

63 60

CAVELIER
AB GADOS

WEB SITE: www.caveller-abogados.com
E-MAIL: caveller@columsal.net.co

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

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00092012 00000001 Folios: 48
Fecha (AMB): 2001-02-15 17:20:33
Trámite : 002 PATENTES D I REGISTRO/ 329 COMPLETO
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Referencia : Expediente No. 00.092.012
Solicitante : AKZO NOBEL N.V.
Asunto : Solicitud de patente para:
"NUEVOS ESTEROIDES CON ACTIVIDAD ANDROGENICA Y
SU USO COMO ANTICONCEPTIVOS MASCULINOS Y PARA
TRATAR INSUFICIENCIA ANDROGENICA"
Fecha de solicitud : 1 de diciembre de 2000

TRAMITE 002 EVENTO 001 ACTUACION 329

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado de la solicitante en el asunto de la referencia, atentamente, presento con este escrito la copia certificada de la solicitud de patente europea No. 99204080.8 del 2 de diciembre de 1999, junto con la respectiva traducción de su carátula, descripción y reivindicaciones 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, 15 FEB. 2001
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 11214-801-020-3
JJC-ID-122



**Europäisches
Patentamt**

**European
Patent Office**

**Office européen
des brevets**

2

61 61

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung 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°

99204080.8

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, 23/11/00
LA HAYE, LE**



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

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

Anmeldung Nr.:
Application no.:
Demande n°: **99204080.8**

Anmeldetag:
Date of filing:
Date de dépôt: **02/12/99**

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

Bezeichnung der Erfindung:
Title of the invention:
Titre de l'invention:
14,15-beta-methylene substituted 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:
C07J53/00, A61K31/565

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

Bemerkungen:
Remarks:
Remarques:

See for original title page 1 of the description.

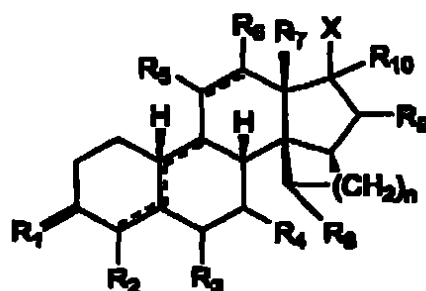
NOVEL ANDROGENS

The present invention is in the field of androgens and pertains to a novel group of steroids having an unexpected androgenic activity, and to very potent androgens included in this group.

5

The steroids of the invention are characterised by the presence of an annelated ring including carbon atoms 14 and 15 of the steroid skeleton. Contrary to natural steroid hormones, such as testosterone and estradiol, which have a configuration 14α , it should be noted that the annelation has the β -configuration. Further, a hydroxy or hydroxymethyl group is present in α - or β -position at carbon atom no. 17. The steroids according to the invention satisfy the structural formula I:

10



Formula I

wherein

- 15 R_1 is O, (H,H), (H,OR), NOR, with R being hydrogen, (C_{1-4}) alkyl, (C_{1-4}) acyl;
 R_2 is hydrogen, (C_{1-4}) alkyl, or halogen;
 R_3 is hydrogen, (C_{1-4}) alkyl, (C_{2-4}) alkenyl, or (C_{2-4}) alkynyl;
 R_4 is hydrogen, halogen, or cyano; or R_4 is (C_{1-4}) alkyl, (C_{2-4}) alkenyl or (C_{2-4}) alkynyl, each optionally substituted by hydroxy, (C_{1-4}) alkoxy, oxo, halogen, or cyano;
 20 R_5 is hydrogen, (C_{1-4}) alkoxy, or halogen; or R_5 is (C_{1-4}) alkyl, (C_{2-4}) alkenyl, (C_{2-4}) alkynyl, a (C_{1-4}) alkylidene group, or a (C_{2-4}) alkenylidene group, each optionally substituted by hydroxy, (C_{1-4}) alkoxy, oxo, halogen, or cyano;
 R_6 is hydrogen, or (C_{1-4}) alkyl;
 R_7 is (C_{1-4}) alkyl;
 25 R_8 is hydrogen, (C_{1-4}) alkoxy, halogen, or cyano; or R_8 is (C_{1-4}) alkyl, (C_{2-4}) alkenyl or (C_{2-4}) alkynyl, each optionally substituted by hydroxy, (C_{1-4}) alkoxy, oxo, halogen, or cyano;

R_9 is hydrogen, (C_{1-6}) alkoxy, halogen, or cyano; or R_9 is (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkenyl or (C_{2-6}) alkynyl, each optionally substituted by hydroxy, (C_{1-6}) alkoxy, oxo, halogen, or cyano; R_{10} is hydrogen, halogen, or cyano; or R_{10} is (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkenyl or (C_{2-6}) alkynyl, each optionally substituted by hydroxy, (C_{1-6}) alkoxy, oxo, halogen, or cyano;

5 X is $-OR_{11}$, with R_{11} being hydrogen, SO_2H , (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) acyl; or

X is $-CR_{12}R_{13}OR_{11}$, wherein R_{12} and R_{13} are independently hydrogen, cyano, or phenyl, the latter optionally substituted by hydroxy, (C_{1-6}) alkoxy, (C_{1-6}) alkyl or halogen; or R_{12} and R_{13} are independently (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkenyl, (C_{3-6}) cycloalkyl, (C_{3-6}) cycloalkenyl or (C_{2-6}) alkynyl, each optionally substituted by hydroxy, (C_{1-6}) alkoxy, phenyl, oxo, halogen, or cyano; or R_{12}

10 and R_{13} together with the carbon atom at which they are placed form a (C_{3-6}) cycloalkane ring or a (C_{3-6}) cycloalkene ring; and R_{11} has the previously given meaning;

n is 0, 1 and 2; and

the dotted lines indicate optional bonds, selected from a Δ^4 , $\Delta^{4(10)}$, or Δ^{11} double bond, or a $\Delta^{4,9}$ or $\Delta^{4,11}$ diene system.

15 The invention not only pertains to steroids which satisfy structural formula I, but also to pharmaceutically acceptable salts or esters, prodrugs and precursors thereof.

20 The term (C_{1-6}) 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 (C_{1-4}) alkyl means an alkyl group having 1-4 carbon atoms. Preferred alkyl groups have 1-4 carbon atoms, and most preferred alkyl groups are methyl and ethyl.

25 The term (C_{2-6}) alkenyl means a branched or unbranched alkenyl group having at least one double bond and 2-6-carbon atoms. Preferred alkenyl groups have 2-4 carbon atoms, such as vinyl and propenyl.

30 The term (C_{2-6}) alkynyl means a branched or unbranched alkynyl group having at least one triple bond and 2-6 carbon atoms. Preferred alkynyl groups have 2-4 carbon atoms, such as ethynyl and propynyl.

02-12-1999

EP99204080.8

SPEC

67

64

The term (C_{1-6}) alkylidene means a branched or unbranched alkylidene group having 1-6 carbon atoms. Preferred alkylidene groups have 1-4 carbon atoms, and most preferred is methylene.

- 5 The term (C_{2-6}) alkenylidene means a branched or unbranched alkenylidene group having 2-6 carbon atoms. Preferred alkenylidene groups have 2-4 carbon atoms, such as ethenylidene.

The term (C_{3-6}) cycloalkyl or (C_{3-6}) cycloalkane ring means a cycloalkane ring having 3-6 carbon atoms, like cyclopropane, cyclobutane, cyclopentane and cyclohexane.

10

The term (C_{5-6}) cycloalkenyl or (C_{5-6}) cycloalkene ring means a cycloalkene ring having at least one double bond and 5 or 6 carbon atoms.

- 15 The term (C_{1-6}) alkoxy means a branched or unbranched alkyloxy group having 1-6 carbon atoms, like methyloxy, ethyloxy, propyloxy, isopropyloxy, butyloxy, isobutyloxy, tertiary butyloxy, pentyloxy, and hexyloxy. Likewise, the term (C_{1-4}) alkoxy means a branched or unbranched alkyloxy group having 1-4 carbon atoms. Preferred alkyloxy groups have 1-4 carbon atoms, and most preferred is methyloxy.

- 20 The term (C_{1-6}) acyl means an acyl group derived from a carboxylic acid having 1-6 carbon atoms, like formyl, acetyl, propanoyl, butyryl, 2-methylpropanoyl, pentanoyl, pivaloyl, and hexanoyl. Likewise, the term (C_{1-15}) acyl means an acyl group derived from a carboxylic acid having 1-15 carbon atoms. Also included within the definition of (C_{1-15}) acyl are

$[(C_{3-6})\text{cycloalkyl}]$ carbonyl,

- 25 $[(C_{3-6})\text{cycloalkenyl}]$ carbonyl,
benzoyl,

$[(C_{1-12})\text{alkyl}](C_{3-6})\text{cycloalkyl}]$ carbonyl,

$[(C_{2-12})\text{alkenyl}](C_{3-6})\text{cycloalkyl}]$ carbonyl],

$[(C_{2-12})\text{alkynyl}](C_{3-6})\text{cycloalkyl}]$ carbonyl],

- 30 $[(C_{1-15})\text{alkyl}](C_{3-6})\text{cycloalkenyl}]$ carbonyl],

$[(C_{2-15})\text{alkenyl}](C_{3-6})\text{cycloalkenyl}]$ carbonyl],

[(C₂₋₁₀)alkynyl](C₁₋₄cycloalkenyl)carbonyl],

(C₁₋₄)alkylbenzoyl,

(C₂₋₄)alkenylbenzoyl,

(C₂₋₄)alkynylbenzoyl.

- 5 Also included within the definition of (C₁₋₄)acyl or (C₁₋₁₂)acyl are acyl groups derived from dicarboxylic acids, like hemi-maloyl, hemi-succinoyl, hemi-glutaroyl, and so on. Preferred is hemi-succinoyl.

- 10 The term halogen means fluorine, chlorine, bromine, or iodine. When halogen is a substituent at an alkyl group, like in the definition R₁, R₄, R₅, R₄₋₁₀, R₁₂ and R₁₃, Cl and F are preferred, F being most preferred.

- 15 The 14β,15β-annulated steroid derivatives of this invention have the natural configurations 5α, 8β, 9α, 10β, and 13β. The configuration at C-17 can be either 17α or 17β. The compounds of the invention may possess also one or more additional chiral carbon atoms. They 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.

- 20 For therapeutic use, salts of the compounds of formula I are those wherein the counterion is pharmaceutically acceptable. However, salts of the acids according to formula I may also find use, for example, in the preparation or purification of a pharmaceutically acceptable compound. All salts, whether pharmaceutically acceptable or not, are included within the ambit of the present invention. Examples of salts of acids according to the invention are mineral salts such as sodium salt, potassium salt, and salts derived from organic bases like ammonia, imidazole, 25 ethylenediamine, triethylamine and the like.

- 30 The compounds of the invention as described hereinbefore in general possess an unexpected androgenic activity. Androgenic activity can be measured in various ways. Thus, the potency of androgens can be determined *in vitro* using the cytoplasmic androgen receptor from human breast tumor cells (MCF-7 cell line); see Bergink, E.W. *et al*, *Comparison of the receptor binding properties of nandrolone and testosterone under in vitro and in vivo conditions*, J.

Steroid Biochem. 22, 831-836 (1985). It is also possible to use Chinese hamster ovary (CHO) cells transfected with the human androgen receptor (incubation time 16 h, temperature 4 °C) and compared with the affinity of 5 α -dihydrotestosterone [according to the procedure described by Bergink, E.W. *et al*, J. Steroid Biochem. 19, 1563-1570 (1983)]. The transactivative androgen activity of the compounds of the invention can be measured, e.g. in Chinese hamster ovary cells (CHO) transfected with the human androgen receptor (hAR), in combination with a mouse mammary tumor virus (MMTV), and luciferase receptor gene (incubation time 16 h, temperature 37 °C) and compared with the activity of 5 α -dihydrotestosterone [according to the procedure described by Schoonen, W.G.B.J. *et al*, Analyt. Biochem. 261, 222-224 (1998)]. For the *in vivo* potency determination of androgens the classical Hershberger test can be used. In this test the androgenic (increase in prostate weight) and anabolic activities [increase of the musculus levator ani (MLA)] of a compound are tested in immature castrated rats after daily administration for 7 days; see Hershberger, L.G. *et al*, *Myotrophic activity of 19-Nortestosterones and other steroids determined by modified levator ani muscle method*, Proceedings of the society for experimental biology and medicine 83, 175-180 (1953). Additionally, the effect of an androgenic compound on LH suppression can be tested in mature castrated rats according to Kumar, N. *et al*, *The biological activity of 7 α -methyl-19-nortestosterone is not amplified in male reproductive tract as is that of testosterone*, Endocrinology 130, 3677-3683 (1992).

The preference goes to those compounds according to the invention which exhibit a relatively high androgenic activity. Thus, the preferred compounds of the invention are those satisfying the above structural formula I, wherein R₁ is oxo, and the dotted lines indicate a Δ^4 double bond. More preferred are compounds wherein R₁ is 7 α -methyl. Even more preferred are compounds with substituents X in α -position. A specifically preferred compound of the invention is (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-(hydroxymethyl)-7-methyl-14,15-methylenestr-4-en-3-one.

