

67
60

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@colomsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00052876 00000001

Folios: 65

Fecha (AMD): 2000-08-16 17:35:59

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 329 COMPLETOS

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Referencia : Expediente No. ~~000~~ 052.876

Solicitante : AKZO NOBEL N.V..

Asunto : Solicitud de patente para: "NUEVOS
ANDROGENOS ORALMENTE ACTIVOS QUE SON
DERIVADOS DE Δ ¹⁴- NANDRALONA 7 α -
SUSTITUIDOS"

Fecha de solicitud : 13 de julio de 2000

TRAMITE 002 EVENTO 001 ACTUACION 329

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la solicitud en referencia, atentamente, presento con este escrito la copia certificada de la solicitud de patente Europea No. 99202348.1 del 16 de julio de 1999, de la cual se reclama prioridad en esta solicitud de patente.

2. Ruego a la Señora Jefe se sirva aceptar este escrito con sus anexos, y se continúe con el trámite de la solicitud.

Bogotá, 16 AGO. 2000
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO 11214-801-015-3

JJC-ID-89

7655 61 62



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-
gen stimmen mit der
ursprünglich eingereichten
Fassung der auf dem näch-
sten Blatt bezeichneten
europäischen Patentanmel-
dung überein.

The attached documents
are exact copies of the
European patent application
described on the following
page, as originally filed.

Les documents fixés à
cette attestation sont
conformes à la version
initialement déposée de
la demande de brevet
européen spécifiée à la
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

99202348.1

Der Präsident des Europäischen Patentamts:
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

DEN HAAG, DEN
THE HAGUE,
LA HAYE, LE

19/07/00



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

63
62

Blatt 2 der Bescheinigung
Sheet 2 of the certificate
Page 2 de l'attestation

Anmeldung Nr.:
Application no.:
Demande n°: 99202348.1

Anmeldetag:
Date of filing: 16/07/99
Date de dépôt:

Anmelder:
Applicant(s):
Demandeur(s):
Akzo Nobel N.V.
6824 BM Arnhem
NETHERLANDS

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:
Orally active 7-substituted 19-nor steroidal androgens

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:
State:
Pays:

Tag:
Date:
Date:

Aktenzeichen:
File no.
Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:
International Patent classification:
Classification internationale des brevets:

C07J1/00, A61K31/565

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:
Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

See for original title of the application
page 1 of the description

16. 07. 1999

63

ORALLY ACTIVE ANDROGENS

(65)

The invention is in the field of orally active androgenic hormones, more specifically Δ^{14} derivatives of 19-nortestosterone.

Testosterone derivatives are known. As a medicine testosterone itself, the natural male hormone, has many known drawbacks as far as methods of administration are concerned. It has a short-lasting activity, is insoluble in the usual pharmaceutically acceptable media, and is not very potent. The more potent dihydrotestosterone (5α -reduced form of testosterone) is considered a health-risk, notably for the prostate.

A more potent androgen is 7α -methyl-19-nortestosterone (MENT) disclosed in FR 4,521 M and US 5,342,834. An important drawback of MENT, however, is its unfavourable kinetics which limits its use as an orally active androgen.

In the field of pharmaceutical preparations in general it is a common desire for a medicinal agent to be orally active. Oral dosage forms, e.g. solid dosage forms such as tablets and capsules, are among the most widely accepted forms of administration. In the field of androgens, a particular desire exists for the oral administration in connection with a utility such as male contraception. Since in the area of female contraception the word "pill" has almost become a synonym for reliable birth-control, it is evident that also in the case of male contraception oral activity is desired, so as to enable providing a male "pill."

An androgen having a special position in the field, is the so-called "Segaloff steroid" which is a 19-nortestosterone derivative having, as in MENT, a 7α -methyl group, and which has a double bond between carbon atoms 14 and 15 (Δ^{14}). This special position is due to the fact that it has long been recognized as the most potent oral androgen known. See, int.al. Avery *et al*, *Steroids*, 55, 59 (1990). The compound, together with its 7α -H analogue, is also known from GB 1,341,601.

Despite having a special position in the field, the "Segaloff steroid" has not found practical use, which may be due to several drawbacks it has for clinical utility.

Several, mostly very old publications can be mentioned which form the further background-art relating to groups of steroid compounds which include 19-nortestosterone derivatives. None of these references teaches orally active androgens.

5

Thus, in FR 1,432,561, published in 1966, 19-nortestosterones like MENT having an alkyl substituent at C-7 are employed as a starting material for hormonal agents having a double bond between carbon atoms 5 and 6. Alkyl groups other than methyl are not disclosed.

- 10 BE 861 224 concerns all possible esters of a wide variety of 17-hydroxysteroids. The disclosure, which dates from 1976, specifically teaches that certain esters are desired for prolonged activity of the steroids. Among the large group of steroids disclosed are oestrogens, anti-oestrogens, androgens and anabolics. A great many possible substituents at various positions is given, among which are methyl and ethyl at C-7.

15

Chemical Abstracts 110: 95601y (1989) refers to a 17-hydroxy acetate of 7-allyl-19-nortestosterone as an intermediate in the synthesis of 7-allyloestradiol.

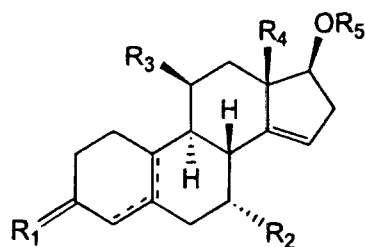
- EP 159 739 teaches immunomodulating agents of the oestrane series, including particularly
20 Δ^4 - and $\Delta^{5(10)}$ -oestrene derivatives having an alkyl substituent in position 6 or 7. Said alkyl substituent typically is methyl.

- DE 20 43 404 concerns 7β -steroids which have anti-hormonal activities. The alkyl substituent mostly is methyl, but ethyl and propyl are disclosed as well. In the synthesis of
25 7β -ethyl-19-nortestosterone, which is a compound according to the teaching of DE 20 43 404, the 7α -isomer is formed as well. It is not taught to use this isomer for anything, and the teaching of this document does not distinguish the ethyl or propyl substituents from the methyl moiety.

- 30 It is an object of the invention to provide orally active androgens which are in improvement over the above Segaloff steroid in terms of clinical utility. Under the term "clinical utility" several aspects can be recognised which may lead to difficulties when a compound is actually

administered to humans as a drug. *E.g.*, with 19-nortestosterones metabolic stability is an issue. Thus it is known from GB 1,341,601 that these compounds are prone to metabolic inactivation by hepatic 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase. The classic solution to this problem, the introduction of an alkyl group in the 17 α position is believed to be responsible for unsatisfactory results in that the androgenic and anabolic activity of the resulting compounds is limited, and moreover that hepatotoxicity occurs as a serious side-effect. The invention seeks to provide a better solution than known to cope with the challenging situation that, on the one hand, rapid metabolism in the liver is undesired while, on the other hand, a not rapidly metabolised compound may be hepatotoxic.

According to the invention, compounds are provided satisfying the general formula I given below.



Formula I

wherein

R₁ is O, (H,H), (H,OR), NOR, with R being hydrogen, (C₁₋₆) alkyl, or (C₁₋₆) acyl;

R₂ is selected from the group consisting of (C₂₋₄) alkyl, (C₂₋₄) alkenyl, or (C₂₋₄) alkynyl, each optionally substituted by halogen; or

R₂ is cyclopropyl, or cyclopropenyl, each optionally substituted by (C₁₋₂) alkyl, or halogen;

R₃ is hydrogen, (C₁₋₂) alkyl, or ethenyl;

R₄ is (C₁₋₂) alkyl;

R₅ is hydrogen, or (C₁₋₁₅) acyl;

and the dotted lines indicate optional bonds.

The term (C₁₋₆) alkyl as used in the definition of formula I means a branched or unbranched alkyl group having 1-6 carbon atoms, like methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertiary butyl, pentyl, and hexyl. Likewise, the term (C₂₋₄) alkyl means a branched or

unbranched alkyl group having 2-4 carbon atoms and the term (C₁₋₂) alkyl means an alkyl group having 1-2 carbon atoms.

The term (C₂₋₄) alkenyl means a branched or unbranched alkenyl group having at least one double bond and 2-4 carbon atoms. Preferred alkenyl groups have 2-3 carbon atoms, such as vinyl and propenyl.

The term (C₂₋₄) alkynyl means a branched or unbranched alkynyl group having at least one triple bond and 2-4 carbon atoms. Preferred alkynyl groups have 2-3 carbon atoms, such as ethynyl and propynyl.

The term (C₁₋₆) acyl means an acyl group derived from a carboxylic acid having from 1-6 carbon atoms, like formyl, acetyl, propanoyl, butyryl, 2-methylpropanoyl, pentanoyl, pivaloyl, and hexanoyl. Likewise, the term (C₁₋₁₅) acyl means an acyl group derived from a carboxylic acid having from 1-15 carbon atoms. Also included within the definition of (C₁₋₆) acyl or (C₁₋₁₅) acyl are acyl groups derived from dicarboxylic acids, like hemi-maloyl, hemi-succinoyl, hemi-glutaroyl, and so on. Preferred is hemi-succinoyl.

The term halogen means fluorine, chlorine, bromine, or iodine. When halogen is a substituent at an alkyl group, Cl and F are preferred, F being most preferred.

It is understood that the 7 α -substituted Δ^{14} -nandrolone derivatives of the invention have the natural configurations 5 α , 8 β , 9 α , 10 β , 13 β , and 17 β .

The 7 α -substituted Δ^{14} -nandrolone derivatives of this invention have the natural configurations 5 α , 8 β , 9 α , 10 β , 13 β and 17 β , and possess also one or more additional chiral carbon atoms. The compounds may therefore be obtained as a pure diastereomer, or as a mixture of diastereomers. Methods for obtaining the pure diastereomers are well known in the art, *e.g.* crystallization or chromatography.

The compounds of the invention, which are distinguished from the aforementioned known "Segaloff steroid" by the length of the 7α substituent, surprisingly are an improvement over said known steroid and have unexpected advantages for clinical utility.

5 Preferred compounds of the invention have R_2 selected from the group consisting of ethyl, ethenyl, ethynyl, propyl, 1-propenyl, 1-propynyl, 1,2-propadienyl, and cyclopropyl.

Even more preferred are compounds in which R_1 is oxo, R_3 is hydrogen, R_4 is methyl, and the dotted lines indicate a Δ^4 double bond.

10 Most preferred are those compounds in which R_2 is C_2 , with the highest preference being ethyl or ethenyl.

The invention also pertains to the compounds described hereinbefore as a medicine. The 7α -substituted Δ^{14} -nandrolones of the present invention being potent androgens, they can be used in, *int.al.*, male contraception and male or female hormone replacement therapy. Thus the

15 invention also pertains to a method of treatment of androgen insufficiency, by administering to a human male or female an effective amount of any of the above compounds. The invention also is in the use of any of the above compounds for the preparation of a medicine for treating androgen insufficiency. In the context of the invention, the term "androgen insufficiency" is to be understood to pertain to all kinds of diseases, disorders, and symptoms

20 in which a male or a female suffers from too low a testosterone level, such as in hypogonadal men. In particular, the androgen insufficiency to be treated by the compound of the invention is the reduction of the testosterone level which a human male incurs as a result of age (the compound of the invention is then used for male hormone replacement therapy), or when he is subject to male contraception. In the context of male contraception, the compound of the invention especially serves to neutralise the effect of regimens of male hormone

25 contraception in which a sterilitant such as a progestagen or LHRH (luteinizing hormone releasing hormone) is administered regularly, *e.g.* daily, or it is used as the sole male contraceptive substance.

30 The androgens can be administered principally via any suitable route available to the skilled person. As indicated above, oral administration is preferred, most preferably in the form of a solid dosage unit such as a tablet or a capsule. The invention also relates to pharmaceutical

formulations comprising a compound as described hereinbefore and a pharmaceutically acceptable carrier. Thus the carrier may be in a solid form or liquid form, and the formulation may be an oral dosage unit such as a tablet or an oral solution, e.g. in a capsule. Methods and compositions for making such dosage units are well-known to those skilled in the art. For example, conventional techniques for making tablets and pills, containing active ingredients, are described in the standard reference, Gennaro *et al*, Remington's Pharmaceutical Sciences, (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, see especially Part 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture). The compound can also be administered via an implant, a patch, or any other suitable device for the sustained release of an androgen composition.

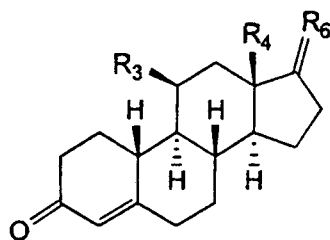
The dose of and regimen of administration of the compounds of the invention, or a pharmaceutical composition thereof, to be administered will obviously depend on the therapeutic effect to be achieved and will vary with the route of administration, and the age and condition of the individual subject to whom the medicament is to be administered, and/or or the particular contraceptive or HRT regimen in which it is used. Typical dosage amounts are 0.001-5 mg per kg body weight.

The compounds of the invention may be produced by various methods known in the art of organic chemistry in general, and especially in the art of the chemistry of steroids (see, for example: Fried, J. *et al*, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, Volumes I and II, Van Nostrand Reinhold Company, New York, 1972).

Essential is the introduction of a saturated or unsaturated 7α -substituent (optionally substituted by halogen) onto the steroid nucleus, and the introduction of a Δ^{14} double bond.

A convenient starting material for the preparation of compounds of formula I wherein R_1 is oxo, R_2 , R_3 and R_4 have the previously given meaning, R_5 is hydrogen, and the dotted lines indicate a Δ^4 double bond, is for instance a gon-4-en-3-one derivative of general formula II, wherein R_3 and R_4 have the previously given meaning, and R_6 is oxo, (17α -H, 17β -OR₇), or (17α -C $\equiv$ CH, 17β -OR₇), in which R_7 is a hydroxy protecting group, such as an acyl group, like an acetyl group, a benzoyl group or a pivaloyl group, an alkoxyalkyl group, like an ethoxyethyl group or a tetrahydropyranyl (THP) group, or a silyl group, such as a

trimethylsilyl group or a *t*-butyldimethylsilyl group, whose synthesis is known in literature, or which can be prepared using standard methods.



Formula II

A possible synthesis route is as follows. A gon-4-en-3-one derivative of formula II can be converted to the the corresponding gona-4,6-dien-3-one derivative by using standard methods, *e.g.* by conversion to the 3-acyloxy- or 3-alkoxygona-3,5-diene derivative followed by reaction with 2,3,5,6-tetrachloro-1,4-benzoquinone [Solyom, S. *et al*, Steroids 35, 361 (1980)]. Then, the 7 α -substituent, or a precursor thereof, is introduced by conjugate addition (1,6-addition). For this reaction several methodologies are known in the art, among others:

1) - Conjugate addition of organocopper reagents [for conjugate additions of organocopper reagents, see Lipshutz, B.H. *et al* in Org. Reactions 41, p. 135, Wiley, New York, 1992].

