolecta en un filtro de vidrio sinterizado, se lava minuciosamente con agua destilada, se seca y, finalmente, se toma en diclorometano (500 ml). Se lava la fase orgánica con solución diluida de bicarbonato y

agua y se seca sobre sulfato de sodio. Se cristaliza el residuo orgánico en acetona/hexano. Producción: 8,40 g (80 %).

11-nitrato de 3,16β-diacetiloxi-9,11β-dihidroxiestra-1,3,5(10)-trieno

Se mezcla bajo agitación, de a porciones y en el curso de 10 minutos, una suspensión de 7,85 g (22,0 mmol) de 3,16β-diacetiloxiestra-1,3,5(10)-trieno en 200 ml de ácido acético acuoso (90 %) con 60,31 g (110 mmol) de nitrato de cerio y amonio. El educto esteroidal se va disolviendo durante el transcurso de la reacción. Luego de 5 horas se vierte la solución de la reacción en agua helada (6 l) y se aspira el precipitado rojo-amarillento, el que luego es secado exponiéndolo al aire. El producto crudo es tomado entonces en acetato de etilo (600 ml), se lava la fase orgánica con agua/salmuera y se seca sobre sulfato de sodio. El producto crudo pardo-rojizo se cromatografía sobre sílicagel (diclorometano/acetato de etilo, 9:1). Producción: 5,10 g (53 %), punto de fusión: 173 °C - 175 °C (acetona/hexano).

11-nitrato de 3,16β-diacetiloxiestra-1,3,5(10)-trien-11β-ol

A una solución de 2,42 g (5,58 mmol) de 11-nitrato de 3,16β-diacetiloxiestra-1,3,5(10)-trien-9,11β-diol y 2,90 ml (18,31 mmol) de trietilsilano en 60 ml de diclorometano anhidro enfriada a -15 °C se le hace gotear, bajo agitación, 5,0 ml de eterato de trifluoruro de boro. Se deja reaccionar inicialmente 1 hora a -15 °C y luego otra hora a 0 °C antes de introducir la mezcla reaccionante en agua helada que contiene bicarbonato. La mezcla del producto se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El producto crudo se cromatografía so-

bre sílicagel (hexano/acetato de etilo, gradiente hasta 7:3). Producción: 1,58 g (68 %), punto de fusión: 188 °C - 190 °C (acetona/hexano).

11-nitrato de 3,11β,16β-trihidroxiestra-1,3,5(10)-trieno (7)

Se toman 1,31 g (3,14 mmol) del diacetato descripto precedentemente en 60 ml de diclorometano, se mezclan con 20 ml de hidróxido de potasio metanólico (3 %) y se agitan durante 4 horas en una atmósfera de gas protector (argón). Para procesar se mezcla con 500 µl de ácido acético, se diluye con diclorometano, se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El producto crudo se cristaliza en diclorometano. Producción: 874 mg (83 %), punto de fusión: 170 °C - 171 °C, con descomposición, $[\alpha]_D$: + 68,9° (c = 0,52, CH_3OH).

Ejemplo 8

11-nitrato de 3,11β,16α-trihidroxiestra-1,3,5(10)-trieno (7)

A una solución de 820 mg (2,46 mmol) de diol 16β en 25 ml de tetrahidrofurano anhidro se agregan 2,26 g (8,62 mmol) de trifenilfosfina y 325 µl de ácido fórmico. A continuación se le hace gotear lentamente, bajo agitación y a temperatura ambiente, 1,34 ml (8,62 mmol) de azodicarbonato de dietilo. A continuación se deja reaccionar 30 minutos a temperatura ambiente, antes de verter en agua y extraer con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua/salmuera y se la seca sobre sulfato de sodio. Se toma el producto crudo en 20 ml de diclorometano y se lo mezcla con 10 ml de hidróxido de potasio metanólico (3 %) y se agita durante 2,5 horas a temperatura ambiente bajo exclusión de oxígeno. Para procesar se diluye con ácido clorhídrico diluido, se extrae

con diclorometano (200 ml), se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El producto crudo se cromatografía sobre sílicagel (diclorometano/acetona, gradiente hasta 4:1). Producción: 704 mg (85 %) como espuma; $[\alpha]_D$: + 71,4° (c = 0,50, CH_3OH).

Ejemplo 9

18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

3-metoxi-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Se disuelven, bajo una atmósfera de gas protector, 7,41 g de 3-metoxi-18a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro y luego se mezclan con 6,4 g de 9-borabiciclo[3.3.1]nonano. Se agita a temperatura ambiente hasta completar la reacción. A continuación se agregan 75 ml de agua. Luego de finalizada la generación de gases se agregan 45 ml de solución de hidróxido de sodio 3 M. En la mezcla reaccionante se hacen gotear lentamente, bajo enfriamiento, 45 ml de peróxido de hidrógeno al 30 %. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y se extrae con acetato de etilo. La cromatografía del producto crudo sobre sílicagel (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo, 3+1) da 6,03 g de 18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol. Luego de la cristalización en metanol se obtienen cristales incoloros. Punto de fusión: 109 °C - 111 °C, $[\alpha]_D$: + 71° (c = 1,02, CH_3OH).

18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol (9)

Se suspenden, bajo atmósfera de gas protector, 2 g de 3-metoxi-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-16α-ol en 10 ml de tolueno. A esta solución se le hace gotear 26 ml de una solución de hidruro de diisobutilaluminio en tolueno (30 % en volumen) y se la calienta a reflujo hasta completar la reacción

(aproximadamente 10 horas). A la preparación enfriada se le agregan 10,6 ml de etanol y, bajo agitación y cuidadosamente, 32 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado. Luego de extraer con acetato de etilo se obtienen 1,85 g de 18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol crudo. La cristalización en acetato de etilo brinda 1,34 g de cristales incoloros. Punto de fusión: 194 °C - 198 °C, $[\alpha]_D$: + 69° (c = 0,99, dioxano).

Ejemplo 10

18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

Se disuelven 0,5 g de 18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol en 25 ml de tolueno, con el agregado de 3,66 g de trifenilfosfina y 3,42 g de ácido 4-nitrobenzoico. A esto se le agregan lentamente, por goteo, 6,4 ml de solución de azodicarboxilato de dietilo (40 % en tolueno). Luego de 48 horas de reacción a temperatura ambiente se diluye con acetato de etilo y se lava la fase orgánica con solución de bicarbonato de sodio, agua y solución de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra. El producto obtenido se disuelve en 30 ml de metanol y se mezcla con 4,82 g de carbonato de potasio. Se agita a temperatura ambiente hasta completar la saponificación. Para procesar se destila la mayor cantidad del metanol y se toma el residuo en acetato de etilo. Se lava con solución de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. Luego de concentrar se obtienen 0,45 g de 18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol crudo. La cristalización en acetato de etilo brinda 0,26 g de cristales incoloros. Punto de fusión: 210 °C - 213 °C

$[\alpha]_D$: + 67° (c = 1,01, dioxano).

Ejemplo 11

18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diol

diacetato de 18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diilo

Se mezclan 1 g de 18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol con 4 ml de piridina y 4 ml de anhídrido acético, así como con 10 mg de 4-dimetilaminopiridina, y se deja reposar durante la noche. Para procesar se mezcla con hielo y se extrae con acetato de etilo. Los extractos unificados se lavan con solución de sulfato de cobre (10 %) y solución de cloruro de sodio saturada, y son secados sobre sulfato de magnesio. Se aíslan 1,32 g de diacetato de 18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diilo en forma de una espuma incolora. $[\alpha]_D$: + 50° (c = 1,08, CH_3OH).

diacetato de 18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diilo

Se agregan 1,32 g de diacetato de 18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diilo a una mezcla constituida por 12 ml de cloruro de metileno, 18 ml de agua, 15 ml de acetona, 5,4 g de bicarbonato de sodio, así como 12 mg de bisulfato de tetra-*n*-butilamonio. Luego de estabilizar la temperatura a 10 °C se agregaron sucesivamente 11,1 g de monopersulfato de potasio (Caroat©). La mezcla reaccionante se agitó durante 4,5 horas a 10 °C. Para separar las sales se filtró luego sobre un vidrio sinterizado y se separó la fase orgánica del filtrado. La fase acuosa se volvió a extraer con cloruro de metileno y se secaron los extractos unificados sobre sulfato de magnesio. Luego de evaporar los solventes se obtuvieron 1,73 g de diacetato de 9α-hidroxi-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diilo crudo. El mismo se disuelve en 12 ml de cloruro de metileno. Se estabiliza la temperatura en -10 °C y se mez-

cla con 0,16 ml de ácido sulfúrico (70 %). Luego de completarse la reacción se mezcla con solución saturada de bicarbonato de sodio y se separa la fase orgánica. Luego de secar y evaporar el solvente se obtienen 1,33 g de un aceite pardo. La purificación sobre sílicagel (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo, 3+1) brinda 0,63 g de diacetato de 18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diilo como espuma incolora. $[\alpha]_D$: + 123° (c = 1,02, CH_3OH).