As androgenic hormones the steroids of the present invention can be used in, int.al., male contraception and male HRT (hormone replacement therapy). Thus, e.g. male contraception may comprise a regimen of administration of hormones in which a progestagen serves to achieve a contraceptive effect and an androgen serves to supplement the resulting decreased

02-12-1999

EP99204080.8

SPEC

6

testosterone level. Another option is that male contraception is performed with an androgenic hormone alone. The androgens can also be used for androgen supplementation in the partially androgen deficient ageing male. Next to the use in the male, the androgens of the invention also can be used in the female, e.g. as androgen replacement therapy in postmenopausal women.

The present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a steroid compound according to the invention mixed with a pharmaceutically acceptable auxiliary, such as described in the standard reference, Germino *et al*, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, see especially Part 8: Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture). The mixture of the steroid compounds according to the invention and the pharmaceutically acceptable auxiliary may be compressed into solid dosage units, such as pills, tablets, or be processed into capsules or suppositories. By means of pharmaceutically suitable liquids the compounds can also be applied as an injection preparation in the form of a solution, suspension, emulsion, or as a spray, e.g. nasal spray. For making dosage units, e.g. tablets, the use of conventional additives such as fillers, colorants, polymeric binders and the like is contemplated. In general any pharmaceutically acceptable additive which does not interfere with the function of the active compounds can be used. The steroid compounds of the invention may also be included in an implant, a vaginal ring, a patch, a gel, and any other preparation for sustained release.

Suitable carriers with which the compositions can be administered include lactose, starch, cellulose derivatives and the like, or mixtures thereof used in suitable amounts.

Furthermore, the invention relates to the use of the steroid compound according to the invention for the manufacture of a medicament in the treatment of androgen-deficiency, such as in male or female HRT (hormone replacement therapy). Accordingly, the invention also includes a method of treatment in the field of male or female HRT, comprising the administration to a male or female patient suffering from an androgen-deficiency, of a compound as described hereinbefore (in a suitable pharmaceutical dosage form).

Further, the invention relates to the use of a steroid compound according to the invention for the manufacture of a medicament having contraceptive activity (for which in the art the term "contraceptive agent" is also used). Thus the invention also pertains to the medical indication of contraception, i.e. a method of contraception comprising the administration to a subject, being a male, preferably a human male, of a compound as described hereinbefore (in a suitable pharmaceutical dosage form), in combined therapy with a progestagen or not.

The androgens according to the invention can also be used in a kit for male contraception. Although this kit can comprise one or more androgens only, it is preferred that it comprises means for the administration of a progestagen and means for the administration of an androgen. The latter means is a pharmaceutical formulation comprising compound according to the invention as described hereinbefore, and a pharmaceutically acceptable carrier.

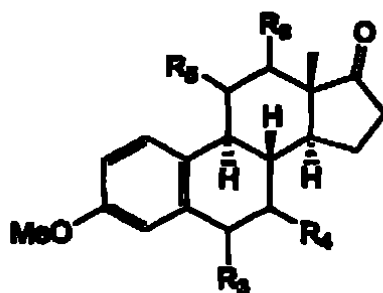
The invention also pertains to a method of treatment comprising administering to a (notably human) male or female in need of androgen-supplementation a therapeutically effective amount of a $14\beta,15\beta$ -annelated steroid as described hereinbefore. This is irrespective of whether or not the need for androgen-supplementation has arisen as a result of male contraception involving the administration of a sterilitant, such as a progestagen.

Further, the invention pertains to a method of contraception, comprising administering to a fertile male, notably human, a $14\beta,15\beta$ -annelated steroid as described hereinbefore in a dosage amount and regimen which is sufficient for said compound to be contraceptively effective *per se*. Alternatively, the method of contraception provided by the present invention comprises administering to a fertile male, notably human, a contraceptively effective combination of a sterilitant, such as a progestagen, and a $14\beta,15\beta$ -annelated steroid as described hereinbefore.

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 $14\beta,15\beta$ -[1,(n+1)-alkenediyl] group and a (substituted) 17-(hydroxymethyl) group (when $X = -CR_{12}R_{13}OR_{11}$) to the steroid nucleus.

A convenient starting material for the preparation of compounds of formula I wherein R_1 is oxo; R_2, R_3, R_{10} and R_{11} are hydrogen; R_4, R_5, R_6, R_7 and R_8 are hydrogen or (C_{1-4}) alkyl; R_9 is methyl; X is 17α -OH or 17β -OH, or X is 17α - $CR_{12}R_{13}OH$ or 17β - $CR_{12}R_{13}OH$, wherein R_{12} and R_{13} have the previously given meaning; and the dotted lines indicate a Δ^4 double bond, is for instance a compound of general formula II, wherein R_2, R_4, R_5 and R_6 are hydrogen or (C_{1-4}) alkyl, whose synthesis is known in literature, or which can be prepared using standard methods.



Formula II

A possible synthesis route is as follows. A 3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one derivative of formula II can be converted to the the corresponding cyclic 1,2-ethanediyl acetal which can then be brominated to afford a (16 α)-16-bromo-3-methoxyestra-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 [Rasmussen, 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-methoxyestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-one derivative which is then converted to a 3-methoxyestra-1,3,5(10),14,16-pentaen-17-ol acetate by acid-catalyzed reaction with acetic anhydride, isopropenyl acetate or other acetylating agents [Rasmussen, *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 [Rasmussen, *supra*] to result in the formation of a (17 β)-3-methoxyestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol derivative.

Compounds ($n = 0$, $X = 17\beta$ -OH) can be prepared from a (17 β)-3-methoxyestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol derivative as follows: addition of a suitable carbene intermediate to the Δ^{14} double bond, resulting in a (14 β ,15 β ,17 β)-3-methoxy-14,15-methylenestra-1,3,5(10)-trien-17-ol derivative [Helquist, P., in *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4, p. 951, Pergamon Press, Oxford, New York (1991); Nair, V., *ibid.*, Vol. 4, p. 999 (1991); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., 1989, p. 71], Birch reduction of the aromatic ring [Caine, D., in *Org. Reactions* 23, p. 1, Wiley, New York, 1976] and, finally, hydrolysis of the resulting (14 β ,15 β ,17 β)-3-methoxy-14,15-methylenestra-2,5(10)-dien-17-ol to produce a (14 β ,15 β ,17 β)-17-hydroxy-14,15-methylenestra-4-en-3-one derivative of the invention.

Compounds ($n = 0$, $X = 17\alpha$ -OH) can be prepared from a (14 β ,15 β ,17 β)-3-methoxy-14,15-methylenestra-1,3,5(10)-trien-17-ol derivative by inversion of configuration at C-17 followed by Birch reduction and hydrolysis. Epimerization can be accomplished by oxidation [for oxidation reactions see: Hudlicky, M., *Oxidations in Organic Chemistry*, ACS Monograph 186, Washington, DC, 1990] of the 17 β -hydroxy group to 17-oxo followed by reduction with lithium aluminium hydride or sodium borohydride, by means of a Mitsunobu reaction [see Hughes, D.L., *Organic Reactions* 42, 335 (1992) and Dodge, J.A. *et al*, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 6, 1 (1996)], or by treatment with methanesulfonyl chloride or *p*-toluenesulfonyl chloride followed by reaction with an oxygen nucleophile [e.g. potassium superoxide, see Corey, E.J. *et al*, *Tetrahedron Lett.* 3183 (1975) and Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., 1989, p. 479].

Compounds ($n = 1$, $X = 17\alpha$ -OH or 17 β -OH) can be prepared from a 3-methoxyestra-1,3,5(10),14,16-pentaen-17-ol acetate derivative by a method developed by Bull which enables the preparation of a (14 β ,15 β ,17 α)-3-methoxy-14,15-ethylenestra-1,3,5(10)-trien-17-ol or the corresponding 17 β -hydroxy isomer [Bull, J.R. *et al*, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 271 (1993)]. Birch reduction and hydrolysis results in a (14 β ,15 β ,17 α)-17-hydroxy-14,15-ethylenestra-4-en-3-one or a (14 β ,15 β ,17 β)-17-hydroxy-14,15-ethylenestra-4-en-3-one of the invention.

02-12-1999

EP99204080.8

SPEC

Compounds ($n = 2$, $X = 17\alpha\text{-OH}$ or $17\beta\text{-OH}$) can be prepared from a 3-methoxyestra-1,3,5(10),14,16-pentaen-17-ol acetate derivative by a method developed by Bull which enables the preparation of a (14 β ,15 β)-3-methoxy-14,15-trimethyleneestra-1,3,5(10)-trien-17-one, a (14 β ,15 β ,17 α)-3-methoxy-14,15-trimethyleneestra-1,3,5(10)-trien-17-ol or the corresponding 17 β -hydroxy isomer [Bull, J.R. *et al*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1581 (1999); Bull, J.R. *et al*, Tetrahedron 50, 6363 (1994)]. Birch reduction and hydrolysis of the 17-hydroxy compounds results in a (14 β ,15 β ,17 α)-17-hydroxy-14,15-trimethyleneestr-4-en-3-one or a (14 β ,15 β ,17 β)-17-hydroxy-14,15-trimethyleneestr-4-en-3-one of the invention.

10 Compounds ($n = 0,1,2$; $X = 17\alpha\text{-CH}_2\text{OH}$ or $17\beta\text{-CH}_2\text{OH}$) can be prepared from 14 β ,15 β -annelated 3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one derivatives, obtained by oxidation of the corresponding 17-hydroxy compounds described above or reported in literature [Bull, *supra*].

The conversion of 17-oxo to 17-CH₂OH can be accomplished in several ways:

(a) 1: Wittig or Peterson reaction to a 14 β ,15 β -annelated 3-methoxy-17-methyleneestra-1,3,5(10)-triene derivative [Maercker, A., in Org. Reactions 14, p. 270, Wiley, New York, 1965; Ager, D.J., in Org. Reactions 38, p. 1, Wiley, New York, 1990]; 2: hydroboration, for instance by use of 9-BBN, disiamylborane, or tetrabutylborane [see e.g. Zweifel, G. *et al*, in Org. Reactions 13, p. 1, Wiley, New York, 1963], resulting in the formation of a 14 β ,15 β -annelated (17 α)-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-methanol derivative and/or the corresponding 17 β isomer.

(b) 1: Conversion of the 17-ketone to a 14 β ,15 β -annelated (17 α)-3-methoxyspiroestra-1,3,5(10)-trien[17,2']oxirane by reaction with e.g. trimethylsulfonium iodide/*n*-BuLi [Corey, E.J. *et al*, J. Am. Chem. Soc. 87, 1353 (1965)]; 2: (Lewis)acid-catalyzed isomerization of the 17 α -oxirane to 17 α -formyl [Rickborn, B., in Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 3, p. 733, Pergamon Press, Oxford, New York (1991)]; 3: reduction of 17 α -formyl to 17 α -CH₂OH.

(c) 1: Conversion of the 17-ketone to a 17-methylene compound; 2: epoxidation with e.g. a peroxy acid, such as *m*-chloroperbenzoic acid, to a 14 β ,15 β -annelated (17 α)- or (17 β)-3-methoxyspiroestra-1,3,5(10)-trien[17,2']oxirane; 3: (Lewis)acid-catalyzed isomerization of the 17-oxirane to 17-formyl as described under (b); 4: reduction of 17-formyl to 17-CH₂OH.