2) - Transition metal-mediated (TiCl₄, AlCl₃, ZrCl₄, etc.) reaction of an organosilicon compound [formal 1,6-addition; see *e.g.* Nickisch, K. *et al*, Tetrahedron Lett. 29, 1533 (1988)].

3) - Base-catalyzed conjugate addition of a dialkyl malonate, 2,2-dimethyl-1,3-dioxane-4,6-dione, or an alkyl cyanoacetate [see *e.g.* Cruz, R. *et al*, Austr. J. Chem. 35, 451 (1982)].

4) - Conjugate addition of a suitable cyanide (MC $\equiv$ N, M is Li, Na, K, AlR₂, SiR₃ etc.).

In general, these methods result in the predominant or exclusive formation of the 7 α -isomer.

The 7 α -substituted gon-4-en-3-one thus obtained can be aromatized to the 3-hydroxygona-1,3,5(10)-triene [Yuan, S.-S. *et al*, Steroids 39, 279 (1982)] which then can be methylated to the 3-methoxy derivative. Conversion to a 3-methoxygona-1,3,5(10)-triene can also be achieved directly [Brito, M. *et al*, Synth. Commun. 26, 623 (1996)]. When R₆ is (17 α -H, 17 β -OR₇), the 17-hydroxy group is deprotected and oxidized to produce a 3-methoxygona-1,3,5(10)-trien-17-one derivative. The oxidation can be carried out by using methods known in the art, *e.g.* by the use of an Oppenauer oxidation, a Swern oxidation, a Moffatt oxidation,

a Dess-Martin oxidation, or by the use of chromium(VI) reagents like Jones reagent, pyridinium dichromate, pyridinium chlorochromate and similar reagents known in the art, 4-methylmorpholine *N*-oxide/tetrapropylammonium perruthenate, and others [Hudlicky, M., *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph 186, Washington, DC, 1990]. When R_6 is (17 α -C $\equiv$ CH, 17 β -OR₇), the 17-hydroxy group is again deprotected and the 17 α -ethynyl-17 β -hydroxy derivative is converted to the 17-ketone *e.g.* by reaction with silver carbonate on celite [Rao, P.N. *et al*, *Steroids* 59, 621 (1994)] or other methods known in the art. In both cases, conversion to the 17-ketone can also be accomplished prior to aromatization.

The 7 α -substituted 3-methoxygona-1,3,5(10)-trien-17-one derivative thus obtained can be converted to the corresponding cyclic 1,2-ethanediyl acetal which can then be brominated to afford a (16 α)-16-bromo-3-methoxygona-1,3,5(10)-trien-17-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal derivative. Bromination can be accomplished using pyridinium tribromide, phenyltrimethylammonium tribromide or other brominating agents known in the art [Rasmusson, G.H. *et al*, *Steroids* 22, 107 (1973)]. The 16 α -bromo compound is dehydrobrominated by reaction with a base, *e.g.* potassium *tert*-butoxide in xylene or dimethyl sulfoxide, to give the Δ^{15} compound [Johnson, W.S. *et al*, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 2005 (1957); Poirier, D. *et al*, *Tetrahedron* 47, 7751 (1991)]. Mild hydrolysis of the ethylene ketal, for instance by treatment with *p*-toluenesulfonic acid in a mixture of acetone and water [Johnson, *supra*], results in a 3-methoxygona-1,3,5(10),15-tetraen-17-one derivative which is then converted to a 3-methoxygona-1,3,5(10),14,16-pentaen-17-ol acetate by acid-catalyzed reaction with acetic anhydride, isopropenyl acetate or other acetylating agents [Rasmusson, *supra*; Bull, J.R. *et al*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 241 (1990)]. The acetate is treated with sodium borohydride or other reducing agents [Rasmusson, *supra*] to result in the formation of a (17 β)-3-methoxygona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol derivative.

The 3-methoxygona-1,3,5(10)-trien-17-one derivative can also be brominated directly, for instance by reaction with copper(II) bromide in benzene/methanol [Segaloff, A. *et al*, *Steroids* 22, 99 (1973)]. The 3-methoxygona-1,3,5(10)-trien-17-one derivative can also be converted to the enol acetate and then treated with bromine [Johnson, *supra*], or to the enol silyl ether followed by reaction with *e.g.* *N*-bromosuccinimide [Heathcock, C.H. *et al*, *J. Amer. Chem. Soc.* 104, 6081 (1982)]. Dehydrobromination of the 16 α -bromoketone, *e.g.* by reaction with LiBr/Li₂CO₃/DMF [Bull, *supra*], usually results in a mixture of (14 β)-3-methoxygona-1,3,5(10),15-tetraen-17-one and 3-methoxygona-1,3,5(10),14-tetraen-17-one

derivatives. They can be separated whereafter the latter is reduced to the corresponding (17 β)-3-methoxygona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol derivative by use of sodium borohydride or lithium aluminium hydride or other reducing agents known in the art, or the mixture is converted to the 3-methoxygona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol derivative via the dienol acetate as described above. Alternatively, the 16 α -bromoketone can be converted to the ethylene ketal prior to dehydrobromination [Johnson].

Additional methods to introduce a Δ^{15} double bond include: conversion of a 3-methoxygona-1,3,5(10)-trien-17-one derivative to the enol acetate and reaction with a palladium(II) salt [Takahashi, T. *et al*, Tetrahedron 41, 5747 (1985)], or reaction of the enolate with methyl 2-pyridinesulfinate [Dionne, P. *et al*, Steroids 62, 674 (1997)].

Birch reduction of the 7 α -substituted (17 β)-3-methoxygona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol derivative thus obtained [Caine, D. in Org. Reactions 23, p. 1, Wiley, New York, 1976] and hydrolysis of the resulting (17 β)-3-methoxygona-2,5(10),14-trien-17-ol derivative then provides a 7 α -substituted (17 β)-17-hydroxygona-4,14-dien-3-one derivative of the invention.

If necessary (see below), the (17 β)-3-methoxygona-2,5(10),14-trien-17-ol derivative might be converted to a more stable system, *e.g.* a (17 β)-3,3-dimethoxygona-5(10),14-dien-17-ol derivative, prior to hydrolysis to the (17 β)-17-hydroxygona-4,14-dien-3-one derivative.

In cases where the 7 α -substituent is constructed from a precursor thereof (*i.e.* an unsaturated 7 α -substituent, a malonic ester fragment, or a cyano group, see above), this operation, which can be accomplished using standard methods, often must take place simultaneously with the introduction of the Δ^{14} double bond. The precise sequence of reaction steps needed for construction of the 7 α -substituent and for the introduction of the Δ^{14} double bond, including the Birch reduction and the conversion of the resulting gona-2,5(10)-diene to the 7 α -substituted (17 β)-17-hydroxygona-4,14-dien-3-one derivative of the invention is dictated by methods common in synthetic strategy (see Example 2 and 6).

Compounds of the invention in which R₁ is (H,H), (H,OR), NOR, with R being hydrogen, (C₁₋₆) alkyl, (C₁₋₆) acyl, are obtained, by using methods known in the art, from compounds of formula I in which R₁ is oxo.

Compounds of the invention in which R₅ is (C₁₋₁₅) acyl are obtained, by using methods known in the art, from compounds of formula I in which R₅ is hydrogen.

8

10

Compounds of the invention in which the dotted lines indicate a $\Delta^{5(10)}$ double bond are produced from the $\Delta^{2,5(10)}$ dienes obtained after the Birch reduction. Alternatively, they can be prepared from Δ^4 derivatives by isomerization. 5α -Reduced compounds of the invention are produced from Δ^4 derivatives.

5

The invention will be further explained hereinafter with reference to the following Examples.

Example 1

(7 α ,17 β)-7-Ethyl-17-hydroxyestra-4,14-dien-3-one (a) and (7 α ,17 β)-7-ethyl-17-
10 hydroxyestra-5(10),14-dien-3-one (b).

- i) - Chlorotrimethylsilane (19 ml) was added in 5 min. to a suspension of (17 α)-17-hydroxy-19-norpregna-4,6-dien-20-yn-3-one [Syntex S.A., GB 935116 (1958); 18.0 g] in a mixture of dichloromethane (300 ml) and pyridine (25 ml), cooled to 0 °C. After 2 h stirring at 0 °C the
15 reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate. The product was extracted into dichloromethane; the combined organic phases were washed with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure, to afford (17 α)-17-[(trimethylsilyl)oxy]-19-norpregna-4,6-dien-20-yn-3-one (22.3 g). The product was used in the following step without further purification.
- 20 ii) - A mixture of lithium (5.0 g) and dry diethyl ether (200 ml) was cooled to -30 °C. Bromoethane (26.9 ml) was added dropwise whereafter the resulting solution of ethyllithium was transferred to a suspension of copper(I) iodide (30.6 g) in dry tetrahydrofuran (140 ml), cooled to -30 °C. The resulting cuprate solution was stirred for 45 min. at that temperature and a solution of the product obtained in the previous step (20.0 g) in dry tetrahydrofuran
25 (160 ml) was added dropwise. After 45 min. stirring at -25 °C, chlorotrimethylsilane (20 ml) was added and stirring was continued for another 30 min. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of ammonium chloride and the product was extracted into ethyl acetate. The combined organic phases were washed with a saturated aqueous solution of ammonium chloride and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced
30 pressure, to give (7 α ,17 α)-7-ethyl-3,17-bis[(trimethylsilyl)oxy]-19-norpregna-3,5-dien-20-yne (29.5 g). The product was used in the following step without further purification.

iii) - A solution of the product obtained in the previous step (29.5 g) in acetone (400 ml) was treated with hydrochloric acid (2.3 M, 20 ml). After 1.5 h stirring at room temperature, the reaction mixture was neutralized with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate. The acetone was removed under reduced pressure and the product was extracted into ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure, to give (7 α ,17 α)-7-ethyl-17-hydroxy-19-norpregn-4-en-20-yn-3-one (19.5 g). The product was used in the following step without further purification.

iv) - Hydrochloric acid (6 M, 240 ml) was added dropwise to a suspension of dicalite (240 g) in methanol (1200 ml). After 20 min. stirring at room temperature the dicalite was collected by filtration and washed with water until neutral. Then, it was suspended in water (960 ml). With vigorous stirring, copper(II) nitrate trihydrate (145 g) was added, followed by careful addition of a solution of sodium carbonate (72.2 g) in water (360 ml). After 30 min. stirring, the product was collected by filtration and washed with water until neutral. The product was dried at 80 °C under reduced pressure, to give copper(II) carbonate on dicalite (310 g). A mixture of the product obtained in the under iii (19.5 g) and copper(II) carbonate on dicalite (70 g) in toluene (330 ml) was heated at reflux temperature for 9 h under removal of water by use of a Dean-Stark trap. The reaction mixture was filtered, the residue thoroughly washed with ethyl acetate, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Column chromatography gave (7 α)-7-ethylestr-4-ene-3,17-dione (9.14 g).

v) - A solution of the product obtained in the previous step (9.14 g), copper(II) bromide (13.6 g), and lithium bromide (2.64 g) in acetonitrile (285 ml) was stirred at room temperature for 4 h. The reaction mixture was poured into water and the product extracted into ethyl acetate. The combined organic phases were washed with a saturated aqueous solution of ammonium chloride and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Column chromatography afforded (7 α)-7-ethyl-3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one (6.54 g).

vi) - A mixture of the product obtained in the previous step (6.54 g), dry potassium carbonate (18.6 g), iodomethane (5.6 ml), and dry dimethylformamide (22 ml) was stirred at room temperature for 3.5 h. The reaction mixture was poured into water and the product extracted into ethyl acetate. The combined organic phases were washed with water, a saturated aqueous solution of ammonium chloride and brine, dried over sodium sulfate and

9
concentrated under reduced pressure, to give (7 α)-7-ethyl-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one (6.77 g). The product was used in the following step without further purification.

vii) - A solution of diisopropylamine (6.15 ml) in dry tetrahydrofuran (70 ml) was cooled to -30 °C. *n*-BuLi (1.6 M solution in hexanes, 27.5 ml) was added dropwise and stirring was continued for 30 min. The reaction mixture was cooled to -50 °C and a solution of the product obtained in the previous step (6.95 g) in dry tetrahydrofuran (100 ml) was added dropwise. Stirring was continued for 1 h. After cooling to -60 °C, chlorotrimethylsilane (11.1 ml) was added. The mixture was stirred for 20 min. and then treated with a solution of phenyltrimethylammonium tribromide (10.0 g) in dry pyridine (31 ml). After 1 h stirring at -60 °C, the mixture was poured into water and the product was extracted into ethyl acetate. The combined organic phases were washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Column chromatography afforded (7 α ,16 α)-16-bromo-7-ethyl-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one (8.75 g).

viii) - A mixture of the product obtained in the previous step (8.75 g), lithium bromide (12.7 g) and lithium carbonate (10.9 g) in dry dimethylformamide (77 ml) was heated under reflux for 3.25 h. After cooling, the reaction mixture was poured into water and the product was extracted into ethyl acetate. The combined organic phases were washed with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Column chromatography afforded (7 α)-7-ethyl-3-methoxyestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-one (4.31 g) and (7 α ,14 β)-7-ethyl-3-methoxyestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one (1.0 g).

ix) - A solution of sodium borohydride (0.21 g) and sodium hydroxide (0.44 g) in methanol (50 ml) was added dropwise to a solution of (7 α)-7-ethyl-3-methoxyestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-one (4.31 g) in dichloromethane (12 ml) and methanol (20 ml), cooled to 0 °C.

The reaction mixture was stirred for 1.5 h, quenched with acetone (4 ml), and then poured into a saturated aqueous solution of ammonium chloride. The product was extracted into ethyl acetate; the combined organic phases were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure, to give (7 α ,17 β)-7-ethyl-3-methoxyestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (4.28 g). The product was used in the following step without further purification.

x) - The alcohol obtained in the previous step (1.5 g) in dry tetrahydrofuran (24 ml) was added to a refluxing solution of lithium (2.12 g) in liquid ammonia (98 ml). After 4.5 h

stirring at -35 °C, 2-propanol was added in 30 min. and the ammonia was allowed to evaporate. Water was added and the product was extracted into ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure, to give (7 α ,17 β)-7-ethyl-3-methoxyestra-2,5(10),14-trien-17-ol (1.65 g).

5 The product was used in the following step without further purification.

xi) - A mixture of silica (5.2 g), a saturated aqueous solution of oxalic acid (0.52 ml) and dichloromethane (14 ml) was stirred at room temperature for 10 min. A solution of the product obtained in the previous step (1.6 g) in dichloromethane (5 ml) was added and stirring was continued for 1.5 h. Solid sodium hydrogencarbonate was added and stirring was continued for 10 min. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Column chromatography of the crude product afforded (7 α ,17 β)-7-ethyl-17-hydroxyestra-5(10),14-dien-3-one (1.03 g).

10 xii) - Following a procedure analogous to that described under iii, the product obtained in the previous step (0.45 g) was converted to (7 α ,17 β)-7-ethyl-17-hydroxyestra-4,14-dien-3-one (0.24 g), m.p. 102-105 °C.