18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diol (11)

Se disuelven 0,63 g de diacetato de 18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diilo en 50 ml de metanol y se mezclan con 4,72 g de carbonato de potasio. Se agita a temperatura ambiente hasta completar la saponificación. Para procesar se destila la mayor cantidad del metanol y se toma el residuo en acetato de etilo. Se lava con solución de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. Luego de concentrar se obtienen 0,49 g de 18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diol como cristales amarillos. Punto de fusión: 196 °C - 202 °C. $[\alpha]_D$: + 163° (c = 1, dioxano).

Ejemplo 12

Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diol

diacetato de estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diilo

Análogamente al ejemplo 11, a partir de 19,9 g (55,82 mmol) de diacetato de estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diilo se obtienen 12,69 g (35,8 mmol, 64 % del teórico) de diacetato de estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diilo.

Estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diol

Se saponifican, análogamente al ejemplo 11, 12,5 (35,25 mmol) de diacetato de estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-

3,16α-diilo. Se obtienen 9,53 g (35,26 mmol, 99 % del teórico) de estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diol, como cristales prácticamente incoloros. La cristalización en acetato de etilo brinda cristales incoloros. Punto de fusión: 237 - 244 °C. $[\alpha]_D$: + 163° (c = 1,12, dioxano).

Ejemplo 13

13α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

3-metoxi-17-tosilhidrazono-13α-estra-1,3,5(10)-trieno

Se calientan a reflujo, durante 6 horas, 2,5 g (8,79 mmol) de 3-metoxi-13α-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona y 1,96 g (10,55 mmol) de tosilhidrazida en 15 ml de una mezcla de etanol y ácido acético glacial (4 + 1 en volumen). La solución reaccionante enfriada se mezcla con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con solución saturada de bicarbonato de sodio y con solución saturada de cloruro de sodio, y se seca sobre sulfato de magnesio. Se cromatografía sobre sílicagel el aceite pardo oscuro obtenido (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4 + 1). Se obtienen 2,49 g de un sólido amorfo incoloro. $[\alpha]_D$: - 58° (c = 0,99, dioxano).

3-metoxi-13α-estra-1,3,5(10),16-tetraeno

Se suspenden 2,43 g (5,37 mmol) de 3-metoxi-17-tosilhidrazono-13α-estra-1,3,5(10)-trieno en 20 ml de metil-tert.-butiléter. A esta suspensión se le hace gotear lentamente 1,61 ml de una solución de *n*-butillitio 10 M en hexano. Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se hacen gotear bajo enfriamiento 50 ml de una solución saturada de cloruro de amonio. Luego de separar la fase orgánica se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas re-

unidas con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. El producto crudo (2,1 g de un aceite pardo) se cromatografía sobre sílicagel, con lo que se obtienen 0,81 g de 3-metoxi-13α-estra-1,3,5(10),16-tetraeno como aceite incoloro. $[\alpha]_D$: - 6° (c = 0,94, cloroformo).

3-metoxi-13α-estra-1,3,5(10)-trien-16α-ol

Se disuelven, bajo atmósfera gaseosa protectora, 0,81 g (3 mmol) de 3-metoxi-13α-estra-1,3,5(10),16-tetraeno en 10 ml de tetrahidrofurano y se mezclan con 0,73 g de 9-bora-biciclo[3.3.1]-nonano. Se agita a temperatura ambiente hasta completar la reacción. A continuación se mezcla con 15 ml de agua. Luego de finalizado el desarrollo gaseoso se agregan 7,8 ml de solución 3 M de hidróxido de sodio. En la mezcla reaccionante se hacen gotear entonces, lentamente y bajo enfriamiento, 7,8 ml de solución de peróxido de hidrógeno (30 %). Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y se extrae con acetato de etilo. La cromatografía del producto crudo en sílicagel (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4 + 1) brinda 604 mg de 3-metoxi-13α-estra-1,3,5(10)-trien-16α-ol en forma de un aceite incoloro.

13α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Se disuelven, en caliente y bajo atmósfera gaseosa protectora, 0,55 g de 3-metoxi-13α-estra-1,3,5(10)-trien-16α-ol en 10 ml de tolueno. A esta solución se le hace gotear una mezcla constituida por 2,3 ml de hidruro de diisobutil-aluminio y 5,4 ml de tolueno y se calienta a reflujo hasta completar la reacción (aproximadamente 4 horas). A la preparación enfriada se agregan 2,1 ml de etanol y, cuidadosamente

y bajo enfriamiento, 6 ml de ácido clorhídrico semiconcentrado. Luego de una extracción con acetato de etilo se lava la fase orgánica a neutralidad y se seca sobre sulfato de magnesio. Se obtienen 362 mg de 13α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol. La cristalización en metanol brinda cristales incoloros. Punto de fusión: 224 °C - 231 C; $[\alpha]_D$: + 61° (c = 1,13, piridina)

Ejemplo 14

9β-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

3-metoxi-17-tosilhidrazono-9β-estra-1,3,5(10)-trieno

Se prepara análogamente al ejemplo 13. Espuma incolora.

3-metoxi-9β-estra-1,3,5(10),16-tetraeno

Se prepara análogamente al ejemplo 13. Aceite incoloro.

3-metoxi-9β-estra-1,3,5(10)-trien-16α-ol

Se prepara análogamente al ejemplo 13. Aceite incoloro.

9β-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Se prepara análogamente al ejemplo 13. Cristales incoloros. Punto de fusión: 140 °C - 145 °C. $[\alpha]_D$: + 91° (c = 0,98, dioxano).

Ejemplo 15

3,16α-bis(benciloxi)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-ona

3,16α-bis(benciloxi)-18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno

Se agregan, bajo atmósfera gaseosa protectora, 4 g (25,52 mmol) de hidruro de sodio (al 80 % en aceite de parafina) a 32 ml de N,N-dimetilformamida anhidra. En esta mezcla se hace gotear una solución de 7,67 g (26,97 mmol) de 18a-

homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol en 40 ml de tetrahidrofurano. Luego de finalizado el desarrollo gaseoso se agregan 13,84 g (80,91 mmol) de bromuro de bencilo. Luego de finalizada la reacción se hace gotear lentamente la solución reaccionante en agua (aproximadamente 1 l). Luego de extraer con acetato de etilo se obtienen 14 g de un aceite pardo. Una cromatografía sobre sílicagel brinda 10,2 g (21,9 mmol; 81,3 % del teórico) de 3,16α-bis(benciloxi)-18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno como aceite incoloro. $[\alpha]_D$: + 110° (c = 1,01, cloroformo).

3,16α-bis(benciloxi)-18a-homoestra-1,3,5(10) -trien-11α-ol

Se disuelven, bajo atmósfera gaseosa protectora, 10 g (12,5 mmol) de 3,16α-bis(benciloxi)-18a-homoestra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno en 60 ml de tetrahidrofurano anhidro, agregando 12,9 g (107,61 mmol) de borano de catecol, así como 0,99 g (43,1 mmol) de borohidruro de litio. Luego de finalizar la reacción se hidroliza cuidadosamente con 100 ml de agua. Se agregan entonces 95 ml de hidróxido de sodio 3 N y se hacen gotear, con enfriamiento, 95 ml de peróxido de hidrógeno (30 %). Se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y, a continuación, se extrae con acetato de etilo. La cromatografía del producto crudo sobre sílicagel (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4 + 1) brinda 8,73 g (18,08 mmol; 84 % del teórico) de 3,16α-bis(benciloxi)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11α-ol como espuma incolora. $[\alpha]_D$: - 48° (c = 0,90, CH_3OH).

3,16α-bis(benciloxi)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-ona

Se disuelven 0,89 g (1,84 mmol) de 3,16α-bis(benciloxi)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11α-ol en 20 ml de clo-

ruro de metileno y se mezclan con 0,98 g (4,6 mmol) de clorocromato de piridinio. Se agita durante 4 horas. La mezcla reaccionante se diluye luego con tetraclorometano y se filtra por sílicagel. Se concentra el filtrado y se cromatografía con sílicagel (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 4 + 1). Se obtienen 0,63 g (1,31 mmol; 71 % del teórico) de 3,16α-bis(benciloxi)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-ona como sólido incoloro. $[\alpha]_D$: + 177° (c = 0,96, CH_3OH). IR(ν C=O) = 1705 cm^{-1}.

Ejemplo 16

3,16α-bis(benciloxi)-estra-1,3,5(10)-trien-11-ona

3,16α-bis(benciloxi)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno

Análogamente al ejemplo 15 se obtienen, a partir de 8,7 g (32,17 mmol) de estra-1,3,5(10),9(11)-tetraen-3,16α-diol, 12,83 g (28,47 mmol; 88 % del teórico) de 3,16α-bis(benciloxi)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno como aceite incoloro. $[\alpha]_D$: + 96° (c = 1, cloroformo).