- (d) 1: Conversion of the 17-ketone to a 17 α - or 17 β -oxirane as described under (b) and (c); 2: Lewis acid-catalyzed reduction to the 17-methanol steroid [using e.g. NaBH₄CN/BF₃·Et₂O, see: Tona, H. *et al*, Tetrahedron Lett. 28, 4569 (1987)].
- (e) 1: Reaction of the 17-ketone to the 17-cyano steroid by reaction with tosylmethyl isocyanide [TosMIC, see Bull, J.R. *et al*, Tetrahedron 31, 2151 (1975)]; 2: reduction of the cyano group to formyl by diisobutylaluminum hydride; 3: reduction of the 17-formyl group to 17-CH₂OH.
- (f) 1: Wittig condensation with (Ph)₃P-CHOMe; 2: hydrolysis of the resulting enol ether; 3: reduction of 17-formyl to 17-CH₂OH.
- 10 (g) 1: Conversion of the 17-ketone to a 17 α - or 17 β -oxirane as described under (b) and (c); 2: elimination to a 14 β ,15 β -annelated 3-methoxyestra-1,3,5(10),16-tetraene-17-methanol derivative; 3: hydrogenation of the Δ^{16} double bond.
- (h) 1: Cyanohydrin formation; 2: elimination to a 14 β ,15 β -annelated 3-methoxyestra-1,3,5(10),16-tetraene-17-carbonitrile derivative [Batiat, J.N.M. *et al*, Steroids 55, 109 (1990)];
- 15 3: diisobutylaluminum hydride reduction to the corresponding 17-carboxaldehyde; 4: reduction of the latter to the corresponding 17-methanol derivative; 5: hydrogenation of the Δ^{16} double bond.
- (i) 1: Conversion to a 14 β ,15 β -annelated 3-methoxyestra-1,3,5(10),16-tetraene-17-carbonitrile derivative as described under (h); 2: 1,4-reduction, e.g. by hydrogenation or by lithium or sodium in liquid ammonia, to a 14 β ,15 β -annelated 3-methoxyestra-1,3,5(10)-triene-17-carbonitrile derivative; 3: diisobutylaluminum hydride reduction to the corresponding 17-carboxaldehyde; 4: reduction of the latter to the corresponding 17-methanol derivative.
- 20 (j) 1: Conversion of the 17-ketone to the corresponding enol triflate [see e.g. Cacchi, S. *et al*, Tetrahedron Lett. 25, 4821 (1984)]; 2: palladium-catalyzed alkoxycarbonylation of the latter to a 14 β ,15 β -annelated alkyl 3-methoxyestra-1,3,5(10),16-tetraene-17-carboxylate [Cacchi, S. *et al*, Tetrahedron Lett. 26, 1109 (1985)]; 3: reduction of the latter to the corresponding 17-methanol derivative; 4: hydrogenation of the Δ^{16} double bond.
- 25 (k) 1: Conversion of the 17-ketone to a 14 β ,15 β -annelated alkyl 3-methoxyestra-1,3,5(10),16-tetraene-17-carboxylate as described under (j); 2: 1,4-reduction, e.g. by hydrogenation or by lithium or sodium in liquid ammonia, to a 14 β ,15 β -annelated alkyl 3-methoxyestra-1,3,5(10)-triene-17-carboxylate derivative; 3: reduction of the ester to 17-CH₂OH.
- 30

02-12-1999

EP99204080.8

SPEC

Some of these methods (e.g. b,d,e) result in the stereoselective formation of the 17α -CH₂OH isomer. Others (a,c,f-k) may give mixtures which can be separated by chromatography or crystallization. Almost all methods allow the inversion of stereochemistry at C-17 by deprotonation (of 17-carboxaldehyde, 17-carbonitrile, or 17-alkoxycarbonyl derivatives) followed by protonation.

The $14\beta,15\beta$ -annelated 3-methoxyestra-1,3,5(10)-triene-17-methanol derivatives thus obtained are subjected to Birch reduction and subsequent hydrolysis to produce the $14\beta,15\beta$ -annelated 17-(hydroxymethyl)estr-4-ene-3-one derivatives (17α or 17β) of the invention. Optionally, the 17α - and 17β -isomers can be separated in this stage.

Optionally, a $14\beta,15\beta$ -annelated 3-methoxyestra-1,3,5(10)-triene-17-carboxaldehyde mentioned above or prepared by oxidation of a 17-methanol compound can be reacted with an (organometallic) compound of formula $R_{12}M$ in which R_{12} has the previously given meaning except for hydrogen, any functional groups present in R_{12} being suitably protected, and M is Li, Na, K, MgX, ZnX, CaX₂, SiR₃, or SnR₃, to produce a $14\beta,15\beta$ -annelated 3-methoxy-17-(CHR₁₂OH)estra-1,3,5(10)-triene which is usually a mixture of C-20 epimers. The latter can be separated whereafter Birch reduction and hydrolysis as described above and removal of any protecting groups still present provides the $14\beta,15\beta$ -annelated 17-(CHR₁₂OH)estr-4-en-3-one derivatives of the invention in which R_{12} has the previously given meaning except for hydrogen.

Optionally, a $14\beta,15\beta$ -annelated 3-methoxy-17-(CHR₁₂OH)estra-1,3,5(10)-triene can be oxidized to obtain a 20-ketone which can then be reacted with an (organometallic) compound of formula $R_{13}M$, R_{13} having the previously given meaning except for hydrogen, any functional groups present in R_{13} being suitably protected, and M having the previously given meaning. In that case Birch reduction, hydrolysis and removal of any protecting groups still present will provide $14\beta,15\beta$ -annelated 17-(CR₁₂R₁₃OH)estr-4-en-3-one derivatives of the invention wherein R_{12} and R_{13} have the previously given meaning except for hydrogen. This procedure can also be used for the preparation of compounds of the invention in which R_{12} and R_{13} together with the carbon atom at which they are placed form a (C₂₋₆)cycloalkyl ring or a (C₂₋₆)cycloalkenyl ring.

Optionally, the 20-ketone can be reduced by reaction with LiAlH_4 , NaBH_4 , or other reducing agents. In that case, $14\beta,15\beta$ -annulated 17-(CHR_2OH)estr-4-en-3-one derivatives are obtained of inverted stereochemistry at C-20.

Optionally, a $14\beta,15\beta$ -annulated 3-methoxyestra-2,5(10)-diene-17-methanol derivative, i.e. the product obtained after the Birch reduction, can be oxidized to the corresponding 17-carboxaldehyde. Reaction with a compound of formula R_1M as described above and hydrolysis affords the $14\beta,15\beta$ -annulated 17-(CHR_2OH)estr-4-en-3-one derivatives of the invention as already described above. This reaction sequence allows the introduction of substituents R_{12} , and analogously, R_{13} , which would not survive a Birch reduction. Optionally, the $14\beta,15\beta$ -annulated 3-methoxyestra-2,5(10)-diene-17-methanol derivative might also be converted to a more stable system, e.g. a $14\beta,15\beta$ -annulated 3,3-dimethoxyestr-5(10)-ene-17-methanol derivative or a $14\beta,15\beta$ -annulated 17-(hydroxymethyl)estr-4-ene-3-one cyclic 1,2-ethanediyl (dithio)acetal derivative, prior to oxidation and reaction with R_1M , and so on.

Compounds of formula I with substituents at C-3, C-4, C-6, C-7, C-11, C-13, C-1', C-16 and C-17 other than those described under the definition of formula II, or compounds without double bonds in the steroid nucleus or with unsaturations other than a Δ^4 double bond, can be prepared as follows.

Compounds of the invention in which R_1 is (H_2), (H,OR), NOR , and R is H , (C_{1-6})alkyl, or (C_{1-6})acyl can be prepared, using standard methods, from compounds of formula I in which R_1 is oxo.

Compounds in which R_2 is (C_{1-6})alkyl or halogen are obtained, using standard methods, from compounds of formula I in which R_2 is hydrogen.

Compounds in which R_3 is (C_{1-6})alkenyl or (C_{1-6})alkynyl are obtained, using standard methods, from compounds of formula I in which R_3 is hydrogen.

Compounds with substituents R_4 other than hydrogen or (C_{1-6})alkyl can be prepared from e.g. (7 α ,17 β)-7-ethenyl-17-hydroxyestr-4-en-3-one which can be prepared by copper(I)-catalyzed 1,6-addition of vinyl lithium or a vinylmagnesium compound to e.g. (17 β)-17-(acetyloxy)estra-4,6-diene-3-one [Syntex, DE 1143199 (1963)]. Conversion to (7 α)-7-ethenyl-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one and construction of the functionalized and/or unsaturated side-chain at C-7 from 7-ethenyl are carried out using standard methods, and $14\beta,15\beta$ -annulation and

construction of the side-chain at C-17 are accomplished as described above. The precise sequence of reaction steps needed for these operations, and for the Birch reduction and the hydrolysis of the resulting *estra-2,5(10)-diene*, is dictated by methods common in synthetic strategy.

- 5 Compounds with substituents R_7 other than hydrogen or (C_{1-4}) alkyl can be obtained from a.g. (11 α)-11-hydroxy-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal [Collins, D.J. *et al*, *Aust. J. Chem.* **36**, 339 (1983)], (11 β)-11-hydroxy-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal [Choe, Y.S. *et al*, *J. Med. Chem.* **38**, 816 (1995)], (11 β)-11-(hydroxymethyl)-3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal [van den
10 Brook, A.J. *et al*, *Steroids* **30**, 481 (1977)], or 3-methoxyestra-1,3,5(10)-triene-11,17-dione cyclic 17-(1,2-ethanediyl acetal) [van den Brook, A.J. *et al*, *Rac. Trav. Chim. Pays-Bas* **94**, 35 (1975)]. Construction of functionalized and/or unsaturated side-chains at C-11 can be accomplished using methods known in the art. These operations are subject to the same limitations described for introduction of functionalized and/or unsaturated side-chains at C-7.

- 15 Compounds in which R_7 is a.g. ethyl can be prepared from a.g. 13-ethylgon-4-ene-3,17-dione [Brito, M. *et al*, *Synth. Comm.* **26**, 623 (1996)].

Compounds with substituents R_7 other than hydrogen or (C_{1-4}) alkyl can be obtained as described above. Preparation of these compounds are subject to the same limitations as described for the introduction of functionalized and/or unsaturated side-chains at C-7.

- 20 16-Substituted compounds can be obtained from a 14 β ,15 β -annelated 3-methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-one derivative by alkylation at C-16. Alkylation may result in the stereoselective formation of the 16 α -isomer. Optionally, the latter can be converted to the 16 β -isomer by deprotonation at C-16 followed by protonation. The 16-substituted 17-keto derivatives produced can be converted to the compounds of the invention as described above.

- 25 Compounds of formula I ($X = OH$, $R_{10} \neq H$) can be obtained by addition of a suitable organometallic compound to a 14 β ,15 β -annelated 3-methoxyestra-1,3,5(10)-triene-17-one. Compounds of formula I ($X = CH_2OH$, $R_{10} \neq H$) can be obtained by alkylation of a 14 β ,15 β -annelated 3-methoxyestra-1,3,5(10)-triene-17-carboxaldehyde derivative using standard methods, or via metalloimine or silyl enol ether chemistry. Alternatively, they can be prepared
30 by alkylation of a 17-carbonitrile derivative, or by alkylation of a 14 β ,15 β -annelated alkyl 3-

methoxyestra-1,3,5(10)-trien-17-carboxylate. Conversion to the 17-alkylated compounds of formula I ($X = CH_2OH$, $R_{10} \neq H$) is accomplished as described above or by standard methods. Compounds of the invention in which R_{11} is SO_3H , $(C_{1-6})alkyl$, $(C_{1-12})acyl$ are obtained, by using methods known in the art, from compounds of formula I in which R_{11} is hydrogen.

5

Compounds of the invention without unsaturations in the steroid nucleus are produced from Δ^4 compounds wherein R_4 is oxo.

Compounds of the invention having $\Delta^{4(10)}$ double bond, or a $\Delta^{4,9}$ diene system are produced from the $\Delta^{2,9(10)}$ dienes obtained after the Birch reduction.

10 Compounds having a Δ^{11} double bond can be prepared from e.g. *estra-4,11-diene-3,17-dione* [Brocas, A.I.A. *et al*, *Steroids* 57, 514 (1992)].

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

15 **Example 1**

(7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-Hydroxy-7-methyl-14,15-methyleneestr-4-en-3-one.

i) - Zinc/copper couple (5.0 g) was added to a solution of (7 α ,17 β)-3-methoxy-7-methylestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol [Segaloff, A. *et al*, *Steroids* 22, 99 (1973); 5.0 g] and diiodomethane (5.7 ml) in a mixture of dry dimethoxyethane (57 ml) and dry diethyl ether (57 ml) and the mixture was heated under reflux for 24 h. The reaction mixture was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Column chromatography afforded (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-3-methoxy-7-methyl-14,15-methyleneestr-1,3,5(10)-trien-17-ol (1.37 g).

20 ii) - The product obtained in the previous step (0.099 g) in dry tetrahydrofuran (3.5 ml) was added to a solution of lithium (0.22 g) in liquid ammonia (25 ml), cooled to -50 °C. The reaction mixture was stirred for 5 h. Ethanol 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 brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure, to give a mixture of (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-3-methoxy-7-methyl-14,15-methyleneestr-2,5(10)-dien-17-ol (0.101 g). The product was used in the following step without further purification.

iii) - A solution of the product obtained in the previous step (0.101 g) in acetone (6 ml) was treated with hydrochloric acid (12 M, 0.3 ml). After 1.5 h stirring at room temperature, the reaction mixture was 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. Column chromatography afforded (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-hydroxy-7-methyl-14,15-methyleneestr-4-en-3-one (0.036 g), m.p. 165-168 °C.