Example 2

(7 α ,17 β)-7-(2-Chloroethyl)-17-hydroxyestra-4,14-dien-3-one.

20 i) - A mixture of (17 α)-17-[(trimethylsilyl)oxy]-19-norpregna-4,6-dien-20-yn-3-one (Example 1, step i; 60.7 g), diethyl malonate (126 ml), sodium methoxide (9.0 g), and dry ethanol (165 ml) was stirred at room temperature for 24 h. Part of the ethanol was removed (80 ml) and stirring was continued for another 24 h. Again part of the ethanol was removed (25 ml) and the reaction mixture was stirred for an additional 24 h. The mixture was poured into a saturated aqueous solution of ammonium chloride and the product was extracted into ethyl acetate. The combined organic phases were concentrated under reduced pressure and dissolved in acetone (400 ml). Hydrochloric acid was added (6 M, 20 ml) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. A saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate was added and the acetone was removed. The product was extracted into ethyl acetate; the combined organic phases were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated. Column chromatography afforded diethyl 2-[(7 α ,17 α)-17-hydroxy-3-oxo-19-norpregn-4-en-20-yn-7-yl]propanedioate (33.8 g).

- 10
- ii) - A mixture of the product obtained in the previous step (25.0 g), trimethyl orthoformate (19 ml), copper(II) bromide (15.5 g), and methanol (425 ml) was heated under reflux for 50 min. After cooling, the reaction mixture was filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the residue dissolved in ethyl acetate. The ethyl acetate solution was washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Column chromatography afforded diethyl 2-[(7 α ,17 α)-17-hydroxy-3-methoxy-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-7-yl]propanedioate (16.4 g).
- 10 iii) - A mixture of the product obtained in the previous step (13.8 g), lithium chloride (71.8 g), water (66.2 ml), and dimethylformamide (552 ml) was heated under reflux overnight. After cooling, the reaction mixture was poured into water and the product extracted into ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Column chromatography afforded ethyl (7 α ,17 α)-17-hydroxy-3-methoxy-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-7-acetate (10.8 g).
- 15 iv) - A solution of the product obtained in the previous step (4.8 g) in dry tetrahydrofuran (42 ml) was added dropwise to a suspension of lithium aluminium hydride (0.91 g) in dry tetrahydrofuran (36 ml), cooled to -15 °C. After 15 min. stirring while maintaining the temperature below -5 °C, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of sodium sulfate ($T \leq 0$ °C). Ethyl acetate was added, and the mixture was filtered over dicalite. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give (7 α ,17 α)-7-(2-hydroxyethyl)-3-methoxy-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-yn-17-ol (4.2 g). The product was used in the following step without further purification.
- 20 v) - A mixture of the product obtained in the previous step (4.38 g) and copper(II) carbonate on dicalite (Example 1, step iv; 13.8 g) in toluene (66 ml) was heated at reflux temperature for 3.5 h under removal of water by use of a Dean-Stark trap. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure, to give (7 α)-7-(2-hydroxyethyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one (3.6 g). The product was used in the following step without further purification.
- 25 vi) - A solution of the product obtained in the previous step (3.39 g) in a mixture of pyridine (26 ml) and acetic anhydride (3.2 ml) was stirred at room temperature for 1.5 h. Water was added and stirring was continued for another 1 h. The product was extracted into ethyl acetate; the combined organic phases were washed with water and brine, dried over sodium
- 30

sulfate, and concentrated under reduced pressure, to give (7 α)-7-[2-(acetyloxy)ethyl]-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one (3.87 g). The product was used in the following step without further purification.

vii) - *p*-Toluenesulfonic acid (0.155 g) was added to a solution of the product obtained in the previous step (3.87 g) in a mixture of ethylene glycol (5.0 ml) and triethyl orthoformate (9.1 ml). The reaction mixture was stirred at room temperature for 50 min. Water was added and stirring was continued for 1 h. The product was extracted into ethyl acetate; the combined organic phases were washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate and brine, dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure, to give (7 α)-7-[2-(acetyloxy)ethyl]-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (4.27 g). The product was used in the following step without further purification.

viii) - Following a procedure analogous to that described under iv, the product obtained in the previous step (4.27 g) was converted to (7 α)-7-(2-hydroxyethyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (3.48 g).

ix) - Phenyltrimethylammonium tribromide (1.63 g) was added to a solution of the product obtained in the previous step (2.01 g) in dry tetrahydrofuran (11 ml). The reaction mixture was stirred for 10 min., and then treated with an additional portion of phenyltrimethylammonium tribromide (0.54 g). After 30 min. stirring the mixture was poured into an aqueous solution of sodium thiosulfate (10 %) and the product was extracted into ethyl acetate. The combined organic phases were washed with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Column chromatography afforded (7 α ,16 α)-16-bromo-7-(2-hydroxyethyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (2.54 g).

x) - Pyridinium *p*-toluenesulfonate (0.28 g) was added to a solution of the product obtained in the previous step (2.54 g) in a mixture of dry dichloromethane (17 ml) and ethyl vinyl ether (5.6 ml). After stirring the reaction mixture for 40 min. at room temperature, triethylamine (0.1 ml) was added and the mixture poured into water. The product was extracted into ethyl acetate; the combined organic phases were washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate and brine, dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure, to give (7 α ,16 α)-16-bromo-7-[2-[(1-ethoxyethyl)oxy]ethyl]-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (2.93 g). The product was used in the following step without further purification.

//

xi) - A solution of the product obtained in the previous step (2.93 g) in dry dimethyl sulfoxide (9 ml) was treated with potassium *tert*-butoxide (1.25 g) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h. Additional amounts of dimethyl sulfoxide (5 ml) and potassium *tert*-butoxide (1.25 g) were added and the reaction mixture was stirred for another 5 1 h. Again additional amounts of dimethyl sulfoxide (5 ml) and potassium *tert*-butoxide (1.25 g) were added and stirring was continued for another 2 h. The mixture was poured into a saturated aqueous solution of ammonium chloride and the product was extracted into ethyl acetate. The combined organic phases were washed with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Column chromatography provided (7 α)-7-10 [2-[(1-ethoxyethyl)oxy]ethyl]-3-methoxyestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (1.63 g).

xii) - A solution of the product obtained in the previous step (1.63 g) in a mixture of acetone (21.2 ml) and water (1.8 ml) was treated with *p*-toluenesulfonic acid (0.062 g) and the reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. Another portion of *p*-15 toluenesulfonic acid (0.062 g) was added and stirring was continued for 3.5 h. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate and the product was extracted into ethyl acetate. The combined organic phases were washed with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure, to give (7 α)-7-(2-hydroxyethyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one (1.29 g). The product 20 was used in the following step without further purification.

xiii) - A solution of the ketone obtained in the previous step (1.25 g) and pyridinium *p*-toluenesulfonate (0.38 g) in isopropenyl acetate (38 ml) was heated under reflux for 2 h. After cooling, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate. The product was extracted into ethyl acetate; the combined organic 25 phases were washed with water and brine, dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure, to give (7 α)-7-[2-(acetyloxy)ethyl]-3-methoxyestra-1,3,5(10),14,16-pentaen-17-ol acetate (1.56 g). The product was used in the following step without further purification.

xiv) - Sodium borohydride (1.24 g) was added to a solution of the compound obtained in the previous step (1.56 g) in a mixture of tetrahydrofuran (22.8 ml), ethanol (22.8 ml), water (3.8 30 ml), and pyridine (0.10 ml), cooled to -10 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1 h and then at room temperature for 2 h. Excess sodium borohydride was destroyed by careful

addition of aqueous acetic acid (10 %, $T \leq 0\text{ }^{\circ}\text{C}$). The product was extracted into ethyl acetate. The combined organic phases were washed with water, a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate and brine, dried over sodium sulfate and concentrated, to afford (7 α ,17 β)-7-[2-(acetyloxy)ethyl]-3-methoxyestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (1.36 g).

5 The product was used in the following step without further purification.

xv) - A solution of the alcohol obtained in the previous step (1.36 g) and imidazole (1.26 g) in dry dichloromethane (7.4 ml) was treated with *t*-butyldimethylsilyl chloride (0.83 g). After 4.5 h stirring at room temperature the reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate. The product was extracted into ethyl acetate; the
10 combined organic phases were washed with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure, to give (7 α ,17 β)-7-[2-(acetyloxy)ethyl]-17-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-3-methoxyestra-1,3,5(10),14-tetraene (1.80 g). The product was used in the next step without further purification.

xvi) - Following a procedure analogous to that described under iv, the product obtained in the
15 previous step (1.80 g) was converted to (7 α ,17 β)-17-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-7-(2-hydroxyethyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10),14-tetraene (0.71 g).

xvii) - A solution of the product obtained in the previous step (0.485 g) in dry tetrahydrofuran (11 ml) was added to refluxing liquid ammonia (25 ml). Lithium granulate (0.231 g) was added and the reaction mixture was stirred for 2 h. Dry ethanol (2.2 ml) was
20 added and the ammonia was allowed to evaporate. Water was added and the product was extracted into ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure, to afford (7 α ,17 β)-17-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-7-(2-hydroxyethyl)-3-methoxyestra-2,5(10),14-triene (0.51 g). The product was used in the following step without further purification.

25 xviii) - Methanesulfonyl chloride (1.69 ml) was added to a solution of the product obtained in the previous step (0.51 g) in dry pyridine (20 ml). After 45 min. stirring at room temperature the reaction mixture was poured into water and stirring was continued for another 30 min. The product was extracted into ethyl acetate; the combined organic phases were washed with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced
30 pressure, to give (7 α ,17 β)-17-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-3-methoxy-7-[2-[(methanesulfonyl)oxy]ethyl]estra-2,5(10),14-triene (0.61 g). The product was used in the following step without further purification.

12

18

xix) - Following a procedure analogous to that described under iii of Example 1, the product obtained in the previous step (0.49 g) was converted to (7 α ,17 β)-17-hydroxy-7-[2-[(methylsulfonyl)oxy]ethyl]estra-4,14-dien-3-one (0.13 g).

xx) - A solution of the product obtained in the previous step (0.030 g) and lithium chloride (0.032 g) in dry dimethylformamide (0.5 ml) was stirred at room temperature for 2.5 h, then at 50 °C for 45 min., and finally, at 80 °C for 15 min. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate. The product was extracted into ethyl acetate; the combined organic phases were washed with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Column chromatography afforded

10 (7 α ,17 β)-7-(2-chloroethyl)-17-hydroxyestra-4,14-dien-3-one (0.014 g).

Example 3

(7 α ,17 β)-7-(2-Bromoethyl)-17-hydroxyestra-4,14-dien-3-one.

15 A solution of (7 α ,17 β)-17-hydroxy-7-[2-[(methylsulfonyl)oxy]ethyl]estra-4,14-dien-3-one (Example 2, step xix; 0.055 g) and lithium bromide (0.073 g) in dry dimethylformamide (2 ml) was stirred at 90 °C for 15 min. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate. The product was extracted into ethyl acetate; the combined organic phases were washed with water and brine, dried over sodium sulfate and

20 concentrated under reduced pressure, to afford (7 α ,17 β)-7-(2-bromoethyl)-17-hydroxyestra-4,14-dien-3-one (0.062 g).

Example 4

(7 α ,17 β)-7-Ethenyl-17-hydroxyestra-4,14-dien-3-one.

25 i) - A solution of (17 β)-17-(acetyloxy)estra-4,6-dien-3-one [Syntex, DE 1143199 (1963); 50.0 g], lithium thiophenoxide (1.0 M solution in tetrahydrofuran, 16 ml), copper(I) bromide-dimethyl sulfide complex (3.18 g) and lithium bromide (1.38 g) in dry tetrahydrofuran (167 ml) was cooled to -15 °C. Vinylmagnesium chloride (2 M solution in tetrahydrofuran, 159

30 ml) was added dropwise ($T \leq -15$ °C) and stirring was continued for 30 min. A saturated aqueous solution of ammonium chloride was added dropwise and stirring was continued for another 15 min. The reaction mixture was filtered over dicalite and the product was extracted

into ethyl acetate. The combined organic phases were concentrated under reduced pressure and the residue was dissolved into acetone (1000 ml). Hydrochloric acid (4 M, 100 ml) was added and the mixture was stirred for 30 min. at room temperature. A saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate was added and the acetone was removed under reduced pressure. The product was extracted into ethyl acetate; the combined organic phases were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure, to give a mixture of (7 α ,17 β)-17-(acetyloxy)-7-ethenylestr-4-en-3-one and (7 β ,17 β)-17-(acetyloxy)-7-ethenylestr-4-en-3-one (57.3 g, ratio 85:15). The product was used in the following step without further purification.

ii) - Potassium hydroxide (26.7 g) was added in portions to a solution of the product obtained in the previous step (57.3 g) in tetrahydrofuran (833 ml), methanol (738 ml), and water (238 ml). The reaction mixture was stirred for 45 min. at room temperature and then neutralized with concentrated hydrochloric acid (20 ml). The tetrahydrofuran and methanol were partially removed under reduced pressure and the product was extracted into ethyl acetate. The combined organic phases were washed with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Column chromatography afforded (7 α ,17 β)-7-ethenyl-17-hydroxyestr-4-en-3-one (36.7 g).

iii) - Following a procedure analogous to that described under ii of Example 2, the product described in the previous step (66.2 g) was converted to (7 α ,17 β)-7-ethenyl-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (42.9 g).

iv) - Tetrapropylammonium perruthenate (2.76 g) was added to a solution of the product obtained in the previous step (41.1 g) and 4-methylmorpholine *N*-oxide (46.2 g) in acetone (1080 ml). After 1 h stirring at room temperature the reaction mixture was filtered over dicalite and silica. The filtrate was concentrated under reduced pressure. Column chromatography afforded (7 α)-7-ethenyl-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one (38.1 g).

v) - Following a procedure analogous to that described under vii of Example 2, the product obtained in the previous step (36.1 g) was converted to (7 α)-7-ethenyl-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (41.4 g).

vi) - Following a procedure analogous to that described under ix of Example 2, the product obtained in the previous step (21.4 g) was converted to (7 α ,16 α)-16-bromo-7-ethenyl-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (34.9 g).

vii) - Following a procedure analogous to that described under xi of Example 2, the product obtained in the previous step (34.9 g) was converted to (7 α)-7-ethenyl-3-methoxyestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (17.5 g).

viii) - Following a procedure analogous to that described under xii of Example 2, the product described in the previous step (31.5 g) was converted to (7 α)-7-ethenyl-3-methoxyestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one (23.9 g).

ix) - A solution of the product obtained in the previous step (23.9 g) in dry toluene (970 ml) was treated with *p*-toluenesulfonic acid (13.5 g) and heated under reflux for 15 min. After cooling, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate and the product was extracted into ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Column chromatography afforded (7 α)-7-ethenyl-3-methoxyestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-one (14.9 g) and (7 α ,14 β)-7-ethenyl-3-methoxyestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one (7.32 g).

x) - Following a procedure analogous to that described under xiv of Example 2, (7 α)-7-ethenyl-3-methoxyestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-one (1.50 g) was converted to (7 α ,17 β)-7-ethenyl-3-methoxyestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (1.47 g).

xi) - A solution of the product obtained in the previous step (1.47 g) in dry tetrahydrofuran (26 ml) was added to refluxing liquid ammonia (105 ml). Lithium granulate (0.95 g) was added and the reaction mixture was stirred for 1.25 h. Dry *t*-butanol (9.2 ml) was added and the reaction mixture was stirred for an additional 30 min. Solid ammonium chloride was added and the ammonia was allowed to evaporate. Water was added and the product was extracted into ethyl acetate. The combined organic phases were washed with a saturated aqueous solution of ammonium chloride and brine, dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure, to afford (7 α ,17 β)-7-ethenyl-3-methoxyestra-2,5(10),14-trien-17-ol (1.48 g). The product was used in the following step without further purification.

xii) - Following a procedure analogous to that described under iii of Example 1, the product obtained in the previous step (1.48 g) was hydrolyzed to afford, after column chromatography and crystallization, (7 α ,17 β)-7-ethenyl-17-hydroxyestra-4,14-dien-3-one (0.419 g), m.p. 129-136 °C

Example 5

(7 α ,17 β)-17-Hydroxy-7-propylestra-4,14-dien-3-one.