3,16α-bis(benciloxi)-estra-1,3,5(10) -trien-11α-ol

Análogamente al ejemplo 15 se obtienen, a partir de 12,74 g (28,27 mmol) de 3,16α-bis(benciloxi)-estra-1,3,5(10),9(11)-tetraeno, 9,43 g (20,2 mmol; 71 % del teórico) de 3,16α-bis(benciloxi)-estra-1,3,5(10),9(11)-trien-11α-diol como aceite incoloro. $[\alpha]_D$: - 44° (c = 1,02, CH_3OH).

3,16α-bis(benciloxi)-estra-1,3,5(10)-trien-11-ona

Análogamente al ejemplo 15 se obtienen, a partir de 3 g (6,4 mmol) de 3,16α-bis(benciloxi)-estra-1,3,5(10),9(11)-trien-11α-diol, 1,91 g (4,09 mmol; 64 % del teórico) de 3,16α-bis(benciloxi)-estra-1,3,5(10)-trien-11-ona. $[\alpha]_D$: + 197° (c = 0,96, cloroformo). IR(ν C=O) = 1709 cm^{-1}.

Ejemplo 17

9α-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

3,16α-bis(benciloxi)-9α-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-ona

Se disuelven, bajo atmósfera gaseosa protectora, 0,8 g (7,13 mmol) de tert.-butilato de potasio en 6,26 ml de tert.butanol; se disuelven 0,8 g de 3,16α-bis(benciloxi)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-ona en 15,57 ml de ioduro de metilo y se hacen gotear en la primera solución. Luego de 15 minutos se agregan 50 ml de solución saturada de cloruro de sodio. La extracción con acetato de etilo brinda una espuma amarilla, la que se cromatografía sobre sílicagel (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 7+1). Se obtienen 0,6 g (1,21 mmol; 73 % del teórico) de 3,16α-bis(benciloxi)-9α-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-ona como espuma incolora. $[\alpha]_D$: + 216° (c = 1,03, cloroformo). IR(ν C=O) = 1705 cm^{-1}.

3,16α-bis(benciloxi)-9α-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trieno

Se presentan en un balón 0,76 g (1,54 mmol) de 3,16α-bis(benciloxi)-9α-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-ona con 5 ml de trietilenglicol. A esta mezcla se agrega una solución de 2,16 g (38,15 mmol) de hidróxido de potasio en 15 ml de trietilenglicol, así como 1,54 g (30,8 mmol) de hidrato de hidrazina. Esta mezcla se calienta 4 horas a 210 °C. A continuación se mezcla con solución saturada de cloruro de sodio y se extrae con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas con ácido clorhídrico diluido, agua y solución de cloruro de sodio. El producto crudo se cromatografía sobre sílicagel (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 14 + 1). De este modo se obtienen 0,66 g (1,37 mmol); 89 % del teórico)

de 3,16α-bis(benciloxi)-9α-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trieno como aceite incoloro. $[\alpha]_D$: + 47° (c = 0,93, cloroformo)

9α-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Se disuelven 0,65 g (1,37 mmol) de 3,16α-bis(benciloxi)-9α-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trieno en 20 ml de tetrahidrofurano, se mezclan con 0,65 g de carbón-paladio (10 % de paladio) y se hidrogena. Se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado, con lo que quedan 0,4 g (1,33 mmol; 97 % del teórico) de 9α-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol. La cristalización en metanol brinda cristales incoloros. Punto de fusión: 210 °C - 215 °C. $[\alpha]_D$: + 72° (c = 0,99, dioxano).

Ejemplo 18

9α-metil-estra-1,3,5(10)-3,16α-diol

3,16α-bis(benciloxi)-9α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-11-ona

Análogamente al ejemplo 17 se obtienen, a partir de 0,497 g (1,06 mmol) de 3,16α-bis(benciloxi)-estra-1,3,5(10)-trien-11-ona, 0,379 g (0,78 mmol; 73 % del teórico) de 3,16α-bis(benciloxi)-9α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-11-ona como espuma incolora. $[\alpha]_D$: + 231° (c = 1,03, cloroformo). IR(ν C=O) = 1709 cm^{-1}.

3,16α-bis(benciloxi)-9α-metil-estra-1,3,5(10)-trieno

Análogamente al ejemplo 17 se obtienen, a partir de 0,715 g (1,48 mmol) de 3,16α-bis(benciloxi)-9α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-11-ona, 0,458 g (0,98 mmol; 66 % del teórico) de 3,16α-bis(benciloxi)-9α-metil-estra-1,3,5(10)-trieno como aceite incoloro. $[\alpha]_D$: + 61° (c = 1,16, cloroformo).

9α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Análogamente al ejemplo 17 se obtienen, a partir de 0,476 g (1,01 mmol) de 3,16α-bis(benciloxi)-9α-metil-estra-1,3,5(10)-trieno, 0,292 g (1 mmol; 99 % del teórico) de 9α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol. La cristalización brinda cristales incoloros. Punto de fusión: 182 °C - 186 °C. $[\alpha]_D$: + 77° (c = 0,99, dioxano).

Ejemplo 19

11β-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

3,16α-bis(benciloxi)-11α-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11β-ol

Se disuelven, en atmósfera gaseosa protectora, 0,6 g (1,25 mmol) de 3,16α-bis(benciloxi)-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11-ona en 20 ml de tetrahidrofurano anhidro. Esta solución se enfría a -15 °C y se mezcla con 4,17 ml de solución de bromuro de metilmagnesio 3M. Luego de finalizar la reacción se agrega solución saturada de cloruro de amonio y se extrae con acetato de etilo. El producto crudo se cromatografía sobre sílicagel (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 6 + 1), con lo que se obtienen 0,59 g (1,16 mmol; 95 % del teórico) de 3,16α-bis(benciloxi)-11α-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11β-ol como aceite incoloro. $[\alpha]_D$: - 1° (c = 0,99, cloroformo)

3,16α-bis(benciloxi)-11β-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trieno

Se disuelven, en atmósfera gaseosa protectora, 0,5 g (1 mmol) de 3,16α-bis(benciloxi)-11α-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11β-ol en cloruro de metileno y se mezclan con 1,75 g (2,4 ml, 15,3 mmol) de trietilsilano. Se enfría a -10 °C y se mezcla con 5,69 g (5 ml, 40 mmol) de etileterato de trifluoruro de boro. Luego de finalizada la reacción se

mezcla con solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae. El producto crudo se purifica sobre sílicagel (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 9 + 1). Se aíslan 0,327 g (0,68 mmol; 68 % del teórico) de 3,16α-bis(benciloxi)-11β-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trieno como aceite incoloro. $[\alpha]_D$: + 119° (c = 0,99, cloroformo).

11β-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Se disuelven 0,45 g (0,93 mmol) de 3,16α-bis(benciloxi)-11β-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trieno en 20 ml de tetrahidrofurano, se mezclan con 0,45 g de carbón-paladio (10 % de paladio) y se hidrogena. Se separa el catalizador por filtración y se concentra el filtrado, con lo que quedan 0,264 g (0,87 mmol; 94 % del teórico) de 11β-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol. La cristalización en acetato de etilo brinda cristales incoloros. Punto de fusión: 244 °C - 251 °C. $[\alpha]_D$: + 197° (c = 1,07, dioxano).

Ejemplo 20

11β-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

Se disuelven 0,1 g (0,33 mmol) de 11β-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol en tolueno, con el agregado de 0,35 g (1,33 mmol) de trifenilfosfina y 0,22 g (1,33 mmol) de ácido 4-nitrobenzoico. A esto se le hacen gotear lentamente 0,6 ml (1,33 mmol) de solución de azodicarboxilato de dietilo (40 % en tolueno). Se calienta a 50 °C hasta completar la reacción. Luego se diluye con acetato de etilo y se lava la fase orgánica con solución de bicarbonato de sodio, agua y solución de cloruro de sodio. Se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra.

El producto obtenido se disuelve en 20 ml de me-

tanol y se mezcla con 0,81 g (5,85 mmol) de carbonato de potasio. Se agita a temperatura ambiente hasta completar la reacción. Para procesar se destila la mayor parte del metanol y se toma el residuo con acetato de etilo. Se lava con solución de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de magnesio. El producto crudo se cromatografía sobre sílicagel (eluyente: ciclohexano/acetato de etilo 2 + 1), con lo que se obtienen 0,79 g (0,76 mmol; 78 % del teórico) de 11β-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol. La cristalización en acetato de etilo brinda cristales incoloros. Punto de fusión: 175 °C - 188 °C. $[\alpha]_D$: + 148° (c = 0,95, dioxano).