Example 2

10 (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-Hydroxy-7-methyl-14,15-methyleneestr-4-en-3-one

i) - Tetrapropylammonium perruthenate (0.092 g) was added to a solution of (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-3-methoxy-7-methyl-14,15-methyleneestr-1,3,5(10)-trien-17-ol (Example 1, step i; 1.37 g) and 4-methylmorpholine *N*-oxide (1.55 g) in acetone (37 ml). After 1 h stirring at room temperature the reaction mixture was filtered over dicalite and silica and the filtrate was concentrated under reduced pressure. Column chromatography afforded (7 α ,14 β ,15 β)-3-methoxy-7-methyl-14,15-methyleneestr-1,3,5(10)-trien-17-one (1.03 g).

ii) - Sodium borohydride (0.25 g) was added to a solution of the compound obtained in the previous step (0.70 g) in a mixture of tetrahydrofuran (13.6 ml), methanol (6.8 ml), and water (4 ml), cooled to -7 °C. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 1.5 h. Another portion of sodium borohydride (0.25 g) was added and stirring was continued for 1 h. The reaction was quenched with aqueous acetic acid (10 %) 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. Column chromatography afforded (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-methoxy-7-methyl-14,15-methyleneestr-1,3,5(10)-trien-17-ol (0.74 g) and (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-3-methoxy-7-methyl-14,15-methyleneestr-1,3,5(10)-trien-17-ol (0.099 g).

iii) - Following a procedure analogous to that described under step ii of Example 1, (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-methoxy-7-methyl-14,15-methyleneestr-1,3,5(10)-trien-17-ol (0.74 g) was converted to (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-methoxy-7-methyl-14,15-methyleneestr-2,5(10)-dien-17-ol (0.65 g).

iv) - Following a procedure analogous to that described under iii of Example 1, the product obtained in the previous step (0.65 g) was converted to (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-hydroxy-7-methyl-14,15-methylenestra-4-en-3-one (0.49 g), m.p. 134-137 °C.

5 Example 3

(7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-(Hydroxymethyl)-7-methyl-14,15-methylenestra-4-en-3-one (a, Method A) and (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-(hydroxymethyl)-7-methyl-14,15-methylenestra-4-en-3-one (b).

10 i) - A solution of (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-3-methoxy-7-methyl-14,15-methylenestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (Example 1, step i; 9.30 g) in acetone (100 ml), cooled to 5 °C, was treated with Jones reagent (8 M, 10 ml). After 15 min. stirring at 5 °C and 2 h at room temperature, the reaction mixture was neutralized with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate and poured into water (700 ml). The resulting precipitate was collected by filtration, dried and dissolved into dichloromethane. Removal of the dichloromethane afforded (7 α ,14 β ,15 β)-3-methoxy-7-methyl-14,15-methylenestra-1,3,5(10)-trien-17-one (6.45 g).

20 ii) - A mixture of methyltriphenylphosphonium bromide (34.6 g), potassium *tert*-butoxide (10.0 g) and dry toluene (200 ml) was heated under reflux for 45 min. A solution of the ketone obtained in the previous step (7.50 g) in dry toluene (60 ml) was added and heating was continued for another 1.5 h. After cooling, the reaction mixture was poured into water. 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 of the crude product afforded (7 α ,14 β ,15 β)-3-methoxy-7-methyl-17-methylene-14,15-methylenestra-1,3,5(10)-triene (9.50 g).

25 iii) - A solution of borane-methyl sulfide complex (10 M, 2.4 ml) in dry tetrahydrofuran (8.8 ml) was cooled to 0 °C. A solution of 1,5-cyclooctadiene (2.84 ml) was added dropwise while maintaining the temperature below 5 °C. The mixture was heated under reflux for 1 h and then cooled to 0 °C. A solution of the product obtained in the previous step (2.36 g) in dry tetrahydrofuran (30 ml) was added dropwise and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The mixture was cooled to 0 °C, and an aqueous solution of sodium hydroxide (2 M, 15.3 ml) was added carefully ($T \leq 4$ °C), followed by an aqueous solution of hydrogen peroxide (30 %, 10.4 ml). The reaction mixture was stirred overnight at room

temperature. Then, it 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 thiosulfate, water, and brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure, to give a mixture of (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-methoxy-7-methyl-14,15-methyleneestra-1,3,5(10)-triene-17-methanol and (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-3-methoxy-7-methyl-14,15-methyleneestra-1,3,5(10)-triene-17-methanol (3.85 g, ratio 1:1). The product was used in the following step without further purification.

iv) - A solution of the mixture of alcohols obtained in the previous step (3.30 g) and imidazole (4.41 g) in dry dichloromethane (13.2 ml) was treated with *t*-butyldimethylsilyl chloride (1.96 g). After 45 min. stirring, the reaction mixture was 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 a mixture of (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]-3-methoxy-7-methyl-14,15-methyleneestra-1,3,5(10)-triene and (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]-3-methoxy-7-methyl-14,15-methyleneestra-1,3,5(10)-triene (5.06 g, ratio 1:1). The product was used in the next step without further purification.

v) - The product obtained in the previous step (5.02 g) in dry tetrahydrofuran (139 ml) was added to refluxing solution of lithium (3.63 g) in liquid ammonia (436 ml). The reaction mixture was stirred at reflux temperature for 2 h. Ethanol (12 ml) was added and stirring was continued for 0.5 h. Solid ammonium chloride (28 g) was added and the ammonia was allowed to evaporate. A saturated aqueous solution of ammonium chloride 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 a mixture of (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]-3-methoxy-7-methyl-14,15-methyleneestra-2,5(10)-diene and (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-[[[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyl]oxy]methyl]-3-methoxy-7-methyl-14,15-methyleneestra-2,5(10)-diene (5.0 g, ratio 1:1). The product was used in the following step without further purification.

vi) - Following a procedure analogous to that described under iii of Example 1, the product obtained in the previous step (5.0 g) was converted to (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-(hydroxymethyl)-

~~7-methyl-14,15-methylenestra-4-en-3-one~~ (0.188 g) and ~~(7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-~~
~~(hydroxymethyl)-7-methyl-14,15-methylenestra-4-en-3-one~~ (0.196 g), m.p. 173-175 °C.

Example 4

5 ~~(7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-(Hydroxymethyl)-7-methyl-14,15-methylenestra-4-en-3-one~~ (Method B).

i) - A solution of (7 α ,17 β)-3-methoxy-7-methylestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol [Example 1, step i; 25.4 g] and diiodomethane (27 ml) in dry dichloromethane (500 ml) was cooled to 0 °C.

10 A solution of diethylzinc in hexane (15 % wt., 300 ml) was added in 1 h and the reaction mixture was stirred for 21 h at room temperature. The mixture was poured into a mixture of a saturated aqueous solution of ammonium chloride and ice and the product was extracted into diethyl ether. The combined organic phases were washed with brine, dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure. Column chromatography afforded (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-
15 3-methoxy-7-methyl-14,15-methylenestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (6.50 g).

ii) - Following a procedure analogous to that described under i of Example 3, the product obtained in the previous step (6.50 g) was converted to (7 α ,14 β ,15 β)-3-methoxy-7-methyl-14,15-methylenestra-1,3,5(10)-trien-17-one (6.57 g).

iii) - Potassium *tert*-butoxide (6.1 g) was added in portions to a solution of the product
20 obtained in the previous step (3.81 g) in a mixture of dry tetrahydrofuran (26 ml) and dry dimethyl sulfoxide (65 ml), containing trimethylsulfonium iodide (8.4 g). The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h and then poured into an 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
25 obtain (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-methoxy-7-methyl-14,15-methylenespiroestra-1,3,5(10)-triene[17,2']oxirane (3.76 g). The product was used in the following step without further purification.

iv) - A solution of the product obtained in the previous step (3.76 g) in 1,4-dioxane (113 ml) was treated with an aqueous solution of perchloric acid (70 %, 1.80 ml). The reaction mixture
30 was stirred at room temperature for 2 h and then treated with another portion of perchloric acid (0.36 ml). The mixture was stirred for another 2 h and then poured into a saturated aqueous

13
solution of sodium hydrogencarbonate. 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 ,14 β ,15 β ,17 α)-3-methoxy-7-methyl-14,15-methylenecstra-1,3,5(10)-triene-17-carboxaldehyde (4.11 g). The product was used in the following step without further purification.

v) - A solution of the product obtained in the previous step (3.7 g) in dry tetrahydrofuran (24 ml) was added dropwise to an ice-cooled suspension of lithium aluminium hydride (1.90 g) in tetrahydrofuran (24 ml). After 1 h stirring, the reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of sodium sulfate. Ethyl acetate was added, and the mixture was filtered over dicalite. The organic phase was separated from the aqueous phase and washed with brine, dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Column chromatography afforded (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-methoxy-7-methyl-14,15-methylenecstra-1,3,5(10)-triene-17-methanol (1.30 g).

vi) - The product obtained in the previous step (1.30 g) in dry tetrahydrofuran (27 ml) was added to a refluxing solution of lithium (0.82 g) in liquid ammonia (54 ml). The reaction mixture was stirred at reflux temperature for 45 min. *tert*-Butanol (2.7 ml) was added and the mixture was stirred for 30 min. Ethanol 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 give (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-methoxy-7-methyl-14,15-methylenecstra-2,5(10)-diene-17-methanol (1.17 g). The product was used in the following step without further purification.

vii) - Following a procedure analogous to that described under iii) of Example 1, the product obtained in the previous step (1.17 g) was converted to (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-(hydroxymethyl)-7-methyl-14,15-methylenecstra-4-en-3-one (0.40 g), m.p. 137-140 °C, $[\alpha]_D^{20} = +73.0^\circ$ (c = 1.00, dioxane).

Example 3

Biological results.

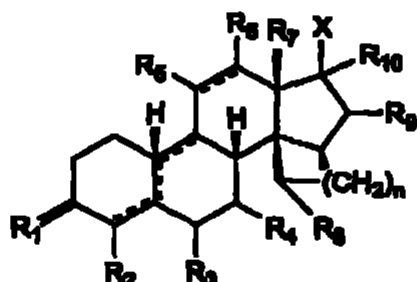
The compounds according to the invention were tested for androgenic activity (the procedures for which have been described above) and rated according to the following scheme:

- (+) androgenic activity found;
- (++) high androgenic activity;
- (+++)
- (n.d.) no data available

Example	Result
1	+
2	++
3a	+++
3b	++

Claims:

1. A compound satisfying the structural formula



Formula I

5 wherein

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

R_2 is hydrogen, (C_{1-6}) alkyl, or halogen;

R_3 is hydrogen, (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkenyl, or (C_{2-6}) alkynyl;

10 R_4 is hydrogen, halogen, or cyano; or R_4 is (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkenyl or (C_{2-6}) alkynyl, each optionally substituted by hydroxy, (C_{1-6}) alkoxy, oxo, halogen, or cyano;

R_5 is hydrogen, (C_{1-6}) alkoxy, or halogen; or R_5 is (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkenyl, (C_{2-6}) alkynyl, a (C_{1-6}) alkylidene group, or a (C_{2-6}) alkenylidene group, each optionally substituted by hydroxy, (C_{1-6}) alkoxy, oxo, halogen, or cyano;

R_6 is hydrogen, or (C_{1-6}) alkyl;

15 R_7 is (C_{1-6}) alkyl;

R_8 is hydrogen, (C_{1-6}) alkoxy, halogen, or cyano; or R_8 is (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkenyl or (C_{2-6}) alkynyl, each optionally substituted by hydroxy, (C_{1-6}) alkoxy, oxo, halogen, or cyano;

R_9 is hydrogen, (C_{1-6}) alkoxy, halogen, or cyano; or R_9 is (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkenyl or (C_{2-6}) alkynyl, each optionally substituted by hydroxy, (C_{1-6}) alkoxy, oxo, halogen, or cyano;

20 R_{10} is hydrogen, halogen, or cyano; or R_{10} is (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkenyl or (C_{2-6}) alkynyl, each optionally substituted by hydroxy, (C_{1-6}) alkoxy, oxo, halogen, or cyano;

X is $-OR_{11}$, with R_{11} being hydrogen, SO_2H , (C_{1-6}) alkyl, (C_{1-6}) acyl; or

X is $-CR_{12}R_{13}OR_{11}$, wherein R_{12} and R_{13} are independently hydrogen, cyano, or phenyl, the latter optionally substituted by hydroxy, (C_{1-6}) alkoxy, (C_{1-6}) alkyl or halogen; or R_{12} and R_{13}

25 are independently (C_{1-6}) alkyl, (C_{2-6}) alkenyl, (C_{3-6}) cycloalkyl, (C_{3-6}) cycloalkenyl or (C_{2-6}) alkynyl, each optionally substituted by hydroxy, (C_{1-6}) alkoxy, phenyl, oxo, halogen, or

cyano; or R_{12} and R_{13} together with the carbon atom at which they are placed form a (C_n) cycloalkane ring or a (C_n) cycloalkene ring; and R_{11} has the previously given meaning; n is 0, 1 and 2; and

the dotted lines indicate optional bonds, selected from a Δ^4 , Δ^{14} , or Δ^{11} double bond, or a Δ^4 or Δ^{11} diene system.

2. A compound according to claim 1, characterized in that the substituent X is in the α position.

3. A compound according to claim 1 or 2, characterized in that R_1 is oxo, and the dotted lines indicate a Δ^4 double bond.

4. A compound according to any one of the preceding claims, characterized in that R_4 is 7 α -methyl.

5. The compound (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-(hydroxymethyl)-7-methyl-14,15-methylcyclo-4-en-3-one.

6. A compound according to any one of the preceding claims for use in therapy.

7. The use of a compound according to any one of the preceding claims for the manufacture of a medicine having androgenic activity.