- 5 (7 α ,17 β)-17-Hydroxy-7-propylestra-4,14-dien-3-one was prepared in a manner analogous to that described under Example 1. M.p. x °C.

Example 6

(7 α ,17 β)-7-(3-Fluoropropyl)-17-hydroxyestra-4,14-dien-3-one.

10

- i) - A mixture of lithium granulate (containing 0.5 % sodium; 5.60 g) in dry diethyl ether (250 ml) was cooled to -30 °C. 1-Bromo-3-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]propane (101.2 g) was added in 45 min. while maintaining the temperature below 0 °C. After addition of the bromide, the reaction mixture was stirred for an additional 45 min. at 20 °C. In a second flask, a suspension of copper(I) iodide (38.1 g) in dry tetrahydrofuran (200 ml) was cooled to -30 °C. The solution of organolithium compound was added in 5 min. (-20 ≤ T ≤ -10 °C), and stirring was continued for an additional 5 min. Then, a solution of (17 α)-17-[[trimethylsilyl]oxy]-19-norpregna-4,6-dien-20-yn-3-one (Example 1, step i; 51.6 g) in dry tetrahydrofuran (200 ml) was added in 5 min. and the reaction mixture was stirred at -20 °C for 1 h. The mixture was poured into a saturated aqueous solution of ammonium chloride and concentrated ammonia (9:1) and the product was extracted into ethyl acetate. The combined organic phases were washed with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate and brine, dried over sodium sulfate and concentrated. The residue was dissolved in acetone (500 ml). Hydrochloric acid (6 M, 25 ml) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. A saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate was added and the acetone was removed. The product was extracted into ethyl acetate; the combined organic phases were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated. Column chromatography afforded (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-(3-hydroxypropyl)-19-norpregn-4-en-20-yn-3-one (39.4 g).

25

30

- ii) - Following a procedure analogous to that described under vi of Example 2, the product obtained in the previous step (38.4 g) was converted to (7 α ,17 α)-17-hydroxy-7-[3-(acetyloxy)propyl]-19-norpregn-4-en-20-yn-3-one (40.5 g).

14

iii) - Following a procedure analogous to that described under iv of Example 1, the product obtained in the previous step (40.5 g) was converted to (7 α)-7-[3-(acetyloxy)propyl]estr-4-ene-3,17-dione (39.0 g).

iv) - A solution of the product obtained in the previous step (39.0 g), copper(II) bromide (54.0 g), lithium bromide (10.3 g), and acetonitrile (1166 ml) was heated under reflux for 3 h. The reaction mixture was poured into water and the product extracted into ethyl acetate. The combined organic phases were washed with a mixture of a saturated aqueous solution of ammonium chloride and concentrated ammonia (4:1), and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure, to produce (7 α)-7-[3-(acetyloxy)propyl]-3-hydroxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one (36.8 g). The product was used in the following step without further purification.

v) - Following a procedure analogous to that described under vi of Example 1, the product obtained in the previous step (36.8 g) was converted to (7 α)-7-[3-(acetyloxy)propyl]-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one (19.3 g).

vi) - Following a procedure analogous to that described under vii of Example 2, the product obtained in the previous step (19.3 g) was converted to (7 α)-7-[3-(acetyloxy)propyl]-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (21.8 g).

vii) - Following a procedure analogous to that described under iv of Example 2, the product obtained in the previous step (21.8 g) was converted to (7 α)-7-(3-hydroxypropyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (18.9 g).

viii) - A solution of the product obtained in the previous step (18.7 g) in dry dimethoxyethane (80 ml) was added dropwise to a solution of pyridinium tribromide (35.9 g) in a mixture of dry dimethoxyethane (80 ml) and ethylene glycol (28 ml) while avoiding the temperature to rise above room temperature. After 1 h stirring the mixture was poured into a solution of sodium thiosulfate (27.1 g) in water (159 ml) and the product was extracted into ethyl acetate. The combined organic phases were washed with water, a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure, to give (7 α ,16 α)-16-bromo-7-(3-hydroxypropyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (24.3 g). The product was used in the following step without further purification.

ix) - A solution of the bromide obtained in the previous step (24.3 g) in dry dimethyl sulfoxide (41 ml) was added dropwise to a solution of potassium *tert*-butoxide (14.9 g) in the

same solvent (41 ml) while avoiding the temperature to rise above 40 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h and then poured into a saturated aqueous solution of ammonium chloride. The product was extracted into ethyl acetate; the combined organic phases were washed with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Column chromatography provided (7 α)-7-(3-hydroxypropyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (13.1 g).

x) - Following a procedure analogous to that described under xii of Example 2, the product obtained in the previous step (5.46 g) was converted to (7 α)-7-(3-hydroxypropyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one (5.01 g).

xi) - Following a procedure analogous to that described under xiii, xiv, xv, and xvi, respectively, of Example 2, the product obtained in the previous step (3.19 g) was converted to (7 α ,17 β)-17-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-7-(3-hydroxypropyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10),14-tetraene (1.96 g).

xii) - Following a procedure analogous to that described under xviii of Example 2, the product obtained in the previous step (0.68 g) was converted to (7 α ,17 β)-17-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-3-methoxy-7-[3-[(methylsulfonyl)oxy]propyl]estra-1,3,5(10),14-tetraene (0.67 g).

xiii) - The product obtained in the previous step (0.28 g) was dissolved in a solution of tetrabutylammonium fluoride in tetrahydrofuran (1 M, dried over molecular sieves 4 A, 5 ml). After 5 h stirring at room temperature the reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate. The product was extracted into diethyl ether; the combined organic phases were washed with water and brine, dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure, to give a mixture of (7 α ,17 β)-7-(3-fluoropropyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol and (7 α ,17 β)-17-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-7-(3-fluoropropyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10),14-tetraene (0.25 g, ratio 4:1). The mixture was used in the following step without further purification.

xiv) - Following a procedure analogous to that described under iii of Example 1, the mixture obtained in the previous step (0.25 g) was treated with acid in order to achieve complete cleavage of the silyl ether, to obtain (7 α ,17 β)-7-(3-fluoropropyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (0.094 g).

xv) - Following a procedure analogous to that described under x of Example 1, using *tert*-butanol to quench the reaction, the product obtained in the previous step (0.094 g) was converted to (7 α ,17 β)-7-(3-fluoropropyl)-3-methoxyestra-2,5(10),14-trien-17-ol (0.13 g).

xvi) - Following a procedure analogous to that described under iii of Example 1, the product
5 obtained in the previous step (0.13 g) was hydrolyzed to afford, after column chromatography, (7 α ,17 β)-7-(3-fluoropropyl)-17-hydroxyestra-4,14-dien-3-one (0.041 g),
[α]_D²⁰ = +16.4 ° (c = 2.03, CHCl₃).

Example 7

10 (7 α ,17 β)-17-Hydroxy-7-(2-propenyl)estra-4,14-dien-3-one.

i) - Iodine (0.292 g) was added to a solution of triphenylphosphine (0.32 g) and imidazole (0.082 g) in dry dichloromethane (7.5 ml). After complete reaction of the iodine, a solution of
15 (7 α ,17 β)-17-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-7-(3-hydroxypropyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10),14-tetraene (Example 6, step xi; 0.25 g) in dry dichloromethane (3 ml) was added and the mixture stirred for 30 min. at room temperature. Then, it was poured into a saturated aqueous solution of sodium thiosulfate and the product extracted into diethyl ether. The combined organic phases were washed with water, a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under
20 reduced pressure. Column chromatography afforded (7 α ,17 β)-17-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-7-(3-iodopropyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10),14-tetraene (0.29 g).

ii) - A solution of the iodide obtained in the previous step (0.17 g) in dimethylsulfoxide (5 ml) was treated with potassium *tert*-butoxide (1.62 g) and the reaction mixture was stirred at
25 room temperature for 1 h. The mixture was poured into a saturated aqueous solution of ammonium chloride and the product was extracted into diethyl ether. The combined organic phases were washed with water and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Column chromatography afforded (7 α ,17 β)-3-methoxy-7-(2-propenyl)estra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (0.075 g).

30 iii) - Following a procedure analogous to that described under x of Example 1, using *tert*-butanol to quench the reaction, the product described in the previous step (0.150 g) was

converted to a mixture of (7 α ,17 β)-3-methoxy-7-(2-propenyl)estra-2,5(10),14-trien-17-ol and (7 α ,17 β)-3-methoxy-7-propylestra-2,5(10),14-trien-17-ol (0.144 g, ratio 2:3).

iv) - Following a procedure analogous to that described under iii of Example 1, the product obtained in the previous step (0.144 g) was hydrolyzed to obtain, after column chromatography and preparative HPLC (reversed phase), (7 α ,17 β)-17-hydroxy-7-(2-propenyl)estra-4,14-dien-3-one (x g), m.p. °C.

Example 8

(7 α ,17 β)-7-Butyl-17-hydroxyestra-4,14-dien-3-one (a) and (7 α ,17 β)-7-(3-butenyl)-17-hydroxyestra-4,14-dien-3-one (b).

i) - Following a procedure analogous to that described under iv of Example 4, (7 α ,17 β)-17-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-7-(3-hydroxypropyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10),14-tetraene (Example 6, step xi; 0.40 g) was converted to 3-[(7 α ,17 β)-17-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-3-methoxyestra-1,3,5(10),14-tetraen-7-yl]propanal (0.40 g).

ii) - A mixture of methyltriphenylphosphonium bromide (0.94 g), potassium *tert*-butoxide (0.26 g) and dry toluene (10 ml) was heated under reflux for 1 h. A solution of the aldehyde obtained in the previous step (0.40 g) in dry toluene (5 ml) was added and heating was continued for another 1 h. After cooling, the reaction mixture was poured into a saturated aqueous solution of ammonium chloride. The product was extracted into ethyl acetate; the combined organic phases were washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Column chromatography afforded (7 α ,17 β)-7-(3-butenyl)-17-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]-3-methoxyestra-1,3,5(10),14-tetraene (0.40 g).

iii) - Following a procedure analogous to that described under iii of Example 1, the product obtained in the previous step (0.40 g) was converted to (7 α ,17 β)-7-(3-butenyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (0.39 g).

iv) - Following a procedure analogous to that described under x of Example 1, using *tert*-butanol to quench the reaction, the product described in the previous step (0.39 g) was converted to a mixture of (7 α ,17 β)-7-butyl-3-methoxyestra-2,5(10),14-trien-17-ol and (7 α ,17 β)-7-(3-butenyl)-3-methoxyestra-2,5(10),14-trien-17-ol (0.37 g, ratio 3:1).

16

26

v) - Following a procedure analogous to that described under iii of Example 1, the product obtained in the previous step (0.37 g) was hydrolyzed to give, after column chromatography (reversed phase) and preparative HPLC, (7 α ,17 β)-7-butyl-17-hydroxyestra-4,14-dien-3-one (x g), m.p. °C, and (7 α ,17 β)-7-(3-butenyl)-17-hydroxyestra-4,14-dien-3-one (x g), m.p. °C.

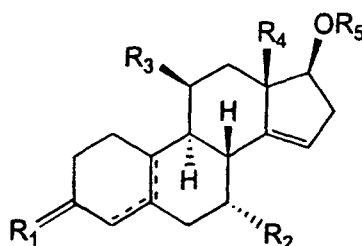
5

16. 07. 1999

(65)

Claims:

1. A compound satisfying the structural formula I:



Formula I

wherein

R₁ is O, (H,H), (H,OR), NOR, with R being hydrogen, (C₁₋₆) alkyl, or (C₁₋₆) acyl;

R₂ is (C₂₋₄) alkyl, (C₂₋₄) alkenyl, or (C₂₋₄) alkynyl, each optionally substituted by halogen; or R₂ is cyclopropyl, or cyclopropenyl, each optionally substituted by (C₁₋₂) alkyl or halogen;

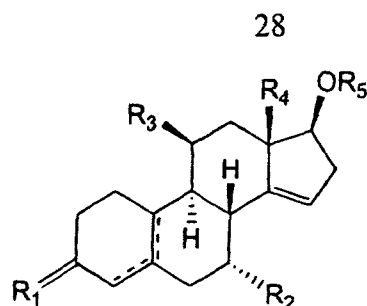
R₃ is hydrogen, (C₁₋₂) alkyl, or ethenyl;

R₄ is (C₁₋₂) alkyl;

R₅ is hydrogen, or (C₁₋₁₅) acyl;

and the dotted lines indicate optional bonds;

2. A compound according to claim 1, characterised in that R₂ is selected from the group consisting of ethyl, ethenyl, ethynyl, propyl, 1-propenyl, 1-propynyl, 1,2-propadienyl, and cyclopropyl.
3. A compound according to claim 2, characterised in that R₂ is C₂.
4. A pharmaceutical composition comprising a pharmaceutically acceptable carrier and comprising, as a medicinally active agent, a steroid compound satisfying the structural formula I:



Formula I

wherein

R_1 is O, (H,H), (H,OR), NOR, with R being hydrogen, (C_{1-6}) alkyl, or (C_{1-6}) acyl;

R_2 is (C_{2-4}) alkyl, (C_{2-4}) alkenyl, or (C_{2-4}) alkynyl, each optionally substituted by halogen; or R_2 is cyclopropyl, or cyclopropenyl, each optionally substituted by (C_{1-2}) alkyl or halogen;

R_3 is hydrogen, (C_{1-2}) alkyl, or ethenyl;

R_4 is (C_{1-2}) alkyl;

R_5 is hydrogen, or (C_{1-15}) acyl;

and the dotted lines indicate optional bonds.

5. A pharmaceutical formulation according to claim 4, characterised in that in the steroid compound R_2 is selected from the group consisting of ethyl, ethenyl, ethynyl, propyl, 1-propenyl, 1-propynyl, 1,2-propadienyl, and cyclopropyl.