Ejemplo 21

11β-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

3,16α-bis(benciloxi)-11α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-11β-ol

Se obtiene de manera análoga al ejemplo 19. Aceite incoloro. $[\alpha]_D$: + 2° (c = 0,92, cloroformo).

3,16α-bis(benciloxi)-11β-metil-estra-1,3,5(10)-trieno

Se obtiene de manera análoga al ejemplo 19. Aceite incoloro. $[\alpha]_D$: + 112° (c = 1, cloroformo).

11β-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Se obtiene de manera análoga al ejemplo 19. Cristales incoloros. Punto de fusión: 243 °C - 250 °C. $[\alpha]_D$: + 172° (c = 0,96, dioxano).

Ejemplo 22

11β-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

Se obtiene de manera análoga al ejemplo 20. Cristales incoloros en ciclohexano/acetato de etilo. Punto de fusión: 194 °C - 199 °C. $[\alpha]_D$: + 177° (c = 0,97, dioxano).

Ejemplo 23

11β-etil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

3,16α-bis(benciloxi)-11α-etil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-11β-ol

Se obtiene de manera análoga al ejemplo 19. Aceite incoloro.

3,16α-bis(benciloxi)-11β-etil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trieno

Se obtiene de manera análoga al ejemplo 19. Aceite incoloro.

11β-etil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Se obtiene de manera análoga al ejemplo 19. Cristales incoloros. Punto de fusión: 242 °C - 255 °C. $[\alpha]_D$: + 110° (c = 0,90, piridina).

Ejemplo 24

11β-etil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

Se obtiene de manera análoga al ejemplo 20. Cristales incoloros. Punto de fusión: 152 °C - 156 °C. $[\alpha]_D$: + 148° (c = 0,95, dioxano).

Ejemplo 25

11β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

3,16α-bis(benciloxi)-11α-etil-estra-1,3,5(10)-trien-11β-ol

Se obtiene de manera análoga al ejemplo 19. Aceite incoloro. $[\alpha]_D$: - 3° (c = 1, cloroformo).

3,16α-bis(benciloxi)-11β-etil-estra-1,3,5(10)-trieno

Se obtiene de manera análoga al ejemplo 19. Aceite incoloro. $[\alpha]_D$: + 97° (c = 1, cloroformo).

11β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Se obtiene de manera análoga al ejemplo 19. Cristales incoloros en acetato de etilo. Punto de fusión: 245 °C - 250 °C. $[\alpha]_D$: + 104° (c = 1, dioxano).

Ejemplo 26

11β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

Se obtiene de manera análoga al ejemplo 20. Sólido amorfo.

Ejemplo 27

11β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-metoxi-17-tosilhidrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

Se calientan hasta reflujo, en una mezcla de 6 ml de etanol y 4 ml de ácido acético glacial, 1 g (3,3mmol) de 3-hidroxi-11β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona y 0,7 g (3,8 mmol) toluen-4-sulfohidrazida. Luego de un tiempo de reacción de aproximadamente 5 horas a tempertura de ebullición se enfría la mezcla reaccionante y se aísla el producto mediante el goteo de 100 ml de agua. El agua contenida se elimina azeotrópicamente por medio del hervor del producto crudo en *n*-hexano. Se obtienen 1,14 g (73 % del teórico) de producto.

11β-metoxi-estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol

Se presentan 469 mg de 11β-metoxi-17-tosilhidrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol en 15 ml de tetrahidrofurano. Se mezcla la solución a temperatura ambiente, en atmósfera gaseosa inerte y con agitación intensa, con 1 ml (10 mmol) de solución de n-butillitio (10 M, n-hexano). Se calienta la solución reaccionante hasta reflujo. Luego de aproximadamente 10 minutos de reacción y enfriamiento procede el procesamiento mediante el goteo de 20 ml de solución saturada de cloruro de amonio y 30 ml de acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua/solución de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El producto crudo es pu-

rificado por medio de una cromatografía sobre sílicagel (ciclohexano/acetato de etilo 1:1). Producción: 170 mg (60 % del teórico).

11β-metoxi-3-trietilsililoxi-estra-1,3,5(10),16-tetraeno

Se hacen reaccionar 284 g (1 mmol) de 11β-metoxi-estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol con 0,6 ml de trietilbromosilano en 10 ml de tert.-butilmetiléter y 1 ml de piridina. Luego de una hora se agregan 30 ml de agua a la suspensión reaccionante. Se separa la fase orgánica, se lava, se seca, y se concentra con vacío. El producto aceitoso obtenido de esta manera se incorpora inmediatamente a la siguiente etapa (hidroborado). Producción: 380 mg (95 % del teórico).

11β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol (27)

Se disuelven, en atmósfera gaseosa inerte, 380 mg (0,95 mmol) de 11β-metoxi-3-trietilsililoxi-estra-1,3,5(10),16-tetraeno en 20 ml de tetrahidrofurano. Luego del agregado de 464 mg (3,8 mmol) de 9-borabiciclo[3.3.1]nonano se agita la solución reaccionante a temperatura ambiente hasta completar la reacción. A continuación se hacen gotear 5 ml de agua y, luego de finalizar el desarrollo gaseoso, 2 ml de solución de hidróxido de sodio 5 N, así como 2 ml de solución de peróxido de hidrógeno (30 %). Se agita 1 hora a temperatura ambiente y se extrae el producto formado con acetato de etilo. El producto crudo obtenido se purifica mediante una cromatografía sobre sílicagel (n-hexano/cloroformo/metanol 45/45/10) y se cristaliza en acetato de etilo/n-hexano. Se obtienen 230 mg (80 % del teórico) de cristales incoloros.
Punto de fusión: 212 °C - 222 °C; $[\alpha]_D$: + 101° (c = 0,63, dioxano)

Ejemplo 28

11β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol (28)

Se disuelven 229 mg (0,76 mmol) de 11β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol en 30 ml de tolueno, junto con 1,8 g (6,8 mmol) de trifenilfosfina y 1,14 g (6,8 mmol) de ácido 4-nitrobenzoico. A esta solución se agregan, por goteo, 2,7 ml de azodicarbonato de dietilo (40 % en tolueno). Luego de 24 horas de reacción a temperatura ambiente se mezcla la solución reaccionante con acetato de etilo. Se extrae la fase orgánica obtenida de esta manera con solución de bicarbonato de sodio, agua y solución de cloruro de sodio. Se concentra la fase orgánica y se toma a continuación el producto con metanol. Luego del agregado de 2,5 g de carbonato de potasio se hierve la suspensión a reflujo hasta completar la reacción. Para procesar se destila el metanol y se toma el producto crudo con acetato de etilo, se lava con agua, así como con solución de cloruro de sodio, y se concentra. Luego de una cristalización en cloroformo/ciclohexano se obtienen cristales casi incoloros.

195 mg (85 % del teórico). Punto de fusión: 195 °C - 200 °C; $[\alpha]_D$: + 86° (c = 1,18, dioxano)

Ejemplo 29

11β-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-fenil-17-tosilhidrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

Se hacen reaccionar, como se describe en el ejemplo 28, 590 mg (1,71 mmol) con toluen-4-sulfohidrazida. Al enfriarse la solución reaccionante precipita en este caso una parte del producto. Se succiona el producto sólido, se lava con etanol y se seca. Se obtienen 450 mg (51 % del teórico)

de cristales amarillentos. El producto todavía contenido en las aguas madres puede ser aislado mediante una extracción y el correspondiente procesamiento cromatográfico (303 mg; 38 % del teórico).

11β-fenil-estra-1,3,5(10),16-teraen-3-ol

Se hacen reaccionar, como en el ejemplo 28, 515 mg (1 mmol) de 11β-fenil-17-tosilhidrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol con 1 ml (10 mmol) de solución de n-butillitio. Se obtienen 450 mg de producto crudo, el que se hace reaccionar en la siguiente etapa para obtener el trietilsililéter.

11β-fenil-3-trietilsilil-estra-1,3,5(10),16-tetraeno

Se hacen reaccionar, en correspondencia con el ejemplo 28, 450 mg de 11β-fenil-estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol (producto crudo), para obtener el trietilsililéter. El producto obtenido se purifica mediante una cromatografía sobre sílicagel (ciclohexano/acetato de etilo, 6/1) y se concentra con vacío. Se obtiene una sustancia oleosa, Producción: 320 mg (72 % del teórico, referido a 515 mg de 11β-fenil-17-tosilhidrazono-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol).

11β-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol (29)

La hidroboración procede según el ejemplo 27. 320 mg (0,71 mmol) de 11β-fenil-3-trietilsilil-estra-1,3,5(10),16-tetraeno brindan, luego del procesamiento, la purificación mediante una cromatografía sobre sílicagel (eluyente: tolueno/acetato de etilo, 70/30) y una cristalización en metanol, 183 mg (73 % del teórico).