02-12-1999

EP99204080.8

SPEC

24

ABSTRACT

15
5 The disclosed invention relates to the unexpected finding of novel steroids which are characterized by a 14 β ,15 β -unsaturated ring having 3-5 carbon atoms. These steroids according to the invention are found to have in common an androgenic activity. They can be used for the preparation of an agent for male contraception, as well as for the preparation of a medicament for the treatment of androgen insufficiency.

29
25

TRADUCCION: Se traduce la carátula y las reivindicaciones anexas a una copia de la solicitud de patente europea Nº 99204080.8 escrita en inglés para el invento denominado: **ANDRÓGENOS 14, 15-BETA-METILEN 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 Nº. 99204080.8

Por el Presidente de la Oficina de Patentes Europea
(Firmado ilegible)

I.L.C. HATTEN-HECKMAN

La Haya, 23/10/00

SD 76

OFICINA DE PATENTES EUROPEA

Página 2 del certificado

Solicitud Nº 99204080.8

Fecha de presentación 02/12/99

Solicitante(s)

**Akzo Nobel N.V.
6824 BM Arnhem
Holanda**

Título del invento: ANDRÓGENOS 14, 15-BETA-METILEN SUSTITUIDOS.

Prioridades reivindicadas

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

Clasificación Internacional de Patente:

C07J53/00, A61K31/565

Países contratantes designados en la fecha de presentación:

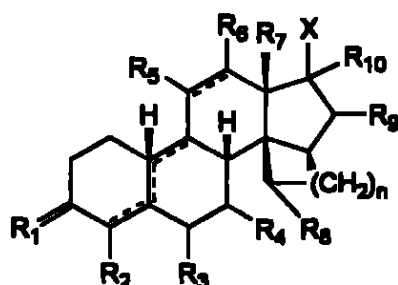
AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE/TR

Observaciones: Ver el título original de la solicitud Página 1 de la descripción.

NUEVOS ANDRÓGENOS

La presente invención está en el campo de los andrógenos y se refiere a un nuevo grupo de esteroides que tienen una actividad androgénica inesperada, y a andrógenos muy potentes incluidos en este grupo.

Los esteroides de la invención se caracterizan por la presencia de un anillo anillado que incluye los átomos de carbono 14 y 15 del esqueleto del esteroide. Al contrario de las hormonas esteroides naturales, tales como testosterona y estradiol que tienen una configuración 14α , debe hacerse notar que la anillación tiene la configuración β . Además un grupo hidroxilo o hidroximetilo está presente en la posición α ó β en el átomo de carbono N° 17. Los esteroides de acuerdo con la invención satisfacen la fórmula estructural I:



Fórmula I

donde

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

R_2 es hidrógeno, (C₁₋₆)alquilo o halógeno;

R_3 es hidrógeno, (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alquenilo o (C₂₋₆)alquinilo;

R_4 es hidrógeno, halógeno o ciano; o R_4 es (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alquenilo o (C₂₋₆)alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por hidroxilo, (C₁₋₄)alcoxi, oxo, halógeno o ciano;

R_5 es hidrógeno, (C₁₋₆)alcoxi o halógeno; o R_5 es (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alquenilo, (C₂₋₆)alquinilo, un grupo (C₁₋₆)alquilideno o un grupo (C₂₋₆)alquenilideno, cada uno opcionalmente sustituido por hidroxilo, (C₁₋₄)alcoxi, oxo, halógeno o ciano;

R_6 es hidrógeno o (C_{1-6}) alquilo;

R_7 es (C_{1-6}) alquilo;

R_8 es hidrógeno, (C_{1-6}) alcoxi, halógeno o ciano; o R_8 es (C_{1-6}) alquilo, (C_{2-6}) -alquenilo o (C_{2-6}) alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por hidroxilo, (C_{1-4}) -alcoxi, oxo, halógeno o ciano;

R_9 es hidrógeno, (C_{1-6}) alcoxi, halógeno o ciano; o R_9 es (C_{1-6}) alquilo, (C_{2-6}) -alquenilo o (C_{2-6}) alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por hidroxilo, (C_{1-4}) -alcoxi, oxo, halógeno o ciano;

R_{10} es hidrógeno, halógeno o ciano; o R_{10} es (C_{1-6}) alquilo, (C_{2-6}) alquenilo o (C_{2-6}) -alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por hidroxilo, (C_{1-4}) alcoxi, oxo, halógeno o ciano;

X es $-OR_{11}$, siendo R_{11} hidrógeno, SO_3H , (C_{1-6}) alquilo, (C_{1-15}) acilo; o

X es $-CR_{12}R_{13}OR_{11}$, donde R_{12} y R_{13} son independientemente hidrógeno, ciano o fenilo, este último opcionalmente sustituido por hidroxilo, (C_{1-4}) alcoxi, (C_{1-4}) alquilo o halógeno; o R_{12} y R_{13} son independientemente (C_{1-6}) alquilo, (C_{2-6}) alquenilo, (C_{3-6}) cicloalquilo, (C_{5-6}) cicloalquenilo o (C_{2-6}) alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por hidroxilo, (C_{1-4}) alcoxi, fenilo, oxo, halógeno o ciano; o R_{12} y R_{13} junto con el átomo de carbono en el cual están colocados forman un anillo (C_{3-6}) cicloalcano o un anillo (C_{5-6}) cicloalqueno; y R_{11} tiene el significado dado anteriormente;

n es 0, 1 y 2; y

las líneas de puntos indican enlaces opcionales, seleccionados entre un doble enlace Δ^4 , $\Delta^5(10)$, ó Δ^{11} , o un sistema dieno $\Delta^{4,9}$ ó $\Delta^{4,11}$.

La invención no sólo se refiere a esteroides que satisfacen la fórmula estructural I, sino también a sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, profármacos y precursores de los mismos.

El término (C_{1-6}) 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 (C_{1-4}) alquilo significa un grupo alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono. Los grupos alquilo preferidos tienen 1-4 átomos de carbono, y los grupos alquilo más preferidos son metilo y etilo.

El término (C_{2-6}) alquenilo significa un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene al menos un doble enlace y 2-6 átomos de carbono. Los grupos alquenilo preferidos tienen 2-4 átomos de carbono, tales como vinilo y propenilo.

El término (C_{2-6}) alquinilo significa un grupo alquinilo ramificado o no ramificado que tiene al menos un triple enlace y 2-6 átomos de carbono. Los grupos alquinilo preferidos tienen 2-4 átomos de carbono, tales como etinilo y propinilo.

El término (C_{1-6}) alquilideno significa un grupo alquilideno ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono. Los grupos alquilideno preferidos tienen 1-4 átomos de carbono, y el más preferido es metileno.

El término (C_{2-6}) alquenilideno significa un grupo alquenilideno ramificado o no ramificado que tiene 2-6 átomos de carbono. Los grupos alquenilideno preferidos tienen 2-4 átomos de carbono, tal como etenilideno.

El término (C_{3-6}) cicloalquilo o anillo (C_{3-6}) cicloalcano significa un anillo cicloalcano que tiene 3-6 átomos de carbono, tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano.

El término (C_{5-6}) cicloalquenilo o anillo (C_{5-6}) cicloalqueno significa un anillo cicloalqueno que tiene al menos un doble enlace y 5 ó 6 átomos de carbono.

El término (C_{1-6}) alcoxi ignifica un grupo alquiloxi ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono, tal como metiloxi, etiloxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, butiloxi terciario, pentiloxi y hexiloxi. De manera

similar, el término (C₁₋₄)alcoxi significa un grupo alquiloxi ramificado o no ramificado que tiene 1-4 átomos de carbono. Los grupos alquiloxi preferidos tienen 1-4 átomos de carbono, y el más preferido es metiloxi.

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, propanoilo, butirilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, pivaloilo y hexanoilo. 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 (C₁₋₁₅)acilo:

[(C₃₋₆)cicloalquil]carbonilo,
 [(C₅₋₆)cicloalquenil] carbonilo,
 benzoilo,
 [[(C₁₋₁₂)alquil](C₃₋₆)cicloalquil]carbonilo,
 [[(C₂₋₁₂)alquenil](C₃₋₆)cicloalquil]carbonilo],
 [[(C₂₋₁₂)alquinil](C₃₋₆)cicloalquil]carbonilo],
 [[(C₁₋₁₀)alquil](C₅₋₆)cicloalquenil]carbonilo],
 [[(C₂₋₁₀)alquenil](C₅₋₆)cicloalquenil]carbonilo],
 [[(C₂₋₁₀)alquinil](C₅₋₆)cicloalquenil]carbonilo],
 (C₁₋₉)alquilbenzoilo,
 (C₂₋₉)alquenilbenzoilo,
 (C₂₋₉)alquinilbenzoilo.

También están incluidos dentro de la definición de (C₁₋₆)acilo ó (C₁₋₁₅)acilo, los grupos acilo derivados de ácidos dicarboxílicos, tales como hemi-maloilo, hemi-succinoilo, hemi-glutarilo, y así sucesivamente. Es preferido el hemi-succinoilo.

El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo. Cuando el halógeno es un sustituyente en un grupo alquilo, como en la definición de R₂, R₄, R₅, R₈₋₁₀, R₁₂ y R₁₃, son preferidos Cl y F, siendo F el más preferido.

Los derivados de esteroides 14 β ,15 β -anillados de esta invención tienen las configuraciones naturales 5 α , 8 β , 9 α , 10 β y 13 β . La configuración en C-17 puede ser 17 α ó 17 β . Los compuestos de la invención pueden poseer también uno o más átomos de carbono quirales adicionales. Por lo tanto, 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.

Para el uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula I son aquéllas en que el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de los ácidos de acuerdo con la fórmula I también pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean o no farmacéuticamente aceptables, están incluidas dentro del ámbito de la presente invención. Ejemplos de sales de ácidos de acuerdo con la invención son las sales minerales tales como sal sódica, sal potásica, y las sales derivadas de bases orgánicas tales como amoníaco, imidazol, etilendiamina, trietilamina y similares.

Los compuestos de la invención descritos anteriormente en general poseen una actividad androgénica inesperada. La actividad androgénica puede medirse de diversas maneras. Así, la potencia de los andrógenos puede determinarse *in vitro* usando el receptor de andrógeno citoplasmático de las células de tumores mamarios humanos (línea de células MCF-7); véase Bergink, E.W. *et al*, *Comparison of the receptor binding properties of nandrolone and testosterone under in vitro and in vivo conditions* [Comparación de las propiedades de unión al receptor de nandrolona y testosterona bajo condiciones *in vitro* e *in vivo*] , J. Steroid Biochem. 22, 831-836 (1985). También es posible usar células de ovario

de hámster chino (CHO) transfectadas con el receptor de andrógeno humano (tiempo de incubación 16 horas, temperatura 4°C), y comparar con la afinidad de la 5 α -dihidrotestosterona [de acuerdo con el procedimiento descrito por Bergink, E.W. *et al*, J. Steroid Biochem. 19, 1563-1570 (1983)]. La actividad androgénica transactivativa de los compuestos de la invención puede medirse, por ejemplo, en células de ovario de hámster chino (CHO) transfectadas con el receptor de andrógeno humano (hAR), en combinación con un virus de tumor mamario de ratón (MMTV), y gen receptor de luciferasa (tiempo de incubación 16 horas, temperatura 37°C), y compararse con la actividad de la 5 α -dihidrotestosterona [de acuerdo con el procedimiento descrito por Schoonen, W.G.E.J. *et al*, Analyt. Biochem. 261, 222-224 (1998)]. Para la determinación de la potencia de los andrógenos *in vivo*, puede usarse la prueba clásica de Hershberger. En esta prueba, las actividades androgénicas (aumento del peso de la próstata) y anabólicas [aumento del músculo ani elevador (MLA)] de un compuesto son determinadas en ratas inmaduras castradas después de la administración diaria durante 7 días; véase Hershberger, L.G. *et al*, *Myotrophic activity of 19-Nortestosterone and other steroids determined by modified levator ani muscle method* [Actividad miotrófica de la 19-nortestosterona y otros esteroides determinada por el método del músculo ani elevador modificado], Proceedings of the society for experimental biology and medicine 83, 175-180 (1953). Adicionalmente, el efecto de un compuesto androgénico sobre la eliminación de LH puede ser analizado en ratas maduras castradas, de acuerdo con Kumar, N. *et al*, *The biological activity of 7-alpha-methyl-19-nortestosterone is not amplified in male reproductive tract as is that of testosterone* [La actividad biológica de la 7-alfa-metil-19-nortestosterona no es amplificada en el tracto reproductor masculino como lo es la de la testosterona], Endocrinology 130, 3677-3683 (1992).

La preferencia es para los compuestos de acuerdo con la invención que presentan una actividad androgénica relativamente alta. Así, los compuestos

preferidos de la invención son aquéllos que satisfacen la fórmula estructural I mencionada más arriba, donde R_1 es oxo, y las líneas de puntos indican un doble enlace Δ^4 . Más preferidos son los compuestos donde R_4 es 7α -metilo. Aún más preferidos son los compuestos con sustituyentes X en la posición α . Un compuesto específicamente preferido de la invención es $(7\alpha,14\beta,15\beta,17\alpha)$ -17-(hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestra-4-en-3-ona.