6. A pharmaceutical formulation according to claim 4, characterised in that the steroid compound is $(7\alpha,17\beta)$ -7-ethyl-17-hydroxyestra-4,14-dien-3-one or $(7\alpha,17\beta)$ -7-ethenyl-17-hydroxyestra-4,14-dien-3-one.

7. A pharmaceutical formulation according to any one of claims 5-6, characterised in that it is suitable for oral administration.

8. The use of a compound satisfying formula I for the preparation of a medicine for treating androgen insufficiency.

9. A kit for male contraception comprising means for the administration of a progestagen and means for the administration of an androgen, characterised in that the latter means is a pharmaceutical formulation according to any one of claims 4-7.

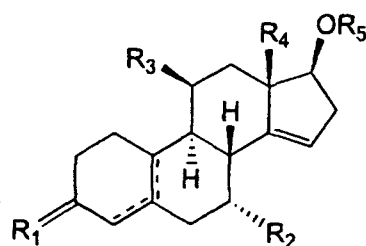
16. 07. 1999

29

ABSTRACT

(65)

Novel, orally active androgens are 7α -substituted Δ^{14} -nandrolone derivatives. The compounds satisfy the general formula:



Formula I

wherein

- 10 R₁ is O, (H,H), (H,OR), NOR, with R being hydrogen, (C₁₋₆) alkyl, or (C₁₋₆) acyl;
R₂ is selected from the group consisting of (C₂₋₄) alkyl, (C₂₋₄) alkenyl, or (C₂₋₄) alkynyl, each optionally substituted by halogen; or
R₂ is cyclopropyl, or cyclopropenyl, each optionally substituted by (C₁₋₂) alkyl, or halogen;
R₃ is hydrogen, (C₁₋₂) alkyl, or ethenyl;
15 R₄ is (C₁₋₂) alkyl;
R₅ is hydrogen, or (C₁₋₁₅) acyl;
and the dotted lines indicate optional bonds.

78 80

TRADUCCION: Se traduce la carátula, la descripción y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente europea N° 99202348.1, escrita en inglés para el invento denominado: **NUEVOS ANDROGENOS ORALMENTE ACTIVOS QUE SON DERIVADOS DE Δ^{14} NANDROLONA 7 α -SUSTITUIDOS**

A N E X O S

OFICINA DE PATENTES EUROPEA

Certificado

Los documentos adjuntos son copias exactas de la solicitud de patente europea descrita en la siguiente página, como fue presentada originalmente.

Solicitud de patente N°. 99202348.1

Por el Presidente de la Oficina de Patentes Europea

(Firmado Ilegible)

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

La Haya, 19/07/00

79 ⁸⁴

OFICINA DE PATENTES EUROPEA

Página 2 del certificado

Solicitud Nº 99202348.1 Fecha de presentación 16/07/99

Solicitante(s)

AKZO NOBEL N.V.

6824 BM Arnhem

Holanda

Título del invento: **NUEVOS ANDROGENOS ORALMENTE ACTIVOS QUE SON
DERIVADOS DE Δ^{14} NANDROLONA 7 α -SUSTITUIDOS**

Prioridades reivindicadas

País	Fecha	Archivo Nº
------	-------	------------

Clasificación Internacional de Patente:

Países contratantes designados en la fecha de presentación:

AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE

Observaciones: **El titulo original de la solicitud es como . . . :
Aparece en la primera página de la descripción.**

ANDROGENOS ORALMENTE ACTIVOS

La invención está en el campo de las hormonas androgénicas oralmente activas, más específicamente Δ^{14} derivados de 19-nortestosterona.

Los derivados de testosterona son conocidos. Como medicamento la testosterona misma, la hormona masculina natural, tiene muchas desventajas conocidas en lo que se refiere a métodos de administración. Tiene una actividad de corta duración, es insoluble en los medios farmacéuticamente aceptables habituales, y no es muy potente. La dihidrotestosterona más potente (forma 5α -reducida de la testosterona) se considera un riesgo para la salud, notablemente para la próstata.

Un andrógeno más potente es la 7α -metil-19-nortestosterona (MENT), descrita en la patente francesa FR 4.521 M y la patente norteamericana US 5.342.834. Sin embargo, una desventaja importante de la MENT es su cinética desfavorable, que limita su uso como un andrógeno oralmente activo.

En el campo de los preparados farmacéuticos en general, es un deseo común que un agente medicinal sea oralmente activo. Las formas de dosificación orales, por ejemplo formas de dosificación sólidas tales como tabletas y cápsulas, están entre las formas de administración más extensamente aceptadas. En el campo de los andrógenos, existe un deseo particular para la administración oral en conexión con una utilidad tal como la anticoncepción masculina. Debido

a que en el área de la anticoncepción femenina la palabra "píldora" casi ha llegado a ser un sinónimo de control de la natalidad confiable, es evidente que también en el caso de la anticoncepción masculina es deseable la actividad oral, para poder proporcionar una "píldora" masculina.

Un andrógeno que tiene una posición especial en el campo es el llamado "esteroide de Segaloff" que es un derivado de 19-nortestosterona que tiene, como en la MENT, un grupo 7α -metilo, y que tiene un doble enlace entre los átomos de carbono 14 y 15 (Δ^{14}). Esta posición especial se debe al hecho de que ha sido reconocido desde hace mucho tiempo como el andrógeno oral más potente conocido. Véase, entre otros, Avery y colaboradores, Steroids, 55, 59 (1990). El compuesto, junto con su análogo 7α -H, también es conocido de la patente británica GB 1.341.601.

A pesar de tener una posición especial en el campo, el "esteroide de Segaloff" no ha encontrado un uso práctico, lo que puede deberse a varias desventajas que tiene para la utilidad clínica.

Pueden mencionarse varias publicaciones, en su mayoría muy antiguas, que constituyen otros antecedentes del arte en relación a grupos de compuestos esteroides que incluyen derivados de 19-nortestosterona. Ninguna de estas referencias divulga andrógenos oralmente activos.

Así, en la patente francesa FR 1.432.561 publicada en 1966, se emplean 19-nortestosteronas como MENT que tienen un sustituyente alquilo en C-7, como un material inicial para agentes hormonales que tienen un doble enlace entre los átomos

de carbono 5 y 6. No se divulgan grupos alquilo distintos de metilo.

La patente belga BE 861 224 se refiere a todos los ésteres posibles de una amplia variedad de 17-hidroxiesteroides. El documento, que data de 1976, enseña específicamente que ciertos ésteres son deseables para una actividad prolongada de los esteroides. Dentro del gran grupo de esteroides descritos están los estrógenos, anti-estrógenos, andrógenos y anabólicos. Se dan muchos sustituyentes posibles en diversas posiciones, entre los cuales están metilo y etilo en C-7.

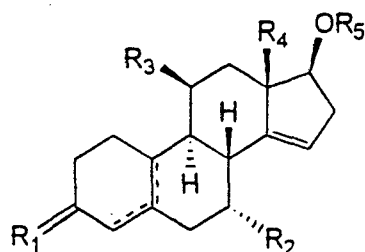
Chemical Abstracts 110: 95601y (1989) se refiere a un 17-hidroxi acetato de 7-alil-19-nortestosterona como un intermediario en la síntesis de 7-alilestradiol.

La patente europea EP 159 739 divulga agentes inmunomoduladores de la serie del estrano, incluyendo particularmente derivados de Δ^4 - y $\Delta^{5(10)}$ -estreno que tienen un sustituyente alquilo en la posición 6 ó 7. Dicho sustituyente alquilo típicamente es metilo.

La patente alemana DE 20 43 404 se refiere a 7β -esteroides que tienen actividades anti-hormonales. El sustituyente alquilo es principalmente metilo, pero también se divulgan etilo y propilo. En la síntesis de 7β -etil-19-nortestosterona, que es un compuesto de acuerdo con las enseñanzas de DE 20 43 404, también se forma el 7α -isómero. No se describe usar este isómero para nada, y la enseñanza de este documento no distingue los sustituyentes etilo o propilo de la especie metilo.

Es un objetivo de la invención proporcionar andrógenos oralmente activos que son una mejora en comparación con el esteroide de Segaloff mencionado más arriba, en términos de utilidad clínica. Bajo el término "utilidad clínica", pueden reconocerse varios aspectos que pueden llevar a dificultades cuando un compuesto es administrado realmente a seres humanos como un fármaco. Por ejemplo, con las 19-nortestosteronas, la estabilidad metabólica es un asunto importante. Así se sabe, de la patente británica GB 1.341.601, que estos compuestos son propensos a la inactivación metabólica por la 17β -hidroxiesteroide dehidrogenasa hepática. Se cree que la solución clásica a este problema, la introducción de un grupo alquilo en la posición 17α , es la responsable de los resultados insatisfactorios en que la actividad androgénica y anabólica de los compuestos resultantes es limitada, y además se produce hepatotoxicidad como un efecto secundario grave. La invención intenta proporcionar una mejor solución que las conocidas para manejar la situación desafiante de que por una parte, un rápido metabolismo en el hígado es indeseable y, por otra parte, un compuesto que no es metabolizado rápidamente puede ser hepatotóxico.

De acuerdo con la invención, se proporcionan compuestos que satisfacen la Fórmula general I que se da a continuación.



Fórmula I

donde R_1 es O, (H,H), (H,OR), NOR, siendo R hidrógeno, (C₁₋₆)alquilo o (C₁₋₆)acilo;

R_2 se selecciona del grupo consistente en (C₂₋₄)alquilo, (C₂₋₄)-alquenilo o (C₂₋₄)alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por halógeno; o

R_2 es ciclopropilo o ciclopropenilo, cada uno opcionalmente sustituido por (C₁₋₂)alquilo o halógeno;

R_3 es hidrógeno, (C₁₋₂)alquilo o etenilo;

R_4 es (C₁₋₂)alquilo;

R_5 es hidrógeno o (C₁₋₁₅)acilo;

y las líneas de puntos indican enlaces opcionales.

El término (C₁₋₆)alquilo, como se usa en la definición de la Fórmula 1, significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo y hexilo. De manera similar, el término (C₂₋₄)alquilo significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 2-4 átomos de carbono, y el término (C₁₋₂)alquilo significa un grupo alquilo que tiene 1-2 átomos de carbono.

El término (C₂₋₄)alquenilo significa un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene al menos un doble enlace y 2-4 átomos de carbono. Los grupos alquenilo

preferidos tienen 2-3 átomos de carbono, tal como vinilo y propenilo.

El término (C₂₋₄)alquinilo significa un grupo alquinilo ramificado o no ramificado que tiene al menos un triple enlace y 2-4 átomos de carbono. Los grupos alquinilo preferidos tienen 2-3 átomos de carbono, tal como etinilo y propinilo.

El término (C₁₋₆)acilo significa un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico que tiene 1-6 átomos de carbono, tal como formilo, acetilo, propanoílo, butirilo, 2-metilpropanoílo, pentanoílo, pivaloílo y hexanoílo. De manera similar, el término (C₁₋₁₅)acilo significa un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico que tiene 1-15 átomos de carbono. También están incluidos dentro de la definición de (C₁₋₆)acilo o (C₁₋₁₅)acilo, los grupos acilo derivados de ácidos dicarboxílicos, tales como hemi-maloílo, hemi-succinoílo, hemi-glutaroílo y así sucesivamente. El preferido es el hemi-succinoílo.

El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo. Cuando el halógeno es un sustituyente en un grupo alquilo, son preferidos Cl y F, siendo F más preferido.

Se comprende que los derivados de Δ^{14} -nandrolona 7 α -sustituidos de la invención tienen las configuraciones naturales 5 α , 8 β , 9 α , 10 β , 13 β y 17 β .

Los derivados de Δ^{14} -nandrolona 7 α -sustituidos de esta invención tienen las configuraciones naturales 5 α , 8 β , 9 α , 10 β , 13 β y 17 β , y poseen también uno o más átomos de carbono quirales adicionales. Por lo tanto, los compuestos pueden ser obtenidos como un diastereómero puro o como una

mezcla de diastereómeros. Los métodos para obtener los diastereómeros puros son bien conocidos en el arte, por ejemplo cristalización o cromatografía.

Los compuestos de la invención, que se diferencian del "esteroide de Segaloff" conocido anteriormente por la longitud de 7α -sustituyente, sorprendentemente son una mejora sobre dicho esteroide conocido, y tienen ventajas inesperadas para la utilidad clínica.

Los compuestos preferidos tienen R_2 seleccionado del grupo consistente en etilo, etenilo, etinilo, propilo, 1-propenilo, 1-propinilo, 1,2-propadienilo y ciclopropilo.

Más preferidos son los compuestos en que R_1 es oxo, R_3 es hidrógeno, R_4 es metilo, y las líneas de puntos indican un doble enlace Δ^4 .

Aún más preferidos son aquellos compuestos en que R_2 es C_2 , siendo de máxima preferencia etilo o etenilo.

La invención también se refiere a los compuestos descritos más arriba como medicamentos. Siendo las Δ^{14} -nandrolonas 7α -sustituídas de la presente invención andrógenos potentes, pueden usarse, entre otras cosas, en anticoncepción masculina y terapia de sustitución de hormonas (HRT) masculinas o femeninas. Por lo tanto, la invención también se refiere a un método de tratamiento de la insuficiencia androgénica, administrando a un ser humano hombre o mujer una cantidad eficaz de cualquiera de los compuestos mencionados más arriba. La invención también está en el uso de cualquiera de los compuestos mencionados más arriba para la preparación de un medicamento para tratar la insuficiencia androgénica. En el contexto de la invención, el término "insuficiencia

androgénica" debe comprenderse como que se refiere a toda clase de enfermedades, trastornos y síntomas en los cuales un hombre o una mujer sufre de un nivel de testosterona demasiado bajo, tal como en hombres hipogonádicos. En particular, la insuficiencia androgénica que será tratada con el compuesto de la invención es la reducción del nivel de testosterona que se produce en un hombre como resultado de la edad (el compuesto de la invención se usa entonces para terapia de sustitución de hormona masculina), o cuando está sometido a anticoncepción masculina. En el contexto de la anticoncepción masculina, el compuesto de la invención sirve especialmente para neutralizar el efecto de los regímenes de anticoncepción masculina con hormonas en los cuales un esterilizante, tal como un progestágeno o LHRH (hormona que libera la hormona luteinizante), es administrado regularmente, por ejemplo diariamente, o es usado como la única sustancia anticonceptiva masculina.

Los andrógenos pueden ser administrados principalmente por cualquier vía adecuada disponible para la persona experta. Como se indicó más arriba, se prefiere la administración oral, de mayor preferencia en la forma de una unidad de dosificación sólida tal como una tableta o una cápsula. La invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como el descrito anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Así, el vehículo puede estar en forma sólida o forma líquida, y la formulación puede ser una unidad de dosificación oral tal como una tableta o una solución oral, por ejemplo en una cápsula. Los métodos y composiciones para preparar estas

unidades de dosificación son bien conocidos para los expertos en el arte. Por ejemplo, técnicas convencionales para fabricar tabletas y píldoras que contienen ingredientes activos, se describen en la referencia estándar Gennaro y colaboradores, Remington's Pharmaceutical Sciences (18a. Ed., Mack Publishing Company, 1990, ver especialmente Parte 8: "Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture"). El compuesto también puede ser administrado por medio de un implante, un parche o cualquier otro dispositivo adecuado para la liberación sostenida de una composición de andrógeno.

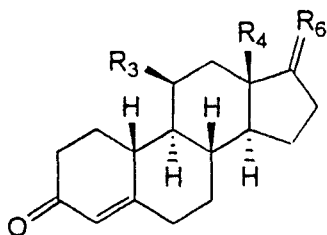
La dosis y el régimen de administración de los compuestos de la invención, o una composición farmacéutica de los mismos, dependerán obviamente del efecto terapéutico que se debe lograr, y variarán según la vía de administración y la edad y el estado del sujeto individual a quien será administrado el medicamento, y/o el régimen particular anticonceptivo o de HRT en que se usará. Las cantidades de dosificación típicas son de 0,001-5 mg por kg de peso corporal.

Los compuestos de la invención pueden ser producidos por diversos métodos conocidos en el arte de la química orgánica en general, y especialmente en el arte de la química de los esteroides (véase por ejemplo Fried, J. y colaboradores, "Organic Reactions in Steroid Chemistry", Volúmenes I y II, Van Nostrand Reinhold Company, New York, 1972).

Esencial es la introducción de un 7α -sustituyente saturado o no saturado (opcionalmente sustituido por halógeno)

en el núcleo del esteroide, y la introducción de un doble enlace Δ^{14} .

Un material de partida conveniente para la preparación de compuestos de fórmula I en que R_1 es oxo, R_2 , R_3 y R_4 tienen el significado dado anteriormente, R_5 es hidrógeno, y las líneas de puntos indican un doble enlace Δ^4 , es por ejemplo un derivado de gon-4-en-3-ona de fórmula general II, donde R_3 y R_4 tienen el significado dado anteriormente, y R_6 es oxo, (17α -H, 17β -OR₇) ó (17α -C $\equiv$ CH, 17β -OR₇), donde R_7 es un grupo protector de hidroxilo, tal como un grupo acilo como un grupo acetilo, un grupo benzoílo o un grupo pivaloílo, un grupo alcoxialquilo como un grupo etoxietilo o un grupo tetrahidropiraniilo (THP), o un grupo sililo como un grupo trimetilsililo o un grupo t-butil-dimetilsililo, cuya síntesis es conocida en la literatura, o que pueden prepararse usando métodos estándar.



Fórmula II

Una ruta de síntesis posible es la siguiente. Un derivado de gon-4-en-3-ona de fórmula II puede ser convertido en el derivado de gona-4,6-dien-3-ona correspondiente usando métodos estándar, por ejemplo por conversión al derivado de 3-aciloxi- ó 3-alcoxigona-3,5-dieno, seguido por la reacción con 2,3,5,6-tetracloro-1,4-benzoquinona [Solyom, S. y colaboradores, Steroids 35, 361 (1980)]. Enseguida, el 7α -

sustituyente, o un precursor del mismo, es introducido por adición conjugada (adición 1,6). Para esta reacción, se conocen en el arte varias metodologías, entre otras:

1) - Adición conjugada de reactivos de organocobre [para adiciones conjugadas de reactivos de organocobre, véase Lipshutz, B.H. y colaboradores en *Org. Reactions* 41, p. 135, Wiley, New York, 1992].

2) - Reacción mediada por metales de transición (TiCl_4 , AlCl_3 , ZrCl_4 , etc.) de un compuesto de organosilicio [adición 1,6 formal; véase por ejemplo Nickisch, K. y colaboradores, *Tetrahedron Lett.* 29, 1533 (1988)].

3) - Adición conjugada catalizada por base de un dialquil malonato, 2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona o un alquil cianoacetato [véase por ejemplo Cruz, R. y colaboradores, *Austr. J. Chem.* 35, 451 (1982)].

4) - Adición conjugada de un cianuro adecuado ($\text{MC}\equiv\text{N}$, M es Li, Na, K, AlR_2 , SiR_3 , etc.). En general, estos métodos dan como resultado la formación predominante o exclusiva del 7 α -isómero.

La gon-4-en-3-ona 7 α -sustituida así obtenida puede ser aromatizada al 3-hidroxigona-1,3,5(10)-trieno [Yuan, S. S. y colaboradores, *Steroids* 39, 279 (1982)], que enseguida puede ser metilado al 3-metoxi derivado. La conversión al 3-metoxigona-1,3,5(10)-trieno también puede efectuarse directamente [Brito, M. y colaboradores, *Synth. Commun.* 26, 623 (1996)]. Cuando R_6 es (17 α -H, 17 β -OR₇), el grupo 17-hidroxi es desprotegido y oxidado para producir un derivado de 3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona. La oxidación puede

efectuarse usando métodos conocidos en el arte, por ejemplo mediante el uso de una oxidación de Oppenauer, una oxidación de Swern, una oxidación de Moffatt, una oxidación de Dess-Martin, o mediante el uso de reactivos de cromo(VI) tales como reactivo de Jones, dicromato de piridinio, clorocromato de piridinio y reactivos similares conocidos en el arte, 4-metilmorfolina N-óxido/perrutenato de tetrapropilamonio y otros [Hudlicky, M., "Oxidations in Organic Chemistry", ACS Monograph 186, Washington, DC, 1990]. Cuando R_6 es (17α -C $\equiv$ CH, 17β -OR₇), el grupo 17-hidroxi también es desprotegido y el 17α -etinil- 17β -hidroxi derivado es convertido en la 17-cetona, por ejemplo por reacción con carbonato de plata en celite [Rao, P.N. y colaboradores, *Steroids* 59, 621 (1994)] u otros métodos conocidos en el arte. En ambos casos, la conversión a la 17-cetona también puede efectuarse antes de la aromatización.

El derivado de 3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona 7α -sustituido así obtenido puede ser convertido en el 1,2-etanoediil acetal cíclico correspondiente, que luego puede ser bromado para dar un derivado de 1,2-etanoediil acetal cíclico de (16α)-16-bromo-3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona. La bromación puede efectuarse usando tribromuro de piridinio, tribromuro de feniltrimetilamonio u otros agentes de bromación conocidos en el arte [Rasmusson, G.H. y colaboradores, *Steroids* 22, 107 (1973)]. El 16α -bromo compuesto es deshidrobromado por reacción con una base, por ejemplo ter-butóxido de potasio en xileno o dimetil sulfóxido, para dar el compuesto Δ^{15} [Johnson, W.S. y colaboradores, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 2005 (1957); Poirier, D. y colaboradores,

Tetrahedron 47, 7751 (1991)]. Una suave hidrólisis del cetal de etileno, por ejemplo por tratamiento con ácido p-toluenosulfónico en una mezcla de acetona y agua [Johnson, supra], da como resultado un derivado de 3-metoxigona-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona, que después es convertido en un acetato de 3-metoxigona-1,3,5(10),14,16-pentaen-17-ol, por reacción catalizada por ácido con anhídrido acético, acetato de isopropenilo u otros agentes de acetilación [Rasmusson, supra; Bull, J.R. y colaboradores, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 241 (1990)]. El acetato es tratado con borohidruro de sodio u otros agentes reductores [Rasmusson, supra] para dar como resultado la formación de un derivado de (17 β)-3-metoxigona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol.

El derivado de 3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona también puede ser bromado directamente, por ejemplo por reacción con bromuro de cobre(II) en benceno/metanol [Segaloff, A. y colaboradores, Steroids 22, 99 (1973)]. El derivado de 3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona también puede ser convertido en el enol acetato y luego tratado con bromo [Johnson, supra], o en el enol silil éter, seguido por reacción por ejemplo con N-bromosuccinimida [Heathcock, C.H. y colaboradores, J. Amer. Chem. Soc. 104, 6081 (1982)]. La deshidrobromación de la 16 α -bromocetona, por ejemplo por reacción con LiBr/Li₂CO₃/DMF [Bull, supra], habitualmente da como resultado una mezcla de los derivados de (14 β)-3-metoxigona-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona y 3-metoxigona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ona. Estos pueden ser separados, después de lo cual el derivado mencionado en último lugar es reducido al derivado de (17 β)-3-metoxigona-1,3,5(10),14-

tetraen-17-ol correspondiente, mediante el uso de borohidruro de sodio, hidruro de litio y aluminio u otros agentes reductores conocidos en el arte, o la mezcla es convertida en el derivado de 3-metoxigona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol por medio del dienol acetato, como se describió más arriba. Alternativamente, la 16 α -bromocetona puede ser convertida en el cetal de etileno antes de la deshidrobromación [Johnson].

Métodos adicionales para introducir un doble enlace Δ^{15} incluyen: conversión de un derivado de 3-metoxigona-1,3,5(10)-trien-17-ona en el enol acetato y reacción con una sal de paladio(II) [Takahashi, T. y colaboradores, Tetrahedron 41, 5747 (1985)], o reacción del enolato con 2-piridina-sulfinato de metilo [Dionne, P. y colaboradores, Steroids 62, 674 (1997)].

La reducción de Birch del derivado 7 α -sustituido de (17 β)-3-metoxigona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol así obtenido [Caine, D. en Org. Reactions 23, p. 1, Wiley, New York, 1976] y la hidrólisis del derivado de (17 β)-3-metoxigona-2,5(10),14-trien-17-ol resultante, proporcionan entonces un derivado 7 α -sustituido de (17 β)-17-hidroxigona-4,14-dien-3-ona de la invención. Si es necesario (véase más abajo), el derivado de (17 β)-3-metoxigona-2,5(10),14-trien-17-ol podría ser convertido en un sistema más estable, por ejemplo un derivado de (17 β)-3,3-dimetoxigona-5(10),14-dien-17-ol, antes de la hidrólisis al derivado de (17 β)-17-hidroxigona-4,14-dien-3-ona.

En los casos en que el 7 α -sustituyente es construido a partir de un precursor del mismo (o sea un 7 α -substituyente insaturado, un fragmento de éster malónico, o un grupo ciano,

véase más arriba), esta operación, que puede efectuarse usando métodos estándar, frecuentemente debe tener lugar simultáneamente con la introducción del doble enlace Δ^{14} . La secuencia precisa de las etapas de reacción necesarias para la construcción del 7α -sustituyente y para la introducción del doble enlace Δ^{14} , incluyendo la reducción de Birch y la conversión del gona-2,5(10)-dieno resultante en el derivado 7α -sustituido de (17 β)-17-hidroxigona-4,14-dien-3-ona de la invención, es determinada por métodos comunes en la estrategia sintética (véanse Ejemplos 2 y 6).

Los compuestos de la invención donde R_1 es (H,H), (H,OR), NOR, siendo R hidrógeno, (C₁₋₆)alquilo, (C₁₋₆)acilo, se obtienen usando métodos conocidos en el arte, a partir de compuestos de fórmula I donde R_1 es oxo.

Los compuestos de la invención donde R_5 es (C₁₋₁₅)acilo se obtienen usando métodos conocidos en el arte, a partir de compuestos de fórmula I donde R_5 es hidrógeno.

Los compuestos de la invención donde las líneas de puntos indican un doble enlace $\Delta^{5(10)}$ son producidos a partir de los $\Delta^{2,5(10)}$ dienos obtenidos después de la reducción de Birch. Alternativamente, pueden prepararse a partir de Δ^4 derivados por isomerización. Los compuestos 5α -reducidos de la invención son producidos a partir de Δ^4 derivados.

La invención será explicada mejor a continuación, con referencia a los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1

(7 α ,17 β)-7-Etil-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona (a) y
(7 α ,17 β)-7-etil-17-hidroxiestra-5(10),14-dien-3-ona (b).

i) Clorotrimetilsilano (19 ml) fue agregado en 5 minutos a una suspensión de (17 α)-17-hidroxi-19-norpregna-4,6-dien-20-in-3-ona [Syntex S.A., patente británica GB 935116 (1958); 18,0 g] en una mezcla de diclorometano (300 ml) y piridina (25 ml), enfriada a 0°C. Después de 2 horas de agitación a 0°C, la mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto fue extraído con diclorometano; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar (17 α)-17-[(trimetilsilil)oxi]-19-norpregna-4,6-dien-20-in-3-ona (22,3 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

ii) Una mezcla de litio (5,0 g) y éter dietílico seco (200 ml) fue enfriada a -30°C. Se agregó gota a gota bromoetano (26,9 ml), después de lo cual la solución resultante de etil litio fue transferida a una suspensión de yoduro de cobre(I) (30,6 g) en tetrahidrofurano seco (140 ml), enfriada a -30°C. La solución de cuprato resultante fue agitada durante 45 minutos a esa temperatura, y se agregó gota a gota una solución del producto obtenido en la etapa anterior (20,0 g) en tetrahidrofurano seco (160 ml). Después de 45 minutos de agitación a -25°C, se agregó clorotrimetilsilano (20 ml) y la agitación se continuó por 30 minutos más. La mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo

presión reducida, para dar (7 α ,17 α)-7-etil-3,17-bis[(trimetilsilil)oxi]-19-norpregna-3,5-dien-20-ino (29,5 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

iii) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (29,5 g) en acetona (400 ml) fue tratada con ácido clorhídrico (2,3 M, 20 ml). Después de 1,5 hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue neutralizada con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La acetona fue removida bajo presión reducida y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar (7 α ,17 α)-7-etil-17-hidroxi-19-norpregn-4-en-20-in-3-ona (19,5 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

iv) Acido clorhídrico (6 M, 240 ml) fue agregado gota a gota a una suspensión de dicalite (240 g) en metanol (1.200 ml). Después de 20 minutos de agitación a temperatura ambiente, el dicalite fue recolectado por filtración y lavado con agua hasta que estuvo neutro. Enseguida, fue suspendido en agua (960 ml). Con agitación vigorosa, se agregó nitrato de cobre(II) trihidrato (145 g), seguido por la adición cuidadosa de una solución de carbonato de sodio (72,2 g) en agua (360 ml). Después de 30 minutos de agitación, el producto fue recolectado por filtración y lavado con agua hasta que estuvo neutro. El producto fue secado a 80°C bajo presión reducida, para dar carbonato de cobre(II) en dicalite (310 g). Una mezcla del producto obtenido en iii (19,5 g) y carbonato de

cobre(II) en dicálice (70 g) en tolueno (330 ml) fue calentada a temperatura de reflujo durante 9 horas, con remoción de agua mediante el uso de una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción fue filtrada, el residuo fue lavado acabadamente con acetato de etilo, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7 α)-7-etilestr-4-eno-3,17-diona (9,14 g).

v) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (9,14 g), bromuro de cobre(II) (13,6 g) y bromuro de litio (2,64 g) en acetonitrilo (285 ml), fue agitada a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7 α)-7-etil-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (6,54 g).