Punto de fusión: 254 °C - 261 °C; $[\alpha]_D$: - 103° (c = 0,09, dioxano).

Ejemplo 30

11β-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol (30)

La inversión del grupo hidroxilo se lleva a cabo en correspondencia con el ejemplo 28. 36 mg (0,1 mmol) de 11β-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol brindan, luego de una cromatografía sobre sílicagel (eluyente: tolueno/acetato de etilo, 70/30) y de una cristalización en tolueno, 25 mg (69 % del teórico) de cristales incoloros.

Punto de fusión: 241 °C - 247 °C; $[\alpha]_D$: - 93° (c = 0,31, dioxano).

Ejemplo 31

16α-etinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol (31)

Se saturan, a una temperatura de aproximadamente 0 °C, 30 ml de tetrahidrofurano con etino. A continuación se agregan a la solución, con enfriamiento y agitación, 3,4 ml (8,4-mmol) de solución de n-butillitio (2,5 M, tolueno). La temperatura debe ser de aproximadamente 0 °C. A la suspensión de acetiluro de litio obtenida de esta manera se le agrega una solución de 141 mg (0,5 mmol) de 3-hidroxi-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-16-ona en 10 ml de tetrahidrofurano. Luego de 30 minutos de reacción a 0 °C se mezcla la solución reaccionante con ácido clorhídrico diluido. Luego de destilar el tetrahidrofurano se toma el residuo orgánico con tolueno, se separan las fases, se lava la fase orgánica con agua y se aísla el producto crudo concentrando la solución con vacío. Se logra una purificación del producto mediante una cromatografía sobre sílicagel (tolueno/acetona), 7/1) y una cristalización en tolueno. Se obtienen 131 mg (85 % del teórico) de una sustancia cristalina.

Punto de fusión: 197 °C - 202 °C; $[\alpha]_D$: + 100° (c = 1,06,

dioxano).

Ejemplo 32

16β-etinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol (32)

La elaboración de 16α-etinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol se lleva a cabo análogamente al ejemplo 31. El aumento de la temperatura de reacción a temperatura ambiente provocó una mayor proporción de producto 16β-etinilo. El producto puede ser aislado mediante una cromatografía sobre sílicagel (ciclohexano/acetato de etilo, 3/1).

Producción: 20 % del teórico; Punto de fusión: 213 °C - 219 °C; $[\alpha]_D$: + 48° (c = 1,04, dioxano).

Ejemplo 33

11β-flúor-7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-flúor-7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-flúor-7α-metil-estr-4-on-3,17-diona

Se enfría a 0 °C una suspensión de 15,2 g (79,8 mmol) de ioduro de cobre en 70 ml de tetrahidrofurano seco, se mezcla con 28,7 g (330 mmol) de bromuro de litio y 27,8 ml de DMPU, se agita luego durante 30 minutos a esta temperatura y se enfría, a continuación, a - 30 °C. Se hacen gotear entonces, con enfriamiento, 52 ml de bromuro de metilmagnesio en dietiléter (solución 3 M), se agitan otros 30 minutos y se mezcla la suspensión parda con una solución de 10,0 g (34,7 mmol) de 11β-flúor-estra-4,6-dien-3,17-diona, 24,3 ml de DMPU y 23 ml de cloruro de trimetilsililo en 60 ml de diclorometano. Luego de completado el agregado se sigue agitando entre -30 °C y -10 °C, se retira el baño refrigerante y se agregan, agitando vigorosamente, 35 ml de acetato de etilo.

Para procesar se diluye la solución reaccionante con acetato de etilo, se lava con solución acuosa saturada de cloruro de amonio hasta que queda exenta de cobre y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Se cromatografía el producto crudo sobre sílicagel (hexano/acetato de etilo, gradiente hasta 1:1). Producción: 3,1 g (30 % del teórico).

11β-flúor-3-hidroxi-7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona

Se mezclan 8,3 g (27,2 mmol) de 11β-flúor-7α-metil-estr-4-en-3,17-diona disueltos en 260 ml de acetonitrilo con 7,0 g (31,3 mmol) de bromuro de cobre(II) y se agita la mezcla reaccionante durante 7 horas a temperatura ambiente. Para procesar se diluye la solución reaccionante con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con soluciones acuosas de cloruro de amonio, bicarbonato de sodio y, finalmente, con agua, y se seca sobre sulfato de sodio. Se cromatografía el producto crudo sobre sílicagel(tolueno/acetato de etilo, gradiente hasta 7:3). Producción: 3,3 g (40 % del teórico). $[\alpha]_D$: + 166,8° (c = 0,5, metanol).

3-acetiloxi-11β-flúor-7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona

Se disuelven 3,0 g (9,9 mmol) de 11β-flúor-3-hidroxi-7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 12 ml de piridina y 6 ml de anhídrido acético y se dejan reaccionar a temperatura ambiente durante la noche. Para procesar se vierte la mezcla reaccionante en agua helada y se succiona el precipitado, el que luego es tomado con acetato de etilo. Se lava inicialmente la fase orgánica con ácido clorhídrico diluido y luego con agua, y se seca sobre sulfato de sodio. Se obtienen 3,4 g de producto, suficientemente puro como para seguir siendo procesado.

3-acetiloxi-11β-flúor-7α-metil-estra-1,3,5(10),16-tetraeno

A una solución de 2,7 g (7,9 mmol) de 3-acetiloxi-11β-flúor-7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 40 ml de diclorometano secado se agregan 3,8 g (18,4 mmol) de 2,6-di-tert.-butil-4-metilpiridina, se enfría a 0 °C con atmósfera gaseosa protectora (argón) y se hace gotear, con agitación, 2,64 ml (16 mmol) de anhídrido trifluorometansulfónico. Se retira el baño refrigerante y se agita durante 1,5 horas más a temperatura ambiente. Para procesar se diluye con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El producto crudo (6,0 g) se toma entonces con 15 ml de dimetilformamida y se mezcla a temperatura ambiente con 5,72 ml de tributilamina, 0,11 g (0,15 mmol) de bis(acetato)-bis(trifenilfosfin)-paladio, 0,61 ml (16 mmol) de ácido fórmico y se agita durante 30 minutos a una temperatura de baño de 60 °C, con atmósfera de argón. Para procesar se vierte en agua helada, se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica, inicialmente, con ácido clorhídrico diluido y luego con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Se cromatografía el producto crudo sobre sílicagel (heptano/acetona, gradiente hasta 9:1). Producción: 1,71 g (66 % del teórico).

11β-flúor-7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

Se mezcla, con agitación, a 0 °C y en porciones, una solución de 1,67 g (5,22 mmol) de 3-acetiloxi-11β-flúor-7α-metil-estra-1,3,5(10),16-tetraeno en 30 ml de DMSO y 2,4 ml de agua con 1,36 g de N-bromosuccinimida, luego de completar el agregado de NBS se retira el baño refrigerante y se agita todavía durante 45 minutos a temperatura ambiente. Para

procesar se vierte la mezcla reaccionante en agua helada, se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato de sodio. La bromohidrina seca (2,3 g) es tomada entonces con 25 ml de tetrahidrofurano anhidro y se mezcla con 5 ml (18,8 mmol) de hidruro de tributilestaño y una primera punta de espátula de AIBN (en total, 200 mg distribuidos en el tiempo de reacción), y se deja agitando durante 10 horas a una temperatura de baño de 80 °C y con atmósfera de argón. Para procesar se diluye con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con ácido clorhídrico diluido y agua, y se seca sobre sulfato de sodio. Para saponificar se disuelve el producto crudo en 50 ml de metanol y 5 ml de diclorometano y se mezcla con 2,0 g de carbonato de potasio. La mezcla reaccionante se agita durante 1,5 horas con atmósfera de argón y se vierte en agua helada para su procesamiento. Se ajusta la acidez con ácido clorhídrico diluido y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Se cromatografía el producto crudo sobre sílicagel (cloroformo/tert.-butilmetiléter gradiente hasta 95:5). Producción: 1,16 g (75 % del teórico); Punto de fusión: 239 °C - 240 °C; $[\alpha]_D$: + 96,8° (c = 0,51, metanol)

11β-flúor-7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Se mezcla una solución de 0,60 g (2,0 mmol) de 11β-flúor-7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol en 20 ml de tetrahidrofurano seco con 1,82 g (6,9 mmol) de trifenilfosfina y 0,26 ml de ácido fórmico. En esta solución se hacen gotear entonces, con agitación, a temperatura ambiente y con atmósfera de argón, 1,10 ml de DEAD. Luego de un tiempo de

reacción de 30 minutos se mezcla con agua, se extrae con acetato de etilo se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato de sodio. Se purifica cromatográficamente el producto crudo sobre sílicagel (diclorometano/acetato de etilo, gradiente hasta 95:5). Los formiatos obtenidos de esta manera se disuelven en 15 ml de clorometano, se mezclan con 7,5 ml de hidróxido de potasio metanólico al 3 % y se dejan durante 2 horas a temperatura ambiente y en atmósfera de argón. Para procesar se mezcla con ácido acético acuoso, se extrae con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El producto crudo se purifica mediante una cristalización en acetona/hexano. Producción: 0,45 g (75 % del teórico). Punto de fusión: 221 °C - 222 °C, con descomposición; $[\alpha]_D$: + 104,2° (c = 0,52, metanol).