Como hormonas androgénicas, los esteroides de la presente invención pueden usarse, entre otras cosas, en anticoncepción masculina y HRT (terapia de sustitución de hormonas) masculina. Así por ejemplo, la anticoncepción masculina puede comprender un régimen de administración de hormonas en que un progestágeno sirve para lograr un efecto anticonceptivo y un andrógeno sirve para suplementar el nivel disminuido de testosterona resultante. Otra opción es que la anticoncepción masculina se efectúe con una hormona androgénica sola. Los andrógenos también pueden usarse para la suplementación de andrógenos en el macho de edad avanzada con deficiencia androgénica parcial. Además del uso en el macho, los andrógenos de la invención también pueden usarse en la hembra, por ejemplo como terapia de sustitución de andrógenos en mujeres postmenopáusicas.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto esteroide de acuerdo con la invención, mezclado con un auxiliar farmacéuticamente aceptable, como se describe en la referencia estándar Gennaro y colaboradores, "*Remington's Pharmaceutical Sciences*", (18a. Ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente Parte 8: *Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture*). La mezcla de los compuestos esteroides de acuerdo con la invención y el auxiliar farmacéuticamente aceptable puede ser comprimida a unidades de dosificación sólidas, tales como píldoras o tabletas, o puede ser procesada para formar cápsulas o supositorios. Por medio de líquidos farmacéuticamente adecuados, los compuestos también pueden ser aplicados como un preparado inyectable en la forma de una solución,

suspensión, emulsión, o como un rocío, por ejemplo un rocío nasal. Para fabricar unidades de dosificación, por ejemplo tabletas, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como rellenos, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general, puede usarse cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos. Los compuestos esteroides de la invención también pueden ser incluidos en un implante, un anillo vaginal, un parche, un gel, y cualquier otro preparado de liberación sostenida.

Vehículos adecuados con los cuales pueden administrarse las composiciones incluyen lactosa, almidón, derivados de celulosa y similares, o mezclas de los mismos, usados en cantidades adecuadas.

Además, la invención se refiere al uso del compuesto esteroide de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la deficiencia androgénica, tal como en HRT (terapia de sustitución de hormonas) masculina o femenina. En consecuencia, la invención también incluye un método de tratamiento en el campo de la HRT masculina o femenina, que comprende la administración a un paciente macho o hembra que sufre de una deficiencia androgénica, de un compuesto como el descrito anteriormente (en una forma de dosificación farmacéutica adecuada).

Además, la invención se refiere al uso de un compuesto esteroide de acuerdo con la invención para la fabricación de un medicamento que tiene actividad anticonceptiva (para lo cual también se usa en el arte el término "agente anticonceptivo"). Así, la invención también concierne a la indicación médica de la anticoncepción, o sea un método anticonceptivo que comprende la administración a un sujeto que es un macho, de preferencia un hombre, de un compuesto como el descrito anteriormente (en una forma de dosificación farmacéutica adecuada), en terapia combinada con un progestágeno o bien solo.

Los andrógenos de acuerdo con la invención también pueden usarse en un kit para anticoncepción masculina. A pesar de que este kit puede comprender

solamente uno o más andrógenos, es preferible que comprenda un medio para la administración de un progestágeno y un medio para la administración de un andrógeno. Este último medio es una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención como el descrito anteriormente, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

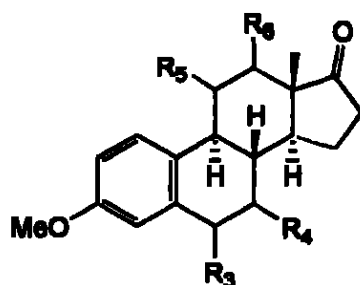
La invención también se refiere a un método de tratamiento que comprende administrar a un macho o hembra (en especial humano) que necesita suplementación de andrógenos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un esteroide 14 β ,15 β -anillado como el descrito anteriormente. Esto es independiente de que la necesidad de suplementación de andrógenos haya surgido o no como resultado de la anticoncepción masculina que involucra la administración de un esterilizante, tal como un progestágeno.

Además, la invención se refiere a un método anticonceptivo que comprende administrar a un macho fértil, en especial humano, un esteroide 14 β ,15 β -anillado como el descrito anteriormente, en una cantidad y régimen de dosificación que sea suficiente para que dicho compuesto sea eficaz como anticonceptivo *per se*. Alternativamente, el método anticonceptivo proporcionado por la presente invención comprende administrar a un macho fértil, en especial humano, una combinación anticonceptiva eficaz de un esterilizante, tal como un progestágeno, y un esteroide 14 β ,15 β -anillado como el descrito anteriormente.

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. *et al*, "Organic Reactions in Steroid Chemistry", Volúmenes I y II, Van Nostrand Reinhold Company, New York, 1972).

Esencial es la introducción de un grupo 14 β ,15 β -[1,(n+1)-alcanodiilo] y un grupo 17-(hidroximetilo) (sustituido) (cuando X es -CR₁₂R₁₃OR₁₁) en el núcleo del esteroide.

Un material de partida conveniente para la preparación de los compuestos de fórmula I donde R_1 es oxo; R_2 , R_9 , R_{10} y R_{11} son hidrógeno; R_3 , R_4 , R_5 , R_6 y R_8 son hidrógeno o (C_{1-6}) alquilo; R_5 es metilo; X es 17α -OH ó 17β -OH, o bien X es 17α - $CR_{12}R_{13}OH$ ó 17β - $CR_{12}R_{13}OH$, donde R_{12} y R_{13} tienen los significados dados anteriormente; y las líneas de puntos indican un doble enlace Δ^4 , es por ejemplo un compuesto de fórmula general II, donde R_3 , R_4 , R_5 y R_6 son hidrógeno o (C_{1-6}) alquilo, cuya síntesis es conocida en la literatura, o que puede prepararse usando métodos estándar:



Fórmula II

Una ruta de síntesis posible es la siguiente. Un derivado de 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona de fórmula II puede ser convertido en el 1,2-etanodiil acetal cíclico correspondiente, que enseguida puede ser bromado para dar un derivado de 1,2-etanodiil acetal cíclico de (16α) -16-bromo-3-metoxiestra-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. *et al*, *Steroids* **22**, 107 (1973)]. El 16α -bromo compuesto es desbromhidrado por reacción con una base, por ejemplo *tert*-butóxido de potasio en xileno o dimetil sulfóxido, para dar el Δ^{15} compuesto [Johnson, W.S. *et al*, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 2005 (1957); Poirier, D. *et al*, *Tetrahedron* **47**, 7751 (1991)]. La hidrólisis suave 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-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona, que luego es convertido en un acetato de 3-metoxiestra-

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. *et al*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 241 (1990)]. El acetato es tratado con borohidruro de sodio u otros agentes reductores [Rasmusson, *supra*], resultando en la formación de un derivado de (17 β)-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol.

Los compuestos ($n = 0$, $X = 17\beta\text{-OH}$) pueden prepararse a partir de un derivado de (17 β)-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol, como sigue: adición de un intermediario carbeno adecuado al doble enlace Δ^{14} , dando como resultado un derivado de (14 β ,15 β ,17 β)-3-metoxi-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ol [Helquist, P., en *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4, p. 951, Pergamon Press, Oxford, New York (1991); Nair, V., *ibid.*, Vol. 4, p. 999 (1991); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., 1989, p. 71], reducción de Birch del anillo aromático [Caine, D., en *Org. Reactions* 23, p. 1, Wiley, New York, 1976] y, finalmente, hidrólisis del (14 β ,15 β ,17 β)-3-metoxi-14,15-metilenestra-2,5(10)-dien-17-ol resultante para producir un derivado de (14 β ,15 β ,17 β)-17-hidroxi-14,15-metilenestra-4-en-3-ona de la invención.

Los compuestos ($n = 0$, $X = 17\alpha\text{-OH}$) pueden prepararse a partir de un derivado de (14 β ,15 β ,17 β)-3-metoxi-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ol por inversión de la configuración en C-17, seguida por reducción de Birch e hidrólisis. La epimerización puede efectuarse por oxidación (para reacciones de oxidación, véase Hudlicky, M., *Oxidations in Organic Chemistry*, Monografía ACS 186, Washington, DC, 1990) del grupo 17 β -hidroxi a 17-oxo, seguida por la reducción con hidruro de litio y aluminio o borohidruro de sodio, por medio de una reacción de Mitsunobu [véase Hughes, D.L., *Organic Reactions* 42, 335 (1992), y Dodge, J.A. *et al*, *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* 6, 1 (1996)], o por tratamiento con metanosulfonil cloruro o *p*-toluenosulfonil cloruro, seguido por la reacción con un

nucleófilo oxigenado [por ejemplo superóxido de potasio, véase Corey, E.J. *et al*, *Tetrahedron Lett.* 3183 (1975) y Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., 1989, p. 479].

Los compuestos ($n = 1$, $X = 17\alpha\text{-OH}$ ó $17\beta\text{-OH}$) pueden prepararse a partir de un derivado de acetato de 3-metoxiestra-1,3,5(10),14,16-pentaen-17-ol por un método desarrollado por Bull, que permite la preparación de un (14 β ,15 β ,17 α)-3-metoxi-14,15-etilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ol o el 17 β -hidroxi isómero correspondiente [Bull, J.R. *et al*, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 271 (1993)]. La reducción de Birch y la hidrólisis resultan en una (14 β ,15 β ,17 α)-17-hidroxi-14,15-etilenestra-4-en-3-ona o una (14 β ,15 β ,17 β)-17-hidroxi-14,15-etilenestra-4-en-3-ona de la invención.

Los compuestos ($n = 2$, $X = 17\alpha\text{-OH}$ ó $17\beta\text{-OH}$) pueden prepararse a partir de un derivado de acetato de 3-metoxiestra-1,3,5(10),14,16-pentaen-17-ol por un método desarrollado por Bull, que permite la preparación de una (14 β ,15 β)-3-metoxi-14,15-trimetilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ona, un (14 β ,15 β ,17 α)-3-metoxi-14,15-trimetilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ol, o el 17 β -hidroxi isómero correspondiente [Bull, J.R. *et al*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1581 (1999); Bull, J.R. *et al*, *Tetrahedron* **50**, 6363 (1994)]. La reducción de Birch y la hidrólisis de los 17-hidroxi compuestos resulta en una (14 β ,15 β ,17 α)-17-hidroxi-14,15-trimetilenestra-4-en-3-ona o una (14 β ,15 β ,17 β)-17-hidroxi-14,15-trimetilenestra-4-en-3-ona de la invención.

Los compuestos ($n = 0,1,2$; $X = 17\alpha\text{-CH}_2\text{OH}$ ó $17\beta\text{-CH}_2\text{OH}$) pueden prepararse a partir de derivados 14 β ,15 β -anillados de 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona, obtenidos por oxidación de los 17-hidroxi compuestos correspondientes descritos más arriba o informados en la literatura [Bull, *supra*]. La conversión de 17-oxo en 17-CH₂OH puede efectuarse de varias maneras:

(a) 1: Reacción de Wittig o de Peterson a un derivado 14 β ,15 β -anillado de 3-metoxi-17-metilenestra-1,3,5(10)-trieno [Maercker, A., en *Org.*

Reactions 14, p. 270, Wiley, New York, 1965; Ager, D.J., en Org. Reactions 38, p. 1, Wiley, New York, 1990]; 2: hidrobtoración, por ejemplo mediante el uso de 9-BBN, disiamilborano, o textilborano [véase por ejemplo Zweifel, G. *et al*, en Org. Reactions 13, p. 1, Wiley, New York, 1963], resultando la formación de un derivado 14 β ,15 β -anillado de (17 α)-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol y/o el 17 β isómero correspondiente.

(b) 1: Conversión de la 17-cetona en un (17 α)-3-metoxiespiroestra-1,3,5(10)-trieno[17,2']oxirano 14 β ,15 β -anillado por reacción, por ejemplo, con yoduro de trimetilsulfonio/*n*-BuLi [Corey, E.J. *et al*, J. Am. Chem. Soc. 87, 1353 (1965)]; 2: isomerización catalizada por ácido (de Lewis) del 17 α -oxirano a 17 α -formilo [Rickborn, B., en Comprehensive Organic Synthesis, Vol. 3, p. 733, Pergamon Press, Oxford, New York (1991)]; 3: reducción de 17 α -formilo a 17 α -CH₂OH.

(c) 1: Conversión de la 17-cetona en un compuesto 17-metileno; 2: epoxidación, por ejemplo, con un peroxiácido, tal como ácido *m*-cloroperbenzoico, a un (17 α)- ó (17 β)-3-metoxiespiroestra-1,3,5(10)-trieno[17,2']oxirano 14 β ,15 β -anillado; 3: isomerización catalizada por ácido (de Lewis) del 17-oxirano a 17-formilo, como se describe en (b); 4: reducción de 17-formilo a 17-CH₂OH.

(d) 1: Conversión de la 17-cetona en un 17 α - ó 17 β -oxirano como se describió en (b) y (c); 2: reducción catalizada por ácido de Lewis al 17-metanol esteroide [usando por ejemplo NaBH₃CN/BF₃.Et₂O, véase: Tone, H. *et al*, Tetrahedron Lett. 28, 4569 (1987)].