vi) Una mezcla del producto obtenido en la etapa anterior (6,54 g), carbonato de potasio seco (18,6 g), yodometano (5,6 ml) y dimetilformamida seca (22 ml), fue agitada a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar (7 α)-7-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (6,77 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

vii) Una solución de diisopropilamina (6,15 ml) en tetrahidrofurano seco (70 ml) fue enfriada a -30°C . Se agregó n-BuLi (solución 1,6 M en hexanos, 27,5 ml) gota a gota, y la agitación se continuó por 30 minutos. La mezcla de reacción fue enfriada a -50°C , y una solución del producto obtenido en la etapa anterior (6,95 g) en tetrahidrofurano seco (100 ml) fue agregada gota a gota. La agitación se continuó por 1 hora. Después de enfriar a -60°C , se agregó clorotrimetilsilano (11,1 ml). La mezcla fue agitada por 20 minutos, y enseguida tratada con una solución de tribromuro de feniltrimetilamonio (10,0 g) en piridina seca (31 ml). Después de una hora de agitación a -60°C , la mezcla fue vertida en agua y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7 α ,16 α)-16-bromo-7-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (8,75 g).

viii) Una mezcla del producto obtenido en la etapa anterior (8,75 g), bromuro de litio (12,7 g) y carbonato de litio (10,9 g) en dimetilformamida seca (77 ml), fue calentada a reflujo por 3,25 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue vertida en agua y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7 α)-7-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ona (4,31 g) y (7 α ,14 β)-7-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (1,0 g).

ix) Una solución de borohidruro de sodio (0,21 g) e hidróxido de sodio (0,44 g) en metanol (50 ml), fue agregada gota a gota a una solución de (7 α)-7-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ona (4,31 g) en diclorometano (12 ml) y metanol (20 ml), enfriada a 0°C. La mezcla de reacción fue agitada por 1,5 hora, extinguida con acetona (4 ml), y luego vertida en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar (7 α ,17 β)-7-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (4,28 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

x) El alcohol obtenido en la etapa anterior (1,5 g) en tetrahidrofurano seco (24 ml) fue agregado a una solución a reflujo de litio (2,12 g) en amoníaco líquido (98 ml). Después de 4,5 horas de agitación a -35°C, se agregó 2-propanol en 30 minutos, y se dejó evaporar el amoníaco. Se agregó agua y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar (7 α ,17 β)-7-etil-3-metoxiestra-2,5(10),14-trien-17-ol (1,65 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

xi) Una mezcla de sílice (5,2 g), una solución acuosa saturada de ácido oxálico (0,52 ml) y diclorometano (14 ml) fue agitada a temperatura ambiente por 10 minutos. Se agregó una solución del producto obtenido en la etapa anterior (1,6 g) en diclorometano (5 ml), y la agitación se continuó

por 1,5 hora. Se agregó bicarbonato de sodio sólido y la agitación se continuó por 10 minutos. La mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. La cromatografía en columna del producto crudo dio (7 α ,17 β)-7-etil-17-hidroxiestra-5(10),14-dien-3-ona (1,03 g).

xii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iii, el producto obtenido en la etapa anterior (0,45 g) fue convertido en (7 α ,17 β)-7-etil-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona (0,24 g), p.f. 102-105°C.

Ejemplo 2

(7 α ,17 β)-7-(2-Cloroetil)-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona.

1) Una mezcla de (17 α)-17-[(trimetilsilil)oxi]-19-norpregna-4,6-dien-20-in-3-ona (Ejemplo 1, etapa i; 60,7 g), malonato de dietilo (126 ml), metóxido de sodio (9,0 g) y etanol seco (165 ml), fue agitada a temperatura ambiente por 24 horas. Parte del etanol fue removido (80 ml) y la agitación se continuó por 24 horas más. Nuevamente, parte del etanol fue removido (25 ml) y la mezcla de reacción fue agitada por 24 horas adicionales. La mezcla fue vertida en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas bajo presión reducida y disueltas en acetona (400 ml). Se agregó ácido clorhídrico (6 M, 20 ml), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la acetona fue removida. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina,

secadas sobre sulfato de sodio y concentradas. La cromatografía en columna dio 2-[(7 α ,17 α)-17-hidroxi-3-oxo-19-norpregn-4-en-20-in-7-il]propanodioato de dietilo (33,8 g).

ii) Una mezcla del producto obtenido en la etapa anterior (25,0 g), ortoformiato de trimetilo (19 ml), bromuro de cobre(II) (15,5 g) y metanol (425 ml), fue calentada a reflujo por 50 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue filtrada. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida y el residuo fue disuelto en acetato de etilo. La solución en acetato de etilo fue lavada con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, secada sobre sulfato de sodio y concentrada bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio 2-[(7 α ,17 α)-17-hidroxi-3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-in-7-il]-propanodioato de dietilo (16,4 g).

iii) Una mezcla del producto obtenido en la etapa anterior (13,8 g), cloruro de litio (71,8 g), agua (66,2 ml) y dimetilformamida (552 ml), fue calentada a reflujo durante la noche. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue vertida en agua y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7 α ,17 α)-17-hidroxi-3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-in-7-acetato de etilo (10,8 g).

iv) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (4,8 g) en tetrahidrofurano seco (42 ml) fue agregada gota a gota a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (0,91 g) en tetrahidrofurano seco (36 ml), enfriada a -15°C.

Después de 15 minutos de agitación, manteniendo la temperatura bajo -5°C , la reacción fue extinguida por adición de una solución acuosa saturada de sulfato de sodio ($T \leq 0^{\circ}\text{C}$). Se agregó acetato de etilo y la mezcla fue filtrada sobre dicalite. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida para dar $(7\alpha,17\alpha)$ -7-(2-hidroxietil)-3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-in-7-ol (4,2 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

v) Una mezcla del producto obtenido en la etapa anterior (4,38 g) y carbonato de cobre(II) en dicalite (Ejemplo 1, etapa iv; 13,8 g), en tolueno (66 ml) fue calentada a temperatura de reflujo durante 3,5 horas, con remoción de agua mediante el uso de una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida, para dar (7α) -7-(2-hidroxietil)-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (3,6 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

vi) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (3,39 g) en una mezcla de piridina (26 ml) y anhídrido acético (3,2 ml), fue agitada a temperatura ambiente por 1,5 hora. Se agregó agua y la agitación se continuó por 1 hora más. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar (7α) -7-[2-(acetiloxi)etil]-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (3,87 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

vii) Acido p-toluenosulfónico (0,155 g) fue agregado a una solución del producto obtenido en la etapa anterior (3,87 g) en una mezcla de etilenglicol (5,0 ml) y ortoformiato de trietilo (9,1 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 50 minutos. Se agregó agua y la agitación se continuó por 1 hora. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α)-7-[2-(acetiloxi)etil]-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (4,27 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

viii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iv, el producto obtenido en la etapa anterior (4,27 g) fue convertido en 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α)-7-(2-hidroxietil)-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (3,48 g).

ix) Tribromuro de feniltrimetilamonio (1,63 g) fue agregado a una solución del producto obtenido en la etapa anterior (2,01 g) en tetrahidrofurano seco (11 ml). La mezcla de reacción fue agitada por 10 minutos, y luego tratada con una porción adicional de tribromuro de feniltrimetilamonio (0,54 g). Después de 30 minutos de agitación, la mezcla fue vertida en una solución acuosa de tiosulfato de sodio (al 10%) y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio 1,2-

etanodiil acetal cíclico de (7 α ,16 α)-16-bromo-7-(2-hidroxietil)-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (2,54 g).

x) p-Toluenosulfonato de piridinio (0,28 g) fue agregado a una solución del producto obtenido en la etapa anterior (2,54 g) en una mezcla de diclorometano seco (17 ml) y éter etilvinílico (5,6 ml). Después de agitar la mezcla de reacción por 40 minutos a temperatura ambiente, se agregó trietilamina (0,1 ml) y la mezcla fue vertida en agua. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α ,16 α)-16-bromo-7-[2-[(1-etoxietil)oxi]etil]-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (2,93 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

xi) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (2,93 g) en dimetil sulfóxido seco (9 ml) fue tratada con ter-butóxido de potasio (1,25 g), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora. Se agregaron cantidades adicionales de dimetil sulfóxido (5 ml) y ter-butóxido de potasio (1,25 g), y la mezcla de reacción fue agitada por 1 hora más. Nuevamente, se agregaron cantidades adicionales de dimetil sulfóxido (5 ml) y ter-butóxido de potasio (1,25 g), y la agitación se continuó por dos horas más. La mezcla fue vertida en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y

concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna proporcionó 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α)-7-[2-[(1-etoxietil)oxi]etil]-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (1,63 g).

xii) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (1,63 g), en una mezcla de acetona (21,2 ml) y agua (1,8 ml), fue tratada con ácido p-toluenosulfónico (0,062 g), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1,5 hora. Se agregó otra porción de ácido p-toluenosulfónico (0,062 g), y la agitación se continuó por 3,5 horas. La mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar (7 α)-7-(2-hidroxietil)-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (1,29 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

xiii) Una solución de la cetona obtenida en la etapa anterior (1,25 g) y p-toluenosulfonato de piridinio (0,38 g) en acetato de isopropenilo (38 ml), fue calentada a reflujo por 2 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar acetato de (7 α)-7-[2-(acetiloxi)etil]-3-metoxiestra-1,3,5(10),14,16-pentaen-17-ol

(1,56 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

xiv) Borohidruro de sodio (1,24 g) fue agregado a una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (1,56 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (22,8 ml), etanol (22,8 ml), agua (3,8 ml) y piridina (0,10 ml), enfriada a -10°C . La mezcla de reacción fue agitada a 0°C por 1 hora, y luego a temperatura ambiente por 2 horas. El exceso de borohidruro de sodio fue destruido por la adición cuidadosa de ácido acético acuoso (10%, $T \leq 0^{\circ}\text{C}$). El producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas, para dar $(7\alpha,17\beta)$ -7-[2-(acetiloxi)etil]-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (1,36 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

xv) Una solución del alcohol obtenido en la etapa anterior (1,36 g) e imidazol (1,26 g) en diclorometano seco (7,4 ml), fue tratada con t-butildimetilsilil cloruro (0,83 g). Después de 4,5 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar $(7\alpha,17\beta)$ -7-[2-(acetiloxi)etil]-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraeno (1,80 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

xvi) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iv, el producto obtenido en la etapa anterior (1,80 g) fue convertido en $(7\alpha,17\beta)$ -17-[[$(1,1$ -dimetiletil)dimetilsilil]-oxi]-7-(2-hidroxietil)-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraeno (0,71 g).

xvii) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (0,485 g) en tetrahidrofurano seco (11 ml) fue agregada a amoníaco líquido a reflujo (25 ml). Se agregó granulado de litio (0,231 g) y la mezcla de reacción fue agitada por 2 horas. Se agregó etanol seco (2,2 ml) y se dejó evaporar el amoníaco. Se agregó agua y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar $(7\alpha,17\beta)$ -17-[[$(1,1$ -dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-(2-hidroxietil)-3-metoxiestra-2,5(10),14-trieno (0,51 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

xviii) Metanosulfonil cloruro (1,69 ml) fue agregado a una solución del producto obtenido en la etapa anterior (0,51 g) en piridina seca (20 ml). Después de 45 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue vertida en agua, y la agitación se continuó por 30 minutos más. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar $(7\alpha,17\beta)$ -17-[[$(1,1$ -dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-metoxi-7-[2-[(metilsulfonil)-oxi]etil]estra-2,5(10),14-trieno (0,61 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

xix) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (0,49 g) fue convertido en (7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-[2-[(metilsulfonyl)oxi]etil]estra-4,14-dien-3-ona (0,13 g).

xx) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (0,030 g) y cloruro de litio (0,032 g) en dimetilformamida seca (0,5 ml), fue agitada a temperatura ambiente por 2,5 horas, luego a 50°C por 45 minutos, y finalmente a 80°C por 15 minutos. La mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7 α ,17 β)-7-(2-cloroetil)-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona (0,14 g).

Ejemplo 3

(7 α ,17 β)-7-(2-Bromoetil)-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona.

Una solución de (7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-[2-[(metilsulfonyl)oxi]etil]estra-4,14-dien-3-ona (Ejemplo 2, etapa xix; 0,055 g) y bromuro de litio (0,073 g) en dimetilformamida seca (2 ml), fue agitada a 90°C por 15 minutos. La mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar (7 α ,17 β)-7-(2-bromoetil)-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona (0,062 g).

Ejemplo 4

(7 α ,17 β)-7-Etenil-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona.

1) Una solución de (17 β)-17-(acetiloxi)estra-4,6-dien-3-ona [Syntex, patente alemana DE 1143199 (1963); 50,0 g], tiofenóxido de litio (solución 1,0 M en tetrahidrofurano, 16 ml), complejo de bromuro de cobre(I)-dimetil sulfuro (3,18 g) y bromuro de litio (1,38 g) en tetrahidrofurano seco (167 ml), fue enfriada a -15°C. Cloruro de vinilmagnesio (solución 2 M en tetrahidrofurano, 159 ml) fue agregado gota a gota ($T \leq -15^\circ\text{C}$), y la agitación se continuó por 30 minutos. Se agregó gota a gota una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la agitación se continuó por 15 minutos más. La mezcla de reacción fue filtrada sobre dicálice, y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron concentradas bajo presión reducida y el residuo fue disuelto en acetona (1.000 ml). Se agregó ácido clorhídrico (4 M, 100 ml), y la mezcla fue agitada por 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la acetona fue removida bajo presión reducida. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar una mezcla de (7 α ,17 β)-17-(acetiloxi)-7-etenilestr-4-en-3-ona y (7 β ,17 β)-17-(acetiloxi)-7-etenilestr-4-en-3-ona (57,3 g, proporción 85:15). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

11) Hidróxido de potasio (26,7 g) fue agregado en porciones a una solución del producto obtenido en la etapa

anterior (57,3 g) en tetrahidrofurano (833 ml), metanol (738 ml) y agua (238 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante 45 minutos a temperatura ambiente y enseguida neutralizada con ácido clorhídrico concentrado (20 ml). El tetrahidrofurano y el metanol fueron removidos parcialmente bajo presión reducida, y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de magnesio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7 α ,17 β)-7-etenil-17-hidroxiestr-4-en-3-ona (36,7 g).

iii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en ii del Ejemplo 2, el producto descrito en la etapa anterior (66,2 g) fue convertido en (7 α ,17 β)-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (42,9 g).

iv) Perrutenato de tetrapropilamonio (2,76 g) fue agregado a una solución del producto obtenido en la etapa anterior (41,1 g) y 4-metilmorfolina N-óxido (46,2 g) en acetona (1.080 ml). Después de 1 hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue filtrada sobre dicálice y sílice. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7 α)-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (38,1 g).

v) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en vii del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior (36,1 g) fue convertido en 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α)-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (41,4 g).

vi) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en ix del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior (21,4 g) fue convertido en 1,2-etanodiil acetal cíclico de

(7 α ,16 α)-16-bromo-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (34,9 g).

vii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en xi del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior (34,9 g) fue convertido en 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α)-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (17,5 g).

viii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en xii del Ejemplo 2, el producto descrito en la etapa anterior (31,5 g) fue convertido en (7 α)-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (23,9 g).

ix) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (23,9 g) en tolueno seco (970 ml) fue tratada con ácido p-toluenosulfónico (13,5 g), y calentada a reflujo por 15 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7 α)-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ona (14,9 g) y (7 α ,14 β)-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (7,32 g).

x) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en xiv del Ejemplo 2, (7 α)-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ona (1,50 g) fue convertida en (7 α ,17 β)-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (1,47 g).

xi) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (1,47 g) en tetrahidrofurano seco (26 ml) fue agregada a amoníaco líquido a reflujo (105 ml). Se agregó

granulado de litio (0,95 g) y la mezcla de reacción fue agitada por 1,25 hora. Se agregó t-butanol seco (9,2 ml) y la mezcla de reacción fue agitada por 30 minutos adicionales. Se agregó cloruro de amonio sólido y se dejó evaporar el amoníaco. Se agregó agua y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar (7 α ,17 β)-7-etenil-3-metoxiestra-2,5(10),14-trien-17-ol (1,48 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

xii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (1,48 g) fue hidrolizado para dar, después de la cromatografía en columna y la cristalización, (7 α ,17 β)-7-etenil-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona (0,419 g), p.f. 129-136°C.

Ejemplo 5

(7 α ,17 β)-17-Hidroxi-7-propilestra-4,14-dien-3-ona.

(7 α ,17 β)-17-Hidroxi-7-propilestra-4,14-dien-3-ona fue preparada de manera análoga a la descrita en el Ejemplo 1. P.f. x°C.

Ejemplo 6

(7 α ,17 β)-7-(3-Fluoropropil)-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona.

1) Una mezcla de granulado de litio (que contenía 0,5% de sodio; 5,60 g) en éter dietílico seco (250 ml) fue

enfriada a -30°C . Se agregó 1-bromo-3-[[(1,1-dimetiletil)-dimetilsilil]oxi]propano (101,2 g) en 45 minutos, manteniendo la temperatura bajo 0°C . Después de la adición del bromuro, la mezcla de reacción fue agitada por 45 minutos adicionales a 20°C . En un segundo matraz, una suspensión de yoduro de cobre(I) (38,1 g) en tetrahidrofurano seco (200 ml) fue enfriada a -30°C . La solución del compuesto de organolitio fue agregada en 5 minutos ($-20 \leq T \leq -10^{\circ}\text{C}$), y la agitación se continuó por 5 minutos adicionales. Enseguida, se agregó una solución de (17 α)-17-[(trimetilsilil)oxi]-19-norpregna-4,6-dien-20-in-3-ona (Ejemplo 1, etapa 1; 51,6 g) en tetrahidrofurano seco (200 ml) en 5 minutos, y la mezcla de reacción fue agitada a -20°C por 1 hora. La mezcla fue vertida en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y amoníaco concentrado (9:1), y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas. El residuo fue disuelto en acetona (500 ml). Se agregó ácido clorhídrico (6 M, 25 ml) y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas. Se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la acetona fue removida. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas. La cromatografía en columna dio (7 α ,17 α)-17-hidroxi-7-(3-hidroxipropil)-19-norpregn-4-en-20-in-3-ona (39,4 g).

11) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en vi del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior

(38,4 g) fue convertido en (7 α ,17 α)-17-hidroxi-7-[3-(acetiloxi)propil]-19-norpregn-4-en-20-in-3-ona (40,5 g).

iii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iv del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (40,5 g) fue convertido en (7 α)-7-[3-(acetiloxi)propil]estr-4-eno-3,17-diona (39,0 g).

iv) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (39,0 g), bromuro de cobre(II) (54,0 g), bromuro de litio (10,3 g) y acetonitrilo (1.166 ml), fue calentada a reflujo por 3 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y amoníaco concentrado (4:1), y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para producir (7 α)-7-[3-(acetiloxi)propil]-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (36,8 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

v) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en vi del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (36,8 g) fue convertido en (7 α)-7-[3-(acetiloxi)propil]-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (19,3 g).

vi) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en vii del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior (19,3 g) fue convertido en 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α)-7-[3-(acetiloxi)propil]-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (21,8 g).

vii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iv del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior

(21,8 g) fue convertido en 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α)-7-(3-hidroxipropil)-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (18,9 g).

viii) Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (18,7 g) en dimetoxietano seco (80 ml) fue agregada gota a gota a una solución de tribromuro de piridinio (35,9 g) en una mezcla de dimetoxietano seco (80 ml) y etilenglicol (28 ml), evitando que la temperatura subiera por sobre la temperatura ambiente. Después de agitar por una hora, la mezcla fue vertida en una solución de tiosulfato de sodio (27,1 g) en agua (159 ml), y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α ,16 α)-16-bromo-7-(3-hidroxipropil)-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (24,3 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

ix) Una solución del bromuro obtenido en la etapa anterior (24,3 g) en dimetil sulfóxido seco (41 ml) fue agregada gota a gota a una solución de ter-butóxido de potasio (14,9 g) en el mismo solvente (41 ml), evitando que la temperatura subiera por sobre 40°C. la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas, y luego vertida en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio 1,2-etanodiil acetal cíclico

de (7 α)-7-(3-hidroxipropil)-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (13,1 g).

x) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en xii del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior (5,46 g) fue convertido en (7 α)-7-(3-hidroxipropil)-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (5,01 g).

xi) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en xiii, xiv, xv y xvi, respectivamente, del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior (3,19 g) fue convertido en (7 α ,17 β)-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-(3-hidroxipropil)-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraeno (1,96 g).

xii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en xviii del Ejemplo 2, el producto obtenido en la etapa anterior (0,68 g) fue convertido en (7 α ,17 β)-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-metoxi-7-[3-[(metilsulfonil)-oxi]propil]estra-1,3,5(10),14-tetraeno (0,67 g).

xiii) El producto obtenido en la etapa anterior (0,28 g) fue disuelto en una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1M, secado sobre tamices moleculares 4 A, 5 ml). Después de 5 horas de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto fue extraído con éter dietílico; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar una mezcla de (7 α ,17 β)-7-(3-fluoropropil)-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol y (7 α ,17 β)-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-(3-fluoropropil)-3-metoxi-

estra-1,3,5(10),14-tetraeno (0,25 g, proporción 4:1). La mezcla fue usada en la etapa siguiente sin mayor purificación.

xiv) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iii del Ejemplo 1, la mezcla obtenida en la etapa anterior (0,25 g) fue tratada con ácido con el fin de lograr la descomposición completa del silil éter, para obtener (7 α ,17 β)-7-(3-fluoropropil)-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (0,094 g).

xv) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en x del Ejemplo 1, usando ter-butanol para extinguir la reacción, el producto obtenido en la etapa anterior (0,094 g) fue convertido en (7 α ,17 β)-7-(3-fluoropropil)-3-metoxiestra-2,5(10),14-trien-17-ol (0,13 g).

xvi) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (0,13 g) fue hidrolizado para dar, después de la cromatografía en columna, (7 α ,17 β)-7-(3-fluoropropil)-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona (0,041 g), $[\alpha]_D^{20} = +16,4^\circ$ (c = 2,03, CHCl₃).

Ejemplo 7

(7 α ,17 β)-17-Hidroxi-7-(2-propenil)estra-4,14-dien-3-ona

1) Yodo (0,292 g) fue agregado a una solución de trifenilfosfina (0,32 g) e imidazol (0,082 g) en diclorometano seco (7,5 ml). Después de la reacción completa del yodo, se agregó una solución de (7 α ,17 β)-17-[[(1,1-dimetil-etil)dimetilsilil]oxi]-7-(3-hidroxipropil)-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraeno (Ejemplo 6, etapa xi; 0,25 g) en diclorometano seco (3 ml), y la mezcla fue agitada por 30

minutos a temperatura ambiente. Enseguida, fue vertida en una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, y el producto fue extraído con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio $(7\alpha,17\beta)$ -17-[[$(1,1$ -dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-(3-yodopropil)-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraeno (0,29 g).

ii) Una solución del yoduro obtenido en la etapa anterior (0,17 g) en dimetil sulfóxido (5 ml) fue tratada con ter-butóxido de potasio (1,62 g), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora. La mezcla fue vertida en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto fue extraído con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio $(7\alpha,17\beta)$ -3-metoxi-7-(2-propenil)estra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (0,075 g).

iii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en x del Ejemplo 1, usando ter-butanol para extinguir la reacción, el producto descrito en la etapa anterior (0,150 g) fue convertido en una mezcla de $(7\alpha,17\beta)$ -3-metoxi-7-(2-propenil)estra-2,5(10),14-trien-17-ol y $(7\alpha,17\beta)$ -3-metoxi-7-propilestra-2,5(10),14-trien-17-ol (0,144 g, proporción 2:3).

iv) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (0,144 g) fue hidrolizado para obtener, después de la

cromatografía en columna y HPLC preparatoria (de fase inversa) (7 α ,17 β)-17-hidroxi-7-(2-propenil)estra-4,14-dien-3-ona (x g), p.f. °C.

Ejemplo 8

(7 α ,17 β)-7-Butil-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona (a) y (7 α ,17 β)-7-(3-butenil)-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona (b).

i) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iv del Ejemplo 4, (7 α ,17 β)-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-7-(3-hidroxipropil)-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraeno (Ejemplo 6, etapa xi; 0,40 g) fue convertido en 3-[(7 α ,17 β)-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-7-il]propanal (0,40 g).

ii) Una mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfonio (0,94 g), ter-butóxido de potasio (0,26 g) y tolueno seco (10 ml) fue calentada a reflujo por una hora. Se agregó una solución del aldehído obtenido en la etapa anterior (0,40 g) en tolueno seco (5 ml), y el calentamiento se continuó por una hora más. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7 α ,17 β)-7-(3-butenil)-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraeno (0,40 g).

iii) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa

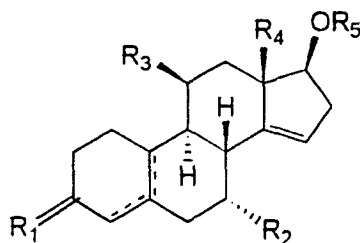
anterior (0,40 g) fue convertido en $(7\alpha,17\beta)$ -7-(3-butenil)-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (0,39 g).

iv) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en x del Ejemplo 1, usando ter-butanol para extinguir la reacción, el producto descrito en la etapa anterior (0,39 g) fue convertido en una mezcla de $(7\alpha,17\beta)$ -7-butil-3-metoxiestra-2,5(10),14-trien-17-ol y $(7\alpha,17\beta)$ -7-(3-butenil)-3-metoxiestra-2,5(10),14-trien-17-ol (0,37 g, proporción 3:1).

v) Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en iii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (0,37 g) fue hidrolizado para dar, después de la cromatografía en columna (fase inversa) y HPLC preparatoria, $(7\alpha,17\beta)$ -7-butil-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona (x g), p.f. °C, y $(7\alpha,17\beta)$ -7-(3-butenil)-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona (x g), p.f. °C .

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que satisface la Fórmula estructural I:



Fórmula I

donde R₁ es O, (H,H), (H,OR), NOR, siendo R hidrógeno, (C₁₋₆)alquilo o (C₁₋₆)acilo;

R₂ es (C₂₋₄)alquilo, (C₂₋₄)-alquenilo o (C₂₋₄)alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por halógeno; o

R₂ es ciclopropilo o ciclopropenilo, cada uno opcionalmente sustituido por (C₁₋₂)alquilo o halógeno;

R₃ es hidrógeno, (C₁₋₂)alquilo o etenilo;

R₄ es (C₁₋₂)alquilo;

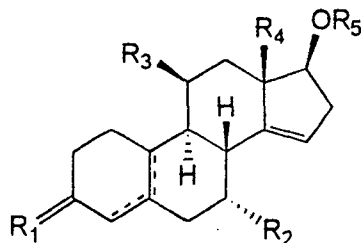
R₅ es hidrógeno o (C₁₋₁₅)acilo;

y las líneas de puntos indican enlaces opcionales.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R₂ se selecciona del grupo consistente en etilo, etenilo, etinilo, propilo, 1-propenilo, 1-propinilo, 1,2-propadienilo y ciclopropilo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado porque R₂ es C₂.

4. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y comprende, como un agente medicinal activo, un compuesto esteroide que satisface la Fórmula estructural I:



Fórmula I

donde R_1 es O, (H,H), (H,OR), NOR, siendo R hidrógeno, (C₁₋₆)alquilo o (C₁₋₆)acilo;

R_2 es (C₂₋₄)alquilo, (C₂₋₄)alquenilo o (C₂₋₄)alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por halógeno; o

R_2 es ciclopropilo o ciclopropenilo, cada uno opcionalmente sustituido por (C₁₋₂)alquilo o halógeno;

R_3 es hidrógeno, (C₁₋₂)alquilo o etenilo;

R_4 es (C₁₋₂)alquilo;

R_5 es hidrógeno o (C₁₋₁₅)acilo;

y las líneas de puntos indican enlaces opcionales.

5. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque en el compuesto esteroide, R_2 se selecciona del grupo consistente en etilo, etenilo, etinilo, propilo, 1-propenilo, 1-propinilo, 1,2-propadienilo y ciclopropilo.

6. Una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque el compuesto esteroide

es $(7\alpha, 17\beta)$ -7-etil-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona o $(7\alpha, 17\beta)$ -7-etenil-17-hidroxiestra-4,14-dien-3-ona.

7. Una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 5-6, caracterizada porque es adecuada para administración oral.

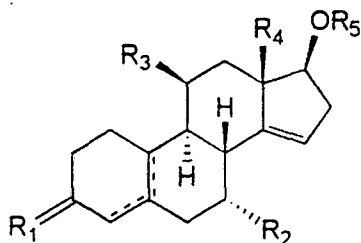
8. El uso de un compuesto que satisface la Fórmula I para la preparación de un medicamento para tratar la insuficiencia androgénica.

9. Un kit para la anticoncepción masculina que comprende un medio para la administración de un progestágeno y un medio para la administración de un andrógeno, caracterizado porque este último medio es una formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4-7.

802.003Pr.

RESUMEN

Nuevos andrógenos oralmente activos son derivados de Δ^{14} -nandrolona 7α -sustituídos. Los compuestos satisfacen la fórmula general:



Fórmula I

donde R_1 es O, (H,H), (H,OR), NOR, siendo R hidrógeno, (C₁₋₆)alquilo o (C₁₋₆)acilo;

R_2 se selecciona del grupo consistente en (C₂₋₄)alquilo, (C₂₋₄)alquenilo o (C₂₋₄)alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por halógeno; o

R_2 es ciclopropilo o ciclopropenilo, cada uno opcionalmente sustituido por (C₁₋₂)alquilo o halógeno;

R_3 es hidrógeno, (C₁₋₂)alquilo o etenilo;

R_4 es (C₁₋₂)alquilo;

R_5 es hidrógeno o (C₁₋₁₅)acilo;

y las líneas de puntos indican enlaces opcionales.