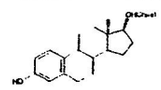
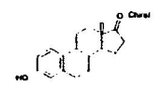
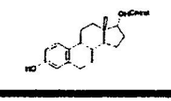
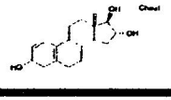
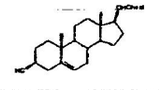
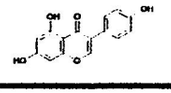
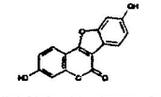
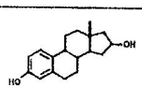
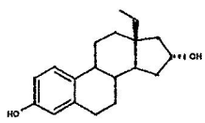
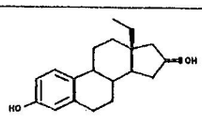
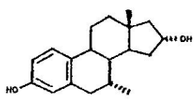
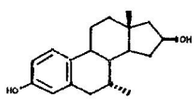
Estrogen	Struktur	hER α RBA*	hER β RBA*	ERß/ERα	Rat uterusER(RBA)	Rat prost.ER(RBA)	prost.ER/ uterusER
Estradiol		100	100	1	100	100	1
Estron		60	37	0.6	3	2	0.8
17α-Estradiol		58	11	0.2	2.4	1.3	0.5
Estriol		14	21	1.5	4	20	5
5-Androstendiol		6	17	3	0.1	5	50
Genistein		5	36	7	0.1	10	100
Coumestrol		94	185	2	1.3	24	18

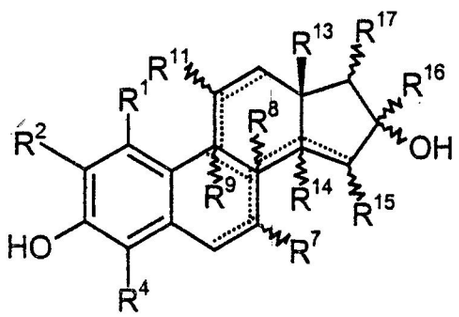
Tabla 1

Tabla 2

Compuesto o ejemplo	Estructura	ER(RBA) útero de rata	ER(RBA) próstata de rata	50 % de protección ósea a [µg/animal]	50 % de estímulo uterino a [µg/animal]
16α-estra-diol		9	50	3	30
9		5,3	59		
10		1	13		
4		29	200		
3		5,6	84		

R E I V I N D I C A C I O N E S

1- Compuestos derivados de 3,16-dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno, **caracterizados porque** responden a la fórmula general I



(I)

en la que los restos R^1 a R^{17}, independientemente entre sí, poseen los siguientes significados:

R^1 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo trifluormetilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi o un átomo de hidrógeno;

R^2 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un átomo de hidrógeno;

R^4 un átomo de halógeno, un grupo alquilo con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un grupo trifluormetilo o pentafluoretilo, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un átomo de hidrógeno;

R^7 un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en

casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un resto arilo o heteroarilo, en casos dados, sustituido, o un átomo de hidrógeno;

R^8 un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un grupo ciano en posición α o β;

R^9 un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo metilo, etilo, trifluormetilo o pentafluoretilo en posición α o β;

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido, o un átomo de hidrógeno;

R^{13} un grupo metilo, etilo, trifluormetilo o pentafluoretilo en posición α o β;

y

R^{14} un grupo alquilo en posiciíon α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluo-

rado, o un átomo de hidrógeno en posición α o β;

y

R^{15} un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónicos o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$= átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, *i*-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un átomo de hidrógeno;

o

R^{14} y R^{15}, en conjunto, un grupo 14α-15α-metileno o 14β-15β-metileno, en casos dados, sustituidos con uno o dos átomos de halógeno;

R^{16} un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo trifluormetilo o pentafluormetilo, un grupo cianometilo o un átomo de hidrógeno en posición α o β;

R^{17} un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

así como las líneas intermitentes ----- en los anillo1s B, C y D, en casos dados, uno o más dobles enlaces, y las líneas onduladas ~~~ significan la disposición de los sustituyentes considerados en la posición α o β,

exceptuando los compuestos estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol, estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol, estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16α-diol, así como el estra-1,3,5(10),7-tetraen-3,16β-diol, 16α-etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol y 16β-etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol.

2- Compuestos acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** los restos R^1 a R^{17}, independientemente entre sí, poseen los siguientes significados:

R^1 un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo trifluormetilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi o un átomo de hidrógeno;

R^2 un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi o un átomo de hidrógeno;

R^4 un átomo de flúor, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluormetilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi o un átomo de hidrógeno;

R^7 un átomo de flúor en posición α o β, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo propilo o un grupo *i*-propilo en posición α o β, un resto arilo, en casos dados, sustituido, un grupo trifluormetilo en posición α o β, o un átomo de hidrógeno;

R^8 un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo metilo o un grupo etilo en posición α o β;

R^9 un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo trifluormetilo o un grupo pentafluormetilo en posición α o β;

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo en posición α o β, un átomo de flúor en posición α o β; un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo metilo

en posición α o β, un grupo metoxi en posición α o β, un resto fenilo o 3-metiltien-2-ilo en posición α o β o un átomo de hidrógeno;

R^{13} un grupo metilo o un grupo etilo en posición α o β;

y

R^{14} un átomo de hidrógeno en posición α o β o un grupo metilo en posición α o β;

y

R^{15} un átomo de flúor en posición α o β, un grupo metilo en posición α o β o un átomo de hidrógeno;

o

R^{14} y R^{15}, en conjunto, un grupo 14α-15α-metileno o 14β-15β-metileno;

R^{16} un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo etinilo, un grupo propinilo o un grupo trifluormetilo;

R^{17} un átomo de flúor en posición α o β, un grupo metilo, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

así como las líneas intermitentes ----- en los anillos B, C y D, en casos dados, significan un doble enlace adicional entre los átomos de carbono 9 y 11.

3- Compuestos que responden a la fórmula general I y acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** en ellos significan

R^{7} un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o

heterolarilo, en casos dados, sustituido; así como R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{15}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

4- Compuestos que responden a la fórmula general I y acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** en ellos significan

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido; así como

R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{14}, R^{15}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

5- Compuestos que responden a la fórmula general I y acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** en ellos significan

R^{15} un átomo de halógeno en posición α o β, o un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónico o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, *i*-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado; así como

R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

6- Compuestos que responden a la fórmula general I y acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** en ellos significan

R^7 un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido; así como

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido; así como

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{14}, R^{15}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

7- Compuestos que responden a la fórmula general I y acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** en ellos significan

R^7 un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de

cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido;

R^{15} un átomo de halógeno en posición α o β o un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónicos o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, *i*-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado; y

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{11}, R^{14}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

8- Compuestos que responden a la fórmula general I y acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** en ellos significan

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido;

R^{15} un átomo de halógeno en posición α o β o un grupo al-

quilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónicos o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, *i*-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado; y

R^1, R^2, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{14}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

9- Compuestos que responden a la fórmula general I y acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** en ellos significan

R^7 un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido;

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido;

R^{15} un átomo de halógeno en posición α o β, o un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónicos o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$= átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, *i*-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado; así como

R^1, R^2, R^4, R^8, R^9, R^{14}, R^{16} y R^{17}, cada uno, un átomo de hidrógeno.

10- Compuestos acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** las líneas intermitentes representan uno o varios dobles enlaces conjugados.

11- Compuestos acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 6 y 7.

12- Compuestos acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 7 y 8.

13- Compuestos acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 8 y 9.

14- Compuestos acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 9 y 11.

15- Compuestos acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 8 y 14.

16- Compuestos acordes con la reivindicación 1,

caracterizados porque se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 11 y 12.

17- Compuestos acordes con la reivindicación 1, **caracterizados porque** se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 14 y 15.

18- Compuestos acordes con la reivindicación 10, **caracterizados porque** se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 6 y 7, así como entre los átomos de carbono 8 y 9.

19- Compuestos acordes con la reivindicación 10, **caracterizados porque** se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 8 y 9, así como entre los átomos de carbono 14 y 15.

20- Compuestos acordes con la reivindicación 10, **caracterizados porque** se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 6 y 7, los átomos de carbono 8 y 9, así como entre los átomos de carbono 11 y 12.