(e) 1: Reacción de la 17-cetona en el 17-ciano esteroide por reacción con isocianuro de tosilmtilo [TosMIC, véase Bull, J.R. *et al*, Tetrahedron 31, 2151 (1975)]; 2: reducción del grupo ciano a formilo mediante hidruro de diisobutilaluminio; 3: reducción del grupo 17-formilo a 17-CH₂OH.

(f) 1: Condensación de Wittig con (Ph)₃P=CHOMe; 2: hidrólisis del en 1 éter resultante; 3: reducción de 17-formilo a 17-CH₂OH.

(g) 1: Conversión de la 17-cetona en un 17 α - ó 17 β -oxirano como se describió en (b) y (c); 2: eliminación a un derivado de 3-metoxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno-17-metanol 14 β ,15 β -anillado; 3: hidrogenación del doble enlace Δ^{16} .

(h) 1: Formación de cianohidrina; 2: eliminación a un derivado de 3-metoxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno-17-carbonitrilo 14 β ,15 β -anillado [Batist, J.N.M. *et al*, Steroids 55, 109 (1990)]; 3: reducción con hidruro de diisobutilaluminio al 17-carboxaldehído correspondiente; 4: reducción de este último al 17-metanol derivado correspondiente; 5: hidrogenación del doble enlace Δ^{16} .

(i) 1: Conversión a un derivado de 3-metoxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno-17-carbonitrilo 14 β ,15 β -anillado como se describió en (h); 2: 1,4-reducción, por ejemplo por hidrogenación o mediante litio o sodio en amoníaco líquido, a un derivado de 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-carbonitrilo 14 β ,15 β -anillado; 3: reducción con hidruro de diisobutilaluminio al 17-carboxaldehído correspondiente; 4: reducción de este último al 17-metanol derivado correspondiente.

(j) 1: Conversión de la 17-cetona en el enol triflato correspondiente [véase por ejemplo Cacchi, S. *et al*, Tetrahedron Lett. 25, 4821 (1984)]; 2: alcoxycarbonilación catalizada por paladio de este último a un 3-metoxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno-17-carboxilato de alquilo 14 β ,15 β -anillado [Cacchi, S. *et al*, Tetrahedron Lett. 26, 1109 (1985)]; 3: reducción de este último al 17-metanol derivado correspondiente; 4: hidrogenación del doble enlace Δ^{16} .

(k) 1: Conversión de la 17-cetona en un 3-metoxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno-17-carboxilato de alquilo 14 β ,15 β -anillado, como se describió en (j); 2: 1,4-reducción, por ejemplo por hidrogenación o mediante litio o sodio en amoníaco líquido, a un derivado de 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxilato de alquilo 14 β ,15 β -anillado; 3: reducción del éster a 17-CH₂OH.

Algunos de estos métodos (por ejemplo b, d, e) dan como resultado la formación estereoselectiva del isómero 17α -CH₂OH. Otros (a, c, f-k) pueden dar mezclas que pueden ser separadas por cromatografía o cristalización. Casi todos los métodos permiten la inversión de la stereoquímica en C-17 por desprotonación (de los derivados 17-carboxaldehído, 17-carbonitrilo o 17-alcoxicarbonilo) seguido por protonación. Los derivados de 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol $14\beta,15\beta$ -anillados así obtenidos son sometidos a reducción de Birch e hidrólisis subsiguiente, para producir los derivados de 17-(hidroximetil)estra-4-en-3-ona $14\beta,15\beta$ -anillados (17α ó 17β) de la invención. Opcionalmente, los 17α - y 17β -isómeros pueden ser separados en esta etapa.

Opcionalmente, un 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxaldehído $14\beta,15\beta$ -anillado mencionado más arriba o preparado por oxidación de un compuesto 17-metanol, puede hacerse reaccionar con un compuesto (organometálico) de fórmula $R_{12}M$, donde R_{12} tiene el significado dado anteriormente excepto hidrógeno, siendo cualesquier grupos funcionales presentes en R_{12} adecuadamente protegidos, y M es Li, Na, K, MgX, ZnX, CeX₂, SiR₃ ó SnR₃, para producir un 3-metoxi-17-(CHR₁₂OH)estra-1,3,5(10)-trieno $14\beta,15\beta$ -anillado, que habitualmente es una mezcla de epímeros C-20. Estos últimos pueden ser separados, después de lo cual la reducción de Birch y la hidrólisis como se describió más arriba y la remoción de cualesquier grupos protectores todavía presentes, proporcionan los derivados de 17-(CHR₁₂OH)estra-4-en-3-ona $14\beta,15\beta$ -anillados de la invención, donde R_{12} tiene el significado dado anteriormente excepto hidrógeno.

Opcionalmente, un 3-metoxi-17-(CHR₁₂OH)estra-1,3,5(10)-trieno $14\beta,15\beta$ -anillado puede ser oxidado para obtener una 20-cetona, que enseguida puede hacerse reaccionar con un compuesto (organometálico) de fórmula $R_{13}M$, teniendo R_{13} el significado dado anteriormente excepto hidrógeno, siendo cualesquier grupos funcionales presentes en R_{13} adecuadamente protegidos, y

teniendo M el significado dado anteriormente. En ese caso, la reducción de Birch, la hidrólisis y la remoción de cualesquier grupos protectores todavía presentes, proporcionarán los derivados de 17-(CR₁₂R₁₃OH)estra-4-en-3-ona 14β,15β-anillados de la invención, donde R₁₂ y R₁₃ tienen los significados dados anteriormente excepto hidrógeno. Este procedimiento también puede usarse para la preparación de compuestos de la invención donde R₁₂ y R₁₃ junto con el átomo de carbono en el cual están colocados, forman un anillo (C₃₋₆)cicloalquilo o un anillo (C₅₋₆)cicloalquenilo.

Opcionalmente, la 20-cetona puede ser reducida por reacción con LiAlH₄, NaBH₄ u otros agentes reductores. En ese caso, se obtienen los derivados de 17-(CHR₁₂OH)estra-4-en-3-ona 14β,15β-anillados de estereoquímica invertida en C-20.

Opcionalmente, un derivado de 3-metoxiestra-2,5(10)-dieno-17-metanol 14β,15β-anillado, o sea el producto obtenido después de la reducción de Birch, puede ser oxidado al 17-carboxaldehído correspondiente. La reacción con un compuesto de fórmula R₁₂M como se describió más arriba y la hidrólisis, dan los derivados de 17-(CHR₁₂OH)estra-4-en-3-ona 14β,15β-anillados de la invención, como ya se describió más arriba. Esta secuencia de reacciones permite la introducción de los sustituyentes R₁₂, y análogamente, R₁₃, que no sobrevivirían a una reducción de Birch. Opcionalmente, el derivado de 3-metoxiestra-2,5(10)-dieno-17-metanol 14β,15β-anillado también podría ser convertido en un sistema más estable, por ejemplo un derivado de 3,3-dimetoxiestra-5(10)-eno-17-metanol 14β,15β-anillado o un derivado de 1,2-etanodiil (ditio)acetal cíclico de 17-(hidroximetil)estra-4-en-3-ona 14β,15β-anillado, antes de la oxidación y reacción con R₁₂M, y así sucesivamente.

Los compuestos de fórmula I con sustituyentes en C-3, C-4, C-6, C-7, C-11, C-13, C-1', C-16 y C-17 distintos de los descritos en la definición de la

fórmula II, o los compuestos sin enlaces dobles en el núcleo del esteroide o con insaturaciones distintas de un doble enlace Δ^4 , pueden prepararse como sigue.

Los compuestos de la invención donde R_1 es (H,H), (H,OR), NOR, y R es H, (C₁₋₆)alquilo o (C₁₋₆)acilo, pueden prepararse, usando métodos estándar, a partir de compuestos de fórmula I donde R_1 es oxo.

Los compuestos donde R_2 es (C₁₋₆)alquilo o halógeno se obtienen, usando métodos estándar, a partir de compuestos de fórmula I donde R_2 es hidrógeno.

Los compuestos donde R_3 es (C₂₋₆)alquenilo o (C₂₋₆)alquinilo se obtienen, usando métodos estándar, a partir de compuestos de fórmula I donde R_3 es hidrógeno.

Los compuestos con sustituyentes R_4 distintos de hidrógeno o (C₁₋₆)alquilo pueden prepararse, por ejemplo, a partir de (7 α ,17 β)-7-etenil-17-hidroxiestra-4-en-3-ona, que puede prepararse por 1,6-adición catalizada por cobre(I) de vinil litio o un compuesto de vinilmagnesio, por ejemplo, a una (17 β)-17-(acetiloxi)estra-4,6-dien-3-ona [Syntex, patente alemana DE 1143199 (1963)]. La conversión a la (7 α)-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona y la construcción de la cadena lateral funcionalizada y/o insaturada en C-7 a partir de 7-etenilo, se efectúan usando métodos estándar, y la anillación 14 β ,15 β y la construcción de la la cadena lateral en C-17 se efectúan como se describió más arriba. La secuencia precisa de las etapas de reacción necesarias para estas operaciones, y para la reducción de Birch y la hidrólisis del estra-2,5(10)-dieno resultante, es dictada por métodos comunes en la estrategia sintética.

Los compuestos con sustituyentes R_5 distintos de hidrógeno o (C₁₋₆)alquilo pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de 1,2-etanodiil acetal cíclico de (11 α)-11-hidroxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona [Collins, D.J. *et al*, Aust. J. Chem. 36, 339 (1983)], 1,2-etanodiil acetal cíclico de (11 β)-11-hidroxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona [Choe, Y.S. *et al*, J. Med. Chem. 38, 816

(1995)], 1,2-etanodiil acetal cíclico de (11 β)-11-(hidroximetil)-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona [van den Broek, A.J. *et al*, *Steroids* 30, 481 (1977)], ó 17-(1,2-etanodiil acetal) cíclico de 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-11,17-diona [van den Broek, A.J. *et al*, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* 94, 35 (1975)].

La construcción de cadenas laterales funcionalizadas y/o insaturadas en C-11 puede efectuarse usando métodos conocidos en el arte. Estas operaciones están sujetas a las mismas limitaciones descritas para la introducción de cadenas laterales funcionalizadas y/o insaturadas en C-7.

Los compuestos donde R₇ es por ejemplo etilo pueden prepararse a partir, por ejemplo, de 13-etilgon-4-eno-3,17-diona [Brito, M. *et al*, *Synth. Comm.* 26, 623 (1996)].

Los compuestos con sustituyentes R₈ distintos de hidrógeno o (C₁₋₆)-alquilo pueden obtenerse como se describió más arriba. La preparación de estos compuestos está sujeta a las mismas limitaciones descritas para la introducción de cadenas laterales funcionalizadas y/o insaturadas en C-7.

Los compuestos 16-sustituídos pueden obtenerse a partir de un derivado de 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona 14 β ,15 β -anillado, por alquilación en C-16. La alquilación puede dar como resultado la formación estereoselectiva del 16 α -isómero. Opcionalmente, este último puede ser convertido en el 16 β -isómero por desprotonación en C-16, seguida por protonación. Los 17-ceto derivados 16-sustituídos producidos pueden ser convertidos en los compuestos de la invención, como se describió más arriba.

Los compuestos de formula I (X = OH, R₁₀ $\neq$ H) pueden obtenerse por adición de un compuesto organometálico adecuado a una 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-ona 14 β ,15 β -anillada.

Los compuestos de formula I (X = CH₂OH, R₁₀ $\neq$ H) pueden obtenerse por alquilación de un derivado de 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxaldehído 14 β ,15 β -anillado usando métodos estándar, o por química de

metaloiminas o de éteres silil enólicos. Alternativamente, pueden prepararse por alquilación de un derivado 17-carbonitrilo, o por alquilación de un 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxilato de alquilo 14 β ,15 β -anillado. La conversión a los compuestos 17-alkilados de fórmula I ($X = CH_2OH$, $R_{10} \neq H$) se efectúa como se describió más arriba o por métodos estándar.

Los compuestos de la invención donde R_{11} es SO_3H , (C_{1-6}) alquilo, (C_{1-15}) acilo se obtienen usando métodos conocidos en el arte, a partir de compuestos de fórmula I donde R_{11} es hidrógeno.

Los compuestos de la invención sin insaturaciones en el núcleo del esteroide son producidos a partir de Δ^4 compuestos donde R_1 es oxo.

Los compuestos de la invención que tienen un doble enlace $\Delta^{5(10)}$, o un sistema dieno $\Delta^{4,9}$, son producidos a partir de $\Delta^{2,5(10)}$ dienos obtenidos después de la reducción de Birch.

Los compuestos que tienen un doble enlace Δ^{11} pueden prepararse, por ejemplo, a partir de estra-4,11-dieno-3,17-diona [Broess, A.I.A. *et al*, Steroids 57, 514 (1992)].

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

Ejemplo 1

(7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-Hidroxi-7-metil-14,15-metilenestra-4-en-3-ona.

i) - Una cupla de zinc/cobre (5,0 g) fue agregada a una solución de (7 α ,17 β)-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol [Segaloff, A. *et al*, Steroids 22, 99 (1973); 5,0 g] y diyodometano (5,7 ml) en una mezcla de dimetoxietano seco (57 ml) y éter dietílico seco (57 ml), y la mezcla fue calentada a reflujo por 24 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. La cromatografía en columna proporcionó

(7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (1,37 g).

ii) - El producto obtenido en la etapa anterior (0,099 g) en tetrahidrofurano seco (3,5 ml) fue agregado a una solución de litio (0,22 g) en amoníaco líquido (25 ml), enfriada a -50°C. La mezcla de reacción fue agitada durante 5 horas. Se agregó etanol 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 una mezcla de (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-2,5(10)-dien-17-ol (0,101 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

iii) - Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (0,101 g) en acetona (6 ml) fue tratada con ácido clorhídrico (12 M, 0,3 ml). Después de 1,5 hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción 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. La cromatografía en columna proporcionó (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-hidroxi-7-metil-14,15-metilenestra-4-en-3-ona (0,036 g), p.f. 165-168°C.

Ejemplo 2

(7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-Hidroxi-7-metil-14,15-metilenestra-4-en-3-ona.

i) - Perrutenato de tetrapropilamonio (0,092 g) fue agregado a una solución de (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (Ejemplo 1, etapa i; 1,37 g) y *N*-óxido de 4-metilmorfolina (1,55 g) en acetona (37 ml). Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue filtrada sobre dicálice y sílice, y el filtrado fue concentrado

bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7 α ,14 β ,15 β)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (1,03 g).

ii) - Borohidruro de sodio (0,25 g) fue agregado a una solución del compuesto obtenido en la etapa anterior (0,70 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (13,6 ml), metanol (6,8 ml) y agua (4 ml), enfriada a -7°C. La mezcla de reacción fue agitada a 0°C durante 1,5 hora. Se agregó otra porción de borohidruro de sodio (0,25 g) y la agitación se continuó por 1 hora. La reacción fue extinguida con ácido acético acuoso (al 10%) 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. La cromatografía en columna dio (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (0,74 g) y (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (0,099 g).

iii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la etapa ii del Ejemplo 1, el (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (0,74 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-2,5(10)-dien-17-ol (0,65 g).

iv) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo iii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (0,65 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-hidroxi-7-metil-14,15-metilenestra-4-en-3-ona (0,49 g), p.f. 134-137°C.

Ejemplo 3

(7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-(Hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestra-4-en-3-ona (a, Método A) y (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-(hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestra-4-en-3-ona (b).

i) - Una solución de $(7\alpha,14\beta,15\beta,17\beta)$ -3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (Ejemplo 1, etapa i; 9,30 g) en acetona (100 ml) enfriada a 5°C , fue tratada con reactivo de Jones (8 M, 10 ml). Después de 15 minutos de agitación a 5°C y 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue neutralizada con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y vertida en agua (700 ml). El precipitado resultante fue recolectado por filtración, secado y disuelto en diclorometano. La remoción del diclorometano dio $(7\alpha,14\beta,15\beta)$ -3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (6,45 g).

ii) - Una mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfonio (34,6 g), *ter*-butóxido de potasio (10,0 g) y tolueno seco (200 ml) fue calentada a reflujo durante 45 minutos. Se agregó una solución de la cetona obtenida en la etapa anterior (7,50 g) en tolueno seco (60 ml), y el calentamiento se continuó por 1,5 hora más. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue vertida en agua. 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 del producto crudo proporcionó $(7\alpha,14\beta,15\beta)$ -3-metoxi-7-metil-17-metilen-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trieno (9,50 g).

iii) - Una solución de complejo de borano-sulfuro de metilo (10 M, 2,4 ml) en tetrahidrofurano seco (8,8 ml) fue enfriada a 0°C . Una solución de 1,5-ciclooctadieno (2,84 ml) fue agregada gota a gota, manteniendo la temperatura bajo 5°C . La mezcla fue calentada a reflujo por 1 hora, y después fue enfriada a 0°C . Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (2,36 g) en tetrahidrofurano seco (30 ml) fue agregada gota a gota, y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla fue enfriada a 0°C , y se le agregó cuidadosamente una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 15,3 ml) ($T \leq 4^{\circ}\text{C}$), seguida por una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (al 30 %, 10,4 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche.

Luego, 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 tiosulfato de sodio, agua y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar una mezcla de (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol y (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (3,85 g, proporción 1:1). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

iv) - Una solución de la mezcla de alcoholes obtenida en la etapa anterior (3,30 g) e imidazol (4,41 g) en diclorometano seco (13,2 ml) fue tratada con cloruro de *t*-butildimetilsililo (1,96 g). Después de 45 minutos de agitación, la mezcla de reacción 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 una mezcla de (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]metil]-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trieno y (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]metil]-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trieno (5,06 g, proporción 1:1). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

v) - El producto obtenido en la etapa anterior (5,02 g) en tetrahidrofurano seco (139 ml) fue agregado a una solución a reflujo de litio (3,63 g) en amoníaco líquido (436 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura de reflujo durante 2 horas. Se agregó etanol (12 ml) y se continuó agitando por 0,5 hora. Se agregó cloruro de amonio sólido (28 g) y se dejó evaporar el amoníaco. Se agregó una solución acuosa saturada de cloruro de amonio 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 una mezcla de (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]metil]-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-2,5(10)-dieno

y (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]metil]-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-2,5(10)-dieno (5,0 g, proporción 1:1). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

vi) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo iii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (5,0 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-(hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestra-4-en-3-ona (0,188 g) y (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-(hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestra-4-en-3-ona (0,196 g), p.f. 173-175°C.

Ejemplo 4

(7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-(Hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestra-4-en-3-ona

(Método B).

i) - Una solución de (7 α ,17 β)-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol [Ejemplo 1, etapa i; 25,4 g] y diyodometano (27 ml) en diclorometano seco (500 ml), fue enfriada a 0°C. Una solución de dietilzinc en hexano (15 % en peso, 300 ml) fue agregada en 1 hora, y la mezcla de reacción fue agitada durante 21 horas a temperatura ambiente. La mezcla fue vertida en una mezcla de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y hielo, y el producto fue extraído con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna proporcionó (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (6,50 g).

ii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo i del Ejemplo 3, el producto obtenido en la etapa anterior (6,50 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (6,57 g).

iii) - *Ter*-butóxido de potasio (6,1 g) fue agregado en porciones a una solución del producto obtenido en la etapa anterior (3,81 g) en una mezcla de

tetrahidrofurano seco (26 ml) y dimetil sulfóxido seco (65 ml), que contenía yoduro de trimetilsulfonio (8,4 g). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 3 horas y luego vertida en una solución acuosa 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 obtener (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenespiroestra-1,3,5(10)-trieno[17,2']oxirano (3,76 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

iv) - Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (3,76 g) en 1,4-dioxano (113 ml) fue tratada con una solución acuosa de ácido perclórico (al 70%, 1,80 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 horas y luego tratada con otra porción de ácido perclórico (0,36 ml). La mezcla fue agitada por 2 horas más y después 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 solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxaldehído (4,11 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

v) - Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (3,7 g) en tetrahidrofurano seco (24 ml) fue agregada gota a gota a una suspensión enfriada con hielo de hidruro de litio y aluminio (1,90 g) en tetrahidrofurano (24 ml). Después de una hora de agitación, la reacción fue extinguida por adición de una solución acuosa saturada de sulfato de sodio. Se agregó acetato de etilo, y la mezcla se filtró sobre dicalite. La fase orgánica fue separada de la fase acuosa y lavada con solución salina, secada sobre sulfato de sodio y concentrada bajo presión reducida. La cromatografía en columna proporcionó (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (1,30 g).

vi) - El producto obtenido en la etapa anterior (1,30 g) en tetrahidrofurano seco (27 ml) fue agregado a una solución a reflujo de litio (0,82 g) en amoníaco líquido (54 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura de reflujo durante 45 minutos. Se agregó *ter*-butanol (2,7 ml) y la mezcla fue agitada por 30 minutos. Se agregó etanol 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 ,14 β ,15 β ,17 α)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-2,5(10)-dieno-17-metanol (1,17 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

vii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo iii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (1,17 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-(hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestra-4-en-3-ona (0,40 g), p.f. 137-140°C, $[\alpha]_D^{20} = +73,0^\circ$ (c = 1,00, dioxano).

Ejemplo 5

Resultados biológicos.

Los compuestos de acuerdo con la invención fueron analizados en cuanto a actividad androgénica (los procedimientos han sido descritos anteriormente) y calificados de acuerdo con el siguiente esquema:

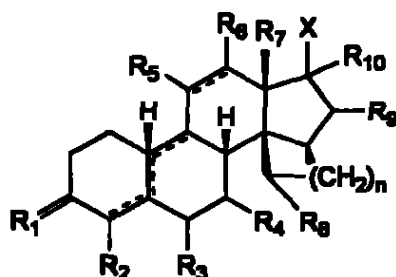
- (+) actividad androgénica encontrada;
- (++) alta actividad androgénica;
- (+++)
- (n.d.) no hay datos disponibles

~~102~~ 103

Ejemplo	Resultado
1	+
2	++
3a	+++
3b	++

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que satisface la fórmula estructural:



Fórmula I

donde

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

R_2 es hidrógeno, (C₁₋₆)alquilo o halógeno;

R_3 es hidrógeno, (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alquenilo o (C₂₋₆)alquinilo;

R_4 es hidrógeno, halógeno o ciano; o R_4 es (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alquenilo o (C₂₋₆)alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por hidroxilo, (C₁₋₄)alcoxi, oxo, halógeno o ciano;

R_5 es hidrógeno, (C₁₋₆)alcoxi o halógeno; o R_5 es (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alquenilo, (C₂₋₆)alquinilo, un grupo (C₁₋₆)alquilideno o un grupo (C₂₋₆)alquenilideno, cada uno opcionalmente sustituido por hidroxilo, (C₁₋₄)alcoxi, oxo, halógeno o ciano;

R_6 es hidrógeno o (C₁₋₆)alquilo;

R_7 es (C₁₋₆)alquilo;

R_8 es hidrógeno, (C₁₋₆)alcoxi, halógeno o ciano; o R_8 es (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alquenilo o (C₂₋₆)alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por hidroxilo, (C₁₋₄)alcoxi, oxo, halógeno o ciano;

R_9 es hidrógeno, (C₁₋₆)alcoxi, halógeno o ciano; o R_9 es (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alquenilo o (C₂₋₆)alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por hidroxilo, (C₁₋₄)alcoxi, oxo, halógeno o ciano;

109
105

R_{10} es hidrógeno, halógeno o ciano; o R_{10} es (C_{1-6}) alquilo, (C_{2-6}) alquenilo o (C_{2-6}) alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por hidroxilo, (C_{1-4}) alcoxi, oxo, halógeno o ciano;

X es $-OR_{11}$, siendo R_{11} hidrógeno, SO_3H , (C_{1-6}) alquilo, (C_{1-15}) acilo; o

X es $-CR_{12}R_{13}OR_{11}$, donde R_{12} y R_{13} son independientemente hidrógeno, ciano o fenilo, este último opcionalmente sustituido por hidroxilo, (C_{1-4}) alcoxi, (C_{1-4}) alquilo o halógeno; o R_{12} y R_{13} son independientemente (C_{1-6}) alquilo, (C_{2-6}) alquenilo, (C_{3-6}) cicloalquilo, (C_{3-6}) cicloalquenilo o (C_{2-6}) alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por hidroxilo, (C_{1-4}) alcoxi, fenilo, oxo, halógeno o ciano; o R_{12} y R_{13} junto con el átomo de carbono en el cual están colocados forman un anillo (C_{3-6}) cicloalcano o un anillo (C_{3-6}) cicloalqueno; y R_{11} tiene el significado dado anteriormente;

n es 0, 1 y 2; y

las líneas de puntos indican enlaces opcionales, seleccionados entre un doble enlace Δ^4 , $\Delta^5(10)$, ó Δ^{11} , o un sistema dieno $\Delta^{4,9}$ ó $\Delta^{4,11}$.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque el sustituyente X está en la posición α .

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado porque R_1 es oxo, y las líneas de puntos indican un doble enlace Δ^4 .

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R_4 es 7α -metilo.

5. El compuesto $(7\alpha,14\beta,15\beta,17\alpha)$ -17-(hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestra-4-en-3-ona.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para el uso en terapia.

7. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para la fabricación de un medicamento que tiene actividad androgénica.

111
107

802371pr

Resumen

La invención divulgada se refiere al inesperado descubrimiento de nuevos esteroides que se caracterizan por un anillo $14\beta,15\beta$ -anillado que tiene 3-5 átomos de carbono. Se ha encontrado que estos esteroides de acuerdo con la invención tienen en común una actividad androgénica. Pueden usarse para la preparación de un agente anticonceptivo masculino, y también para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la insuficiencia androgénica.

48

11214-201-020-3

AK20 NOBEL A.L.