21- Compuestos acordes con la reivindicación 10, **caracterizados porque** se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 6 y 7, los átomos de carbono 8 y 9, así como entre los átomos de carbono 14 y 15.

22- Compuestos acordes con la reivindicación 10, **caracterizados porque** se encuentra un doble enlace entre los átomos de carbono 6 y 7, los átomos de carbono 8 y 9, los átomos de carbono 11 y 12, así como entre los átomos de carbono 14 y 15.

23- Compuestos acordes con una de las reivindicaciones 1 a 22, **caracterizados porque** uno o los dos grupos hidroxilo ubicados en los carbonos 3 y 16 está(n) esterifi-

cado(s) con ácidos carbónicos alifaticos o aromáticos, o con α- o β-aminoácidos.

24- Compuestos acordes con la reivindicación 1, **caracterizados por** ser los mismos

14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

14β,15β-metilen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

14β,15β-metilen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16α-diol

Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol

7α-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol

17βα-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol

14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14β,15β-metilen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14β,15β-metilen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

Estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

Estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16β-diol

Estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol

7α-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

Estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol

17β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

18a-homo-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol

7α-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-*i*-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-*i*-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-cianometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-*i*-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-*i*-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-cianometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-*i*-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-*i*-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-cianometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-*i*-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-*i*-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-cianometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-propil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-propenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-tiometil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-trifluormetil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-pentafluormetil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-*i*-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-*i*-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-fenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-cianometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-*i*-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-*i*-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-fenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7β-cianometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-*i*-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-*i*-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-fenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-cianometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-*i*-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-*i*-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-fenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7β-cianometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-alil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-alil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-alil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-etil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-alil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-propil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-propenil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metoxi-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-tiometil-11β-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

14β,15β-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

14β,15β-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16α-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol

11β-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-fenil-8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol

17βα-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16α-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16α-diol

14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14β,15β-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14β,15β-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(14)-tetraen-3,16β-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol

11β-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-fenil-8α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-2,3,16α-triol

17β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

18a-homo-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

18a-homo-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),8(9)-tetraen-3,16β-diol

18a-homo-14α,15α-metilen-7α-fenil-estra-1,3,5(10),6,8-pentaen-3,16β-diol

15α-metil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-etil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-alil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-propenil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-tiometil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-etil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-alil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-propenil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-tiometil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-etil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-alil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-propenil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-tiometil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-etil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-alil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-propil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-propenil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metoxi-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-tiometil-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-etil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-alil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-*i*-propenil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metoxi-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-tiometil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15α-metil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-etil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-alil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-*i*-propenil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-metoxi-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15α-tiometil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-etil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-alil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-*i*-propenil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metoxi-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-tiometil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

15β-metil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-etil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-alil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-propil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-*i*-propenil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-metoxi-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

15β-tiometil-11β-flúor-7α-fenil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-[2-(3-metiltien)-il]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-[2-(3-metiltien)-il]-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

13α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

13α-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

14β-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

14β-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-etil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-etil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-etil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-vinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-vinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-etinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-etinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

9α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

9α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

9α-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

9α-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-etil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-etil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α,11β-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α,11β-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α,11β-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α,11β-metil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

16β-etinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

16β-etinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-metil-16β-etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-metil-16α-etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-metil-16β-etinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-metil-16α-etinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-metil-16β-etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-metil-16α-etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

11β-metil-16β-etinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

11β-metil-16α-etinil-18a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

25- Compuestos acordes con la reivindicación 24, **caracterizados por** ser los mismos

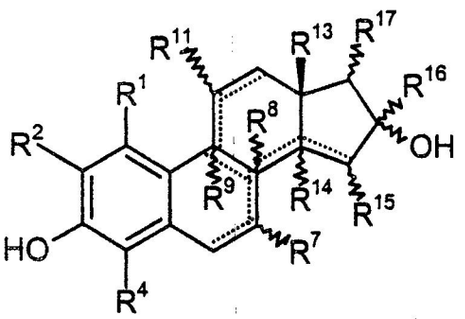
7α-flúor-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16β-diol

7α-metil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

26- Empleo de derivados de 3,16-dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno que responden a la fórmula general I'



(I')

en la que los restos R^1 a R^{17}, independientemente entre sí, poseen los siguientes significados:

R^1 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo trifluormetilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi o un átomo de hidrógeno;

R^2 un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un átomo de hidrógeno;

R^4 un átomo de halógeno, un grupo alquilo con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un grupo trifluormetilo o pentafluoretilo, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un átomo de hidrógeno;

R^7 un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o

ramificada, saturado o insaturado, un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido, o un átomo de hidrógeno;

R^8 un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un grupo ciano en posición α o β;

R^9 un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo metilo, etilo, trifluormetilo o pentafluoretilo en posición α o β;

R^{11} un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido, o un átomo de hidrógeno;

R^{13} un grupo metilo, etilo, trifluormetilo o pentafluoretilo en posición α o β;

y

R^{14} un grupo alquilo en posiciíon α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un átomo de hidrógeno en posición α o β;

y

R^{15} un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónicos o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, *i*-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un átomo de hidrógeno;

o

R^{14} y R^{15}, en conjunto, un grupo 14α-15α-metileno o 14β-15β-metileno, en casos dados, sustituidos con uno o dos átomos de halógeno;

R^{16} un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo trifluormetilo o pentafluormetilo, un grupo cianometilo o un átomo de hidrógeno en posición α o β;

R^{17} un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

así como las líneas intermitentes ----- en los anillos B, C y D, en casos dados, uno o más dobles enlaces, y las líneas onduladas ~~~ significan la disposición de los sustituyentes considerados en la posición α o β,

caracterizado por el tratamiento de enfermedades y estados condicionados por deficiencia de estrógeno en la mujer y en

el hombre.

27- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** el tratamiento de trastornos peri- y postmenopáusicos.

28- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** el tratamiento de trastornos peri- y postandropáusicos.

29- Empleo acorde con la reivindicación 27, **caracterizado por** la prevención y el tratamiento de oleadas de calor, perturbaciones en el sueño, irritabilidad, variaciones del estado de ánimo, incontinencia, atrofia vaginal y melancolía condicionada por deficiencia hormonal.

30- Empleo acorde con la reivindicación 29, **caracterizado por** la prevención y el tratamiento de enfermedades del tracto urogenital.

31- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** la prevención y la terapia de enfermedades del estómago y del intestino.

32- Empleo acorde con la reivindicación 31, **caracterizado por** la prevención y la terapia de úlceras y diatesis hemorrágicas en el tracto estomacal-intestinal.

33- Empleo acorde con la reivindicación 32, **caracterizado por** la prevención y la terapia de neoplasias.

34- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** el tratamiento *in vitro* de la infertilidad masculina.

35- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** el tratamiento *in vivo* de la infertilidad masculina.

36- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** el tratamiento *in vitro* de la infertilidad femenina.

37- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** el tratamiento *in vivo* de la infertilidad femenina.

38- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** la terapia de sustitución de hormonas (HRT).

39- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** la terapia de disturbios condicionados por deficiencia de hormonas en disfunciones ováricas condicionadas por vía quirúrgica, medicamentosa u otra.

40- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** la profilaxis y la terapia de pérdida de masa ósea condicionada por deficiencia de hormonas.

41- Empleo acorde con la reivindicación 40, **caracterizado por** la profilaxis y la terapia de la osteoporosis.

42- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** la prevención contra y la terapia de enfermedades cardiocirculatorias.

43- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** la prevención contra y el tratamiento de enfermedades vasculares.

44- Empleo acorde con la reivindicación 43, **caracterizado por** la prevención contra y el tratamiento de la aterosclerosis.

45- Empleo acorde con la reivindicación 43, **caracterizado por** la prevención contra y el tratamiento de hiperplasias neoíntimas.

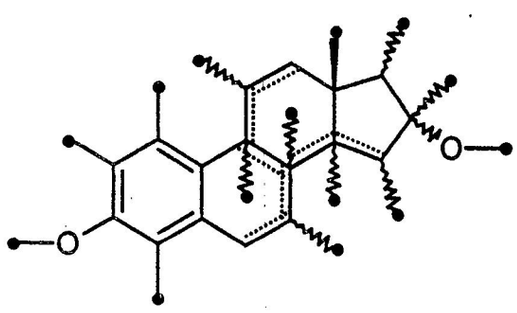
46- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** la prevención contra y el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas condicionadas por deficiencia de hormonas.

47- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** la prevención contra y el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, así como la afectación de la capacidad de memoria y de aprendizaje condicionada por deficiencia de hormonas.

48- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** el tratamiento de enfermedades inflamatorias y del sistema inmunológico.

49- Empleo acorde con la reivindicación 26, **caracterizado por** la prevención y el tratamiento de hiperplasias prostáticas benignas (BPH).

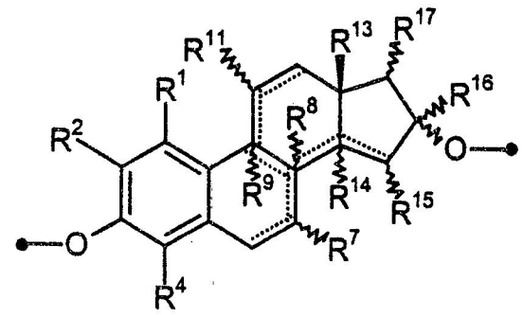
50- Empleo del sector estructural que responde a la fórmula II



(II)

caracterizado como componente de la estructura completa de compuestos que presentan una disociación a favor de su acción estrógena en los huesos en comparación con la desarrollada en el útero.

51- Empleo del sector estructural que responde a la fórmula II´



(II')

y acorde con la reivindicación 50,

caracterizado porque, en la misma, los restos $R^{1´}$ a $R^{17´}$, independientemente entre sí, poseen los siguientes significados:

$R^{1´}$ un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo metilo, un grupo trifluormetilo, un grupo metoxi, un grupo etoxi o un átomo de hidrógeno;

$R^{2´}$ un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un átomo de hidrógeno;

$R^{4´}$ un átomo de halógeno, un grupo alquilo con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un grupo trifluormetilo o pentafluoretilo, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, o un átomo de hidrógeno;

$R^{7´}$ un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de

cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido, o un átomo de hidrógeno;

$R^{8'}$ un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un grupo ciano en posición α o β;

$R^{9'}$ un átomo de hidrógeno en posición α o β, un grupo metilo, etilo, trifluormetilo o pentafluoretilo en posición α o β;

$R^{11'}$ un grupo nitrooxi en posición α o β, un grupo hidroxilo o mercapto en posición α o β, un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo clorometilo en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo alcoxi o alquiltio con hasta 6 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, un resto arilo o heterolarilo, en casos dados, sustituido, o un átomo de hidrógeno;

$R^{13'}$ un grupo metilo, etilo, trifluormetilo o pentafluoretilo en posición α o β;

y

$R^{14'}$ un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o

insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un átomo de hidrógeno en posición α o β;

y

$R^{15'}$ un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono que puede estar interrumpido con uno o varios átomos de oxígeno, azufre, o con uno o varios grupos sulfóxido, sulfónicos o imino $=NR^{15'}$ ($R^{15'}$ = átomo de hidrógeno, metilo, etilo, propilo, *i*-propilo), de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, o un átomo de hidrógeno;

o

$R^{14'}$ y $R^{15'}$ en conjunto, un grupo 14α-15α-metileno o 14β-15β-metileno, en casos dados, sustituidos por dos átomos de halógeno;

$R^{16'}$ un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un grupo trifluormetilo o pentafluormetilo, un grupo cianometilo o un átomo de hidrógeno en posición α o β;

$R^{17'}$ un átomo de halógeno en posición α o β, un grupo alquilo en posición α o β, con hasta 10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, saturado o insaturado, en casos dados, parcial- o totalmente fluorado, un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo;

así como las líneas intermitentes ----- en los anillos B, C y D, en casos dados, uno o más dobles enlaces, y las líneas onduladas ~~~ significan la disposición de los sustituyentes

considerados en la posición α o β.

52- Composiciones farmacéuticas, **caracterizadas porque** contienen a lo menos un compuesto acorde con una de las reivindicaciones 1 a 25, así como un vehículo farmacéuticamente compatible.

Título: Compuestos derivados de 3,16-dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno, empleo de los mismos y de partes estructurales de los mismos y composiciones farmacéuticas que lo contienen

R E S U M E N

Nuevos compuestos como drogas activas farmacéuticas, los que presentan, *in vitro*, una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de ratas y de preparaciones de receptores de estrógeno de útero de ratas e, *in vitro*, una acción preferencial en huesos, en comparación con la desarrollada en el útero y/o una acción pronunciada desde el punto de vista de la estimulación de la expresión del receptor 5HT2a y el transportador 5HT2a, cuya elaboración, empleo terapéutico y formas de administración farmacéutica incluyen a los nuevos compuestos.

Los nuevos compuestos se tratan de 16α-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trienos que portan en su estructura esteroide otros sustituyentes, así como pueden presentar uno o varios dobles enlaces adicionales en los anillos B, C y D.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

(21) **No.SOLICITUD:**

(22) **FECHA DE PRESENTACIÓN:**

(30) **PRIORIDAD:** SI

(31) **No.DE SOLICITUD:** 199 06 159.9

(32) **FECHA DE PRESENTACIÓN:** Febrero 9, 1999

(33) **PAÍS:** Alemania

(51) **INT.CL.:** C 07

(71) **SOLICITANTE:** SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT, domiciliado en Berlin,Alemania.

(72) **INVENTOR(ES):** Dr. Hermann Kinzer(Berlin,Alemania), Dr. Rudolf Krauthe(Berlin,Alemania), Dr. Monika Lessl(Berlin,Alemania), Dr. Karl-Heinrich Fritzemeier(Berlin,Alemania), Prof. Dr. Christa Hegele-Hartung(Milheim a.d. Ruhr,Alemania), Dr. Ulf Börner(Berlin,Alemania), Gerd Miller (Jena,Alemania) y Dr. Dirk Kosemund(Erfurt, Alemania).

(74) APODERADO: GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO

(54) **TÍTULO:** "COMPUESTOS DERIVADOS DE 3,16-DIHIDROXI-ESTRA-1,3,5(10)-TRIENO, EMPLEO DE LOS MISMOS Y DE PARTES ESTRUCTURALES DE LOS MISMOS Y COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE LOS CONTIENEN".

(57) **RESUMEN:**

Nuevos compuestos como drogas activas farmacéuticas, los que presentan, in vitro, una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de ratas y de preparaciones de receptores de estrógeno de útero de ratas e, in vitro, una acción preferencial en huesos, en comparación con la desarrollada en el útero y/o una acción pronunciada desde el punto de vista de la estimulación de la expresión del receptor 5HI2a y el transportador 5HI2a, cuya elaboración, empleo terapéutico y formas de administración farmacéutica incluyen a los nuevos compuestos.

Los nuevos compuestos se tratan de 16α-hidroxi-extra-1,3,5(10)-trienos que portan en su estructura esteroide otros sustituyentes, así como pueden presentar uno o varios dobles enlaces adicionales en los anillos B, C y D.

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00007990 00000000 Folios: 126
Fecha (AMD): 2003-02-06 16:48:56
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

124

Patente de Invención ☐ **Modelo de Utilidad**

☐ Nombre e identificación del solicitante	☐
☐ Nombre e identificación del inventor	☐
☐ Título o nombre de la invención	☐
☐ Descripción	☐
☐ Reivindicaciones	☐
☐ Resumen	☐
☐ Comprobante de pago	☐

COMPLETA INCOMPLETA

Diseño Industrial ☐

- ☐ Nombre e identificación del solicitante
- ☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador
- ☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- ☐ Representación gráfica
- ☐ Comprobante de pago

COMPLETA INCOMPLETA

FIRMA RESPONSABLE

Fecha_____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO 125

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-07990.

Fecha: 9 de Febrero del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 15 de Enero de 1974

del folio 2899 al folio 2902 el libro de Protocolo Nº 14

obra el poder Nº 605 conferido por SHERING AKTIENGESELLSCHAFT

domiciliado(a) en BERLIN Y BERGKAMEN -ALEMANIA-

al doctor GUSTAVO HOLLMAN RESTREPO

Representante en Santafé de Bogotá D.C. LOS MISMOS

Facultad para desistir y sustituir SI.

Revisado_____.

Carrera 13 Nº 27-00 Pisos 5º y 10º
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

129

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO 126

2000-02-09
420

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 0-07990
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentaciòn establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y el Decreto 298 del 17 de febrero de 1999).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses**, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [x]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [x]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 9 de Febrero del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

formade.344

Folio ~~130~~ 127

2000-03-23
430

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 480
EXPEDIENTE 00 007.990
IPC A 61 K 31/565

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [ ] NO [ ] Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X] NO [ ] Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI [X] NO [ ] Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ] Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [X] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI [ ] NO [X] Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X] Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X] Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI [ ] NO [X] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Marzo 23, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO	480
EXPEDIENTE	00 007.990
IPC	A 61 K 31/565

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. Debe modificarse el extracto para publicación con el resumen de lo más característico de los compuestos derivados de 3,16-dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trieno inventados.

2. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

3. Adjuntar también la tarjeta del archivo temático con el debido resumen.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

Santa Fe de Bogotá, D. C.
Marzo 23, 2000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

129

+32

2000-03-30
430

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 0-07990

AUTO 0325

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor GUSTAVO HOLLMAN RESTREPO como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido.

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 28 MAR 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 30 MAR 2000 Notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia