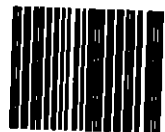



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



00 92012

SOLICITUD DE
ATENCIÓN DE 10 1 DIC. 2000
INVENCION

92012

TRAMITE: 02 EVENTO: 01 ACTUACIÓN: 411

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

AKZO NOBEL N.V. ✓

No. de identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Holanda ✓

Departamento o Estado

Dirección

Velperweg 76 ✓

Ciudad

6824 BM Arnhem

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

EMILIO FERRERO ✓

Dirección y Domicilio

Carrera 4 No. 72-35 Piso 4°

Ciudad

Bogotá, Colombia

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es)

1- Dirk LEYSEN

3- Roberta BUMA BURSI ✓

2- Jaap van der LOUW

4- Marcel Evert de GOOYER ✓

Identificación

1- Kerkstraat 26, B-3920 Lommel, Bélgica.

2- Pauwoog 12, 5345 En Oss, Holanda,

Dirección

3- De Baken 25, 5231 HT s' Hertogenbosch, Holanda.

4- S. Abrahamsstraat 57, 4194 RC Meteren, Holanda. ✓

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

NUEVOS ESTEROIDES CON ACTIVIDAD ANDROGÉNICA Y SU USO COMO
ANTICONCEPTIVOS MASCULINOS Y PARA TRATAR LA INSUFICIENCIA
ANDROGÉNICA (NUEVO TÍTULO - FOLIO 124, 125)

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐UNIONISTA ☒

(33) País

EP.

Convención de París

Fecha

02 de Diciembre de 1999

No. Solicitud

99204080.8

Para Publicar a los

☐ 6 meses☐ 12 meses☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

Colo: 11214- 801-020-3

JJC/mrm-Id-109

51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

: C61K 31/567.

1 - DIC. 2000

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al inesperado descubrimiento de nuevos esteroides que se caracterizan por un anillo 14β , 15β -ciclopropano y un grupo 17α -hidroximetilo. 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.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☒
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	☒
Recibo de la tasa respectiva <i>por v/r de \$608.000.-</i>	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	☒
Otros Documentos	☐

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

FIRMA

Emilio Ferrero

NOMBRE EMILIO FERRERO

CC. 438.019 de Usaquén

T.P.No. 31.929

UCR

**NUEVOS ESTEROIDES CON ACTIVIDAD ANDROGENICA Y SU USO COMO
ANTICONCEPTIVOS MASCULINOS Y PARA TRATAR LA INSUFICIENCIA
ANDROGENICA**

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención está en el campo de los compuestos esteroides que tienen un anillo ciclopropano, cuyo anillo incluye los átomos de carbono 14 y 15 del esqueleto del esteroide. Más particularmente, la invención se refiere a estos compuestos esteroides que poseen actividad androgénica.

Los esteroides que tienen el anillo ciclopropano indicado más arriba han sido divulgados en la patente europea EP 768 316, que está en el campo de la anticoncepción femenina y la terapia hormonal contra la endometriosis o las molestias del climaterio. Los esteroides se describen como que tienen actividad progestagénica, siendo los ejemplos $14\alpha,15\alpha$ -metilenestra-4,9-dieno-3-ona- 17α -ol y (N-fenil)carbamato de 3-oxo- $14\beta,15\beta$ -metilenestra-4,9-dieno- 17β -ilo. Ni la potencia, ni ninguna otra de las actividades de estos progestágenos, pueden derivarse de esta descripción.

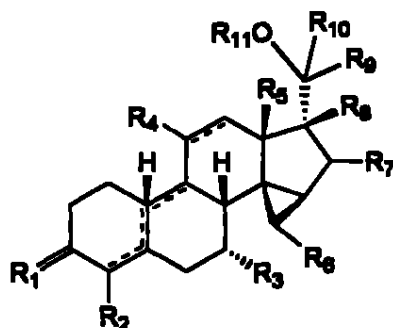
En una solicitud de patente no publicada previamente PCT/DE99/01795 (publicada el 29 de diciembre de 1999 como WO 99/67276), se ha descrito un grupo de 14,15-ciclopropil esteroides, entre los cuales están los 17β -hidroxi sustituidos.

Otra solicitud de patente no publicada previamente es WO 00/53619, donde se describe un grupo de esteroides androgénicos que tienen una configuración $14\beta,17\alpha$, a saber $(14\beta,17\alpha)$ -17-(hidroximetil) esteroides.

La presente invención proporciona ahora un nuevo grupo de esteroides del tipo general indicado más arriba, que poseen una actividad androgénica inesperada. Distintos de los progestágenos divulgados en el arte, los andrógenos de la presente invención – incluyendo algunos muy potentes – entre otras cosas, satisfacen los requerimientos de que el anillo ciclopropano está β -orientado y que

en el átomo de carbono N° 17, está presente un grupo hidroximetilo que está α -orientado. Como consecuencia, los esteroides de la invención tienen la configuración 14β , al contrario de las hormonas esteroides naturales tales como testosterona y estradiol, que tienen una configuración 14α , 17β .

Los esteroides de acuerdo con la invención satisfacen la fórmula estructural I:



Fórmula 1

donde

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

R₂ es hidrógeno, o (C₁₋₆)alquilo;

R₃ es hidrógeno; o R₃ es (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alquenilo, o (C₂₋₆)alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por halógeno;

R₄ es hidrógeno, (C₁₋₆)alquilo, o (C₂₋₆)alquenilo;

R₅ es (C₁₋₆)alquilo;

R₆ es hidrógeno, halógeno, o (C₁₋₄)alquilo;

R₇ es hidrógeno, o (C₁₋₆)alquilo;

R₈ es hidrógeno, hidroxilo, (C₁₋₆)alcoxi, halógeno, o (C₁₋₆)alquilo;

R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno; o R₉ y R₁₀ son independientemente (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alquenilo, (C₃₋₆)cicloalquilo, (C₅₋₆)cicloalquenilo, o (C₂₋₆)alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por (C₁₋₄)alcoxi, o halógeno;

R₁₁ es hidrógeno, SO₃H, (C₁₋₁₅)acilo; 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, profármacos y precursores farmacéuticamente aceptables de los mismos.

El término (C₁₋₆)alquilo, como se usa en la definición de la fórmula 1, significa un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo y hexilo. De manera similar, el término (C₁₋₄)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 (C₂₋₆)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 (C₂₋₆)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 (C₃₋₆)cicloalquilo significa un anillo cicloalcano que tiene 3-6 átomos de carbono, tal como ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano.

El término (C₅₋₆)cicloalquenilo significa un anillo cicloalqueno que tiene al menos un doble enlace y 5 ó 6 átomos de carbono.

El término (C₁₋₆)alcoxi ignifica un grupo alquiloxi ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono, tal como metiloxi, etiloxi, propil xi, 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 (C₁₋₆)acilo ó (C₁₋₁₅)acilo, los grupos acilo derivados de ácidos dicarboxílicos, tales como hemi-maloilo, hemi-succinoilo, hemi-glutaroilo, y así sucesivamente.

El término halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo. Cuando el halógeno es un sustituyente en un grupo alquilo, como en la definición de R₃, R₆, R₈, R₉ y R₁₀, son preferidos Cl y F, siendo F el más preferido.

Los derivados de 14 β ,15 β -metilen-17 α -metanol esteroides de esta invención tienen las configuraciones naturales 5 α , 8 β , 9 α , 10 β y 13 β . La configuración en C-17 es 17 α . 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 aquellas 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 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_3 es 7 α -metilo. Un compuesto específicamente preferido de la invención es (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-(hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestr-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, o en niños con deficiencia androgénica.

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 macho, de preferencia un varón, 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 derivado del esteroide $14\beta,15\beta$ -metilen- 17α -metanol como el descrito anteriormente. Esto es independiente de si la necesidad de suplementación de andrógenos ha surgido o no como resultado de la anticoncepción masculina que involucra la administración de un esterilizante, tal como un progestágeno.

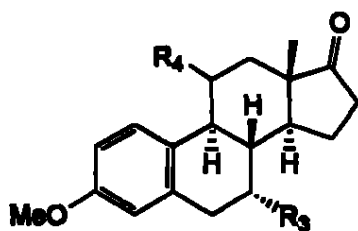
Además, la invención se refiere a un método anticonceptivo que comprende administrar a un macho fértil, en especial humano, un derivado del esteroide $14\beta,15\beta$ -metilen- 17α -metanol descrito anteriormente, en una cantidad y régimen de dosificación que sea suficiente para que dicho compuesto 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 derivado del esteroide 14 β ,15 β -metilen-17 α -metanol descrito anteriormente.

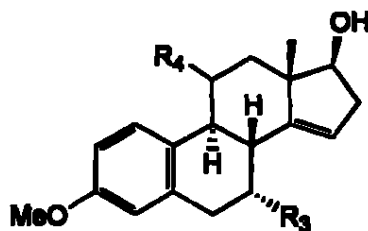
Los compuestos de la invención pueden ser producidos por diversos métodos conocidos en el arte de la química orgánica en general, y especialmente en el arte de la química de los esteroides (véase por ejemplo Fried, J. *et al*, "Organic Reactions in Steroid Chemistry", Volúmenes I y II, Van Nostrand Reinhold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

Esencial es la introducción de un grupo 14 β ,15 β -metileno y un grupo 17 α -(hidroximetilo) (sustituido) en el núcleo del esteroide.

Un material de partida conveniente para la preparación de los compuestos de fórmula I donde R₁ es oxo; R₂, R₇, R₈ y R₁₁ son hidrógeno; R₃ y R₄ son hidrógeno o (C₁₋₆) alquilo; R₅ es metilo; R₆, R₉ y R₁₀ 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 R₃ y R₄ son hidrógeno o (C₁₋₆) alquilo, cuya síntesis es conocida en la literatura, o que puede prepararse usando métodos estándar [véase por ejemplo la patente norteamericana US 3407217 (1965; R₃ = H, R₄ = H), la patente francesa FR 1434172 (1966; R₃ = CH₃, R₄ = H), la patente alemana DE 2539300 (1976; R₃ = H, R₄ = CH₃), la patente WO 99/26962 (R₃ = CH₃, R₄ = CH₃)].



Fórmula II



Fórmula III

Una ruta de síntesis posible para los compuestos de la invención comienza con la transformación de los compuestos de fórmula II en Δ^{14} -compuestos de fórmula III, usando los métodos descritos en la patente WO 00/53619. La adición de un intermediario carbeno adecuado al doble enlace Δ^{14} da 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]. La oxidación del grupo 17-hidroxi produce un derivado de (14 β ,15 β)-3-metoxi-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (para oxidaciones, véase Hudlicky, M., *Oxidations in Organic Chemistry*, Monografía ACS 186, Washington, DC, 1990), que sirve como material de partida para la introducción del fragmento 17-carbinol.

La conversión de 17-oxo en 17-(CH₂OH) puede efectuarse de varias maneras:

(a) 1: Reacción de Wittig o de Peterson a un derivado de 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: hidroboração, por ejemplo mediante el uso de 9-BBN, disiamilborano, o texilborano [véase por ejemplo Zweifel, G. *et al*, en *Org. Reactions* 13, p. 1, Wiley, New York, 1963], resultando la formación de un derivado de (17 α)-estra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol y/o el 17 β isómero correspondiente.

(b) 1: Conversión de la 17-cetona en un (17 β)-espiroestra-1,3,5(10)-trieno[17,2']oxirano 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 β -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 β)-espiroestra-1,3,5(10)-trieno[17,2']oxirano; 3: isomerización catalizada por ácido (de Lewis) a 17 α -formilo, como se describe en (b); 4: reducción de 17 α -formilo a 17 α -(CH₂OH).

(d) 1: Conversión de la 17-cetona en un 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 tosilmétilo [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 enol éter resultante; 3: reducción de 17-formilo a 17-(CH₂OH).

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

(h) 1: Conversión de la 17-cetona en el enol triflato correspondiente [véase por ejemplo Cacchi, S. *et al*, Tetrahedron Lett. 25, 4821 (1984)]; 2: alcoxicarbonilación catalizada por paladio de este último a un estra-1,3,5(10),16-tetraeno-17-carboxilato de alquilo [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} .

(i) 1: Conversión de la 17-cetona en un estra-1,3,5(10),16-tetraeno-17-carboxilato de alquilo, 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 estra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxilato de alquilo; 3: reducción del éster a 17-(CH₂OH).

Algunos de estos métodos (por ejemplo b,c) dan como resultado la formación estereoselectiva del isómero 17 α -(CH₂OH). Otros (por ejemplo a) pueden dar mezclas que pueden ser separadas por cromatografía o cristalización.

Los derivados de (14 β ,15 β ,17 α)-3-metoxi-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol así obtenidos son sometidos a reducción de Birch e hidrólisis subsiguiente, para producir los derivados de (14 β ,15 β ,17 α)-17-(hidroximetil)estr-4-en-3-ona de la invención.

Opcionalmente, un (14 β ,15 β ,17 α)-3-metoxi-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxaldehído mencionado más arriba puede hacerse reaccionar con un compuesto (organometálico) de fórmula R₉M, donde R₉ tiene el significado dado anteriormente excepto hidrógeno, y M es Li, Na, K, MgX, ZnX, CeX₂, SiR₃ ó SnR₃, para producir un 17-(CHR₉OH) derivado, 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, proporcionan los derivados de (14 β ,15 β ,17 α)-17-(CHR₉OH)-14,15-metilenestr-4-en-3-ona de la invención, donde R₉ tiene el significado dado anteriormente excepto hidrógeno.

Opcionalmente, un (14 β ,15 β ,17 α)-17-(CHR₉OH)-3-metoxi-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trieno puede ser oxidado para obtener una 20-cetona, que enseguida puede hacerse reaccionar con un compuesto (organometálico) de fórmula R₁₀M, teniendo R₁₀ el significado dado anteriormente excepto hidrógeno, y teniendo M el significado dado anteriormente. En ese caso, la reducción de Birch y

la hidrólisis proporcionarán los 17-(CR₉R₁₀OH) derivados de la invención, donde R₉ y R₁₀ tienen los significados dados anteriormente excepto hidrógeno.

Opcionalmente, la 20-cetona puede ser reducida por reacción con LiAlH₄, NaBH₄ u otros agentes reductores. En ese caso, se obtienen 17-(CHR₉OH) derivados de estereoquímica invertida en C-20. La epimerización en C-20 también puede efectuarse por medio de una reacción de Mitsunobu [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)].

Opcionalmente, un derivado de (14 β ,15 β ,17 α)-3-metoxi-14,15-metilenestra-2,5(10)-dieno-17-metanol, 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 R₉M como se describió más arriba y la hidrólisis, dan los 17-(CHR₉OH) derivados de la invención, como ya se describió más arriba. Esta secuencia de reacciones permite la introducción de los sustituyentes R₉, y análogamente, R₁₀, que no sobrevivirían a una reducción de Birch. Opcionalmente, el 3-metoxi-2,5(10)-dieno también podría ser convertido en un sistema más estable, por ejemplo un derivado de 3,3-dimetoxiestr-5(10)-eno o un derivado de 1,2-etanodiil (ditio)acetal cíclico de estr-4-en-3-ona, antes de la oxidación y reacción con R₉M, y así sucesivamente.

Los compuestos de fórmula I con sustituyentes en C-3, C-4, 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 con R₁₁ distinto de hidrógeno, 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, (C_{1-6}) alquilo, o (C_{1-6}) acilo, pueden prepararse a partir de compuestos de fórmula I donde R_1 es oxo.

Los compuestos donde R_2 es (C_{1-6}) alquilo se obtienen a partir de compuestos de fórmula I donde R_2 es hidrógeno.

Los compuestos con sustituyentes R_3 distintos de hidrógeno pueden prepararse, por ejemplo, a partir de $(7\alpha,17\beta)$ -7-etenil-17-hidroxiestr-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 (17β) -17-(acetiloxi)estra-4,6-dien-3-ona [Syntex, patente alemana DE 1143199 (1963)]. La conversión a la (7α) -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 introducción del grupo $14\beta,15\beta$ -metileno y 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_4 distintos de hidrógeno o (C_{1-6}) alquilo pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de 1,2-etanodiil acetal cíclico de (11β) -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)].

Los compuestos donde R_5 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 16-sustituídos pueden obtenerse por alquilación en C-16 de un derivado de (14 β ,15 β)-3-metoxi-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ona.

Los compuestos 17 β -alquilados de fórmula I pueden obtenerse, por ejemplo, por alquilación de un (14 β ,15 β ,17 α)-3-metoxi-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxilato de alquilo. Los compuestos de fórmula I donde R₃ es hidroxilo, (C₁₋₆) alcoxi o halógeno pueden prepararse a partir de un (17 β)-espiroestra-1,3,5(10)-trieno[17,2']oxirano.

Los compuestos de la invención donde R₁₁ es SO₃H ó (C₁₋₁₅) acil se obtienen a partir de compuestos de fórmula I donde R₁₁ es hidrógeno.

Los compuestos de la invención sin insaturaciones en el núcleo del esteroide son producidos a partir de Δ^4 compuestos donde R₁ es oxo.

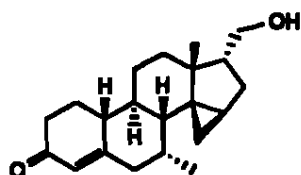
Los compuestos de la invención que tienen un doble enlace $\Delta^{5(10)}$, o un sistema dieno $\Delta^{4,9}$, son producidos a partir de $\Delta^{2,5(10)}$ dienos obtenidos después de la reducción de Birch.

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 en adelante con referencia a los siguientes Ejemplos.

Ejemplo 1

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



18

i) - 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); 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. Se agregó hielo y la mezcla fue vertida en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El producto fue extraído con dietil éter; 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) - Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (6,50 g) en acetona (325 ml), enfriada a 5°C, fue tratada con reactivo de Jones (8 M, 11,9 ml). Después de 15 minutos de agitación a 5-10°C, se agregó 2-propanol y se filtró la mezcla. El filtrado fue concentrado; se le agregó agua, y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar (7 α ,14 β ,15 β)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (6,57 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

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 tetrahydrofurano seco (26 ml) y dimetil sulfoxido 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 β)-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 etil , 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).

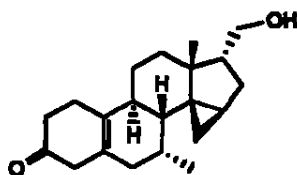
vi) - El producto obtenido en la etapa anterior (1,30 g) en tetrahidrofurano seco (27 ml) fue agregado a una solución a reflujo de litio (0,82 g) en amoníaco líquido (54 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura de reflujo durante 45 minutos. Se agregó *ter*-butanol (2,7 ml) y la mezcla fue 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 $(7\alpha,14\beta,15\beta,17\alpha)$ -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) - Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (1,17 g) en acetona (23 ml) fue tratada con ácido clorhídrico (6 M, 2 ml). Después de 1,5 hora de agitación a temperatura ambiente, se agregó una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna proporcionó $(7\alpha,14\beta,15\beta,17\alpha)$ -17-(hidroximetil)-7-metil-14,15-metilen-estr-4-en-3-ona (0,40 g). P.f. 137-140 °C, $[\alpha]_D^{20} = +73,0^\circ$ ($c = 1,00$, dioxano), $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5,80 (bs, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 1,09 (s, 3H), 0,62 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz), 0,47 (dd, 1H, $J = 8,3$ y $5,1$ Hz), 0,28 (dd, 1H, $J = 5,1$ y $3,5$ Hz).

Ejemplo 2

$(7\alpha,14\beta,15\beta,17\alpha)$ -17-(Hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestr-5(10)-en-3-ona.

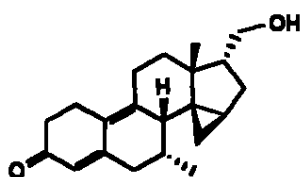


Una solución de $(7\alpha,14\beta,15\beta,17\alpha)$ -3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-2,5(10)-dieno-17-metanol (Ejemplo 1, etapa vi; 7,38 g) en una mezcla de metanol (68 ml) y tetrahidrofurano (48 ml), fue tratada con una solución de ácido oxálico (2,38 g) en agua (40 ml). Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y el producto fue extraído con acetato de etilo.

Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna proporcionó (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-(hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestr-5(10)-en-3-ona (4,27 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,69 (m, 1H), 3,51 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 2,72 (bs, 2H), 2,46 (bs, 2H), 1,04 (s, 3H), 0,69 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz), 0,48 (dd, 1H, $J = 8,3$ y $5,1$ Hz), 0,27 (dd, 1H, $J = 5,1$ y $3,1$ Hz).

Ejemplo 3

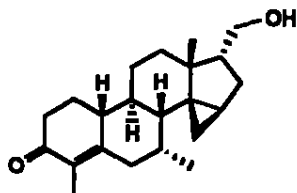
(7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-(Hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestra-4,9-dien-3-ona.



Tribromuro de feniltrimetilamonio (1,01 g) fue agregado a una solución de (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-(hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestr-5(10)-en-3-ona (Ejemplo 2, 0,85 g) en piridina seca (25 ml). Después de 1,5 hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla fue vertida en agua helada y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de tiosulfato 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 α)-17-(hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestra-4,9-dien-3-ona (0,18 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ 5,68 (s, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,01 (bs, 1H), 1,11 (s, 3H), 0,69 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz), 0,52 (dd, 1H, $J = 8,3$ y $5,5$ Hz), 0,38 (dd, 1H, $J = 5,5$ y $3,9$ Hz).

Ejemplo 4

(7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-(Hidroximetil)-4,7-dimetil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona.

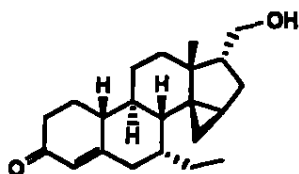


i) - Una solución de (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-(hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona (Ejemplo 1, 0,40 g) en una mezcla de formaldehído (solución al 37% en peso en agua, 0,24 ml), trietilamina (0,288 ml), tiophenol (0,276 ml) y etanol (0,721 ml), fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa de hidróxido de potasio (0,5 M) y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa de hidróxido de potasio (0,5 M) 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 α)-17-(hidroximetil)-7-metil-4-[(feniltio)metil]-14,15-metilenestr-4-en-3-ona (0,13 g).

ii) - Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (0,13 g) en acetona (4,8 ml) fue tratada con níquel Raney (suspensión en etanol, 0,5 ml) y la mezcla fue calentada a temperatura de reflujo por 45 minutos. La mezcla fue filtrada y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. La cromatografía en columna proporcionó (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-(hidroximetil)-4,7-dimetil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona (0,050 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,69 (dt, parte A del sistema AB, 1H, $J = 10,6$ y $5,1$ Hz), 3,50 (ddd, parte B del sistema AB, 1H, $J = 10,6$, $8,3$ y $4,7$ Hz), 2,76 (dd, 1H, $J = 13,4$ y $3,1$ Hz), 1,78 (t, 3H, $J = 1,2$ Hz), 1,08 (s, 3H), 0,61 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz), 0,47 (dd, 1H, $J = 8,3$ y $5,1$ Hz), 0,27 (dd, 1H, $J = 5,1$ y $3,5$ Hz).

Ejemplo 5

(7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-7-Etil-17-(hidroximetil)-14,15-metilenestr-4-en-3-ona.



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

ii) - Una mezcla de litio (5,0 g) y éter dietílico seco (200 ml) fue enfriada a -30°C. Se agregó bromoetano (26,9 ml) gota a gota, después de lo cual la solución resultante de etil litio fue transferida a una suspensión de yoduro de cobre(I) (30,6 g) en tetrahydrofurano seco (140 ml), enfriada a -30°C. La solución de cuprato resultante fue agitada por 45 minutos a esa temperatura y se le agregó gota a gota una solución del producto obtenido en la etapa anterior (20,0 g) en tetrahydrofurano seco (160 ml). Después de 45 minutos de agitación a -25 °C, se agregó clorotrimetilsilano (20 ml) y la agitación se continuó por 30 minutos más. La mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar (7 α ,17 α)-7-etil-3,17-bis[(trimetilsilil)oxi]-19-norpregna-3,5-

dien-20-ino (29,5 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

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

iv) - Ácido clorhídrico (6 M, 240 ml) fue agregado gota a gota a una suspensión de dicalite (240 g) en metanol (1.200 ml). Después de 20 minutos de agitación a temperatura ambiente, el dicalite fue recolectado por filtración y lavado con agua hasta la neutralidad. Enseguida, fue suspendido en agua (960 ml). Con agitación vigorosa, se agregó nitrato de cobre (II) trihidrato (145 g), seguido por la adición cuidadosa de una solución de carbonato de sodio (72,2 g) en agua (360 ml). Después de 30 minutos de agitación, el producto fue recolectado por filtración y lavado con agua hasta la neutralidad. El producto fue secado a 80°C bajo presión reducida, para dar carbonato de cobre(II) en dicalite (310 g). Una mezcla del producto obtenido en iii (19,5 g) y carbonato de cobre(II) en dicalite (70 g) en tolueno (330 ml), fue calentada a temperatura de reflujo por 9 horas, removiendo el agua mediante el uso de una trampa de Dean-Stark. La mezcla de reacción fue filtrada, el residuo fue lavado completamente con acetato de etilo, y el filtrado fue concentrado bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7 α)-7-etilestr-4-eno-3,17-diona (9,14 g).

v) - Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (9,14 g), bromuro de cobre(II) (13,6 g) y bromuro de litio (2,64 g) en acetonitrilo (285 ml)

fue agitada a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción fue vertida en agua y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna proporcionó (7 α)-7-etil-3-hidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (6,54 g).

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

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

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

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

x) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo i del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (24,27 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-7-etil-3-metoxi-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (12,82 g).

xi) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo ii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (14,03 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β)-7-etil-3-metoxi-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (7,34 g).

xii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo iii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (6,80 g) fue convertido en

(7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-7-etil-3-metoxi-14,15-metilenespiroestra-1,3,5(10)-trieno-[17,2']oxirano (7,24 g).

xiii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo iv del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (7,24 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-7-etil-3-metoxi-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxaldehído (8,48 g).

xiv) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo v del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (8,48 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-7-etil-3-metoxi-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (1,23 g).

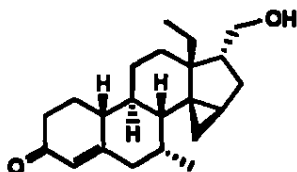
xv) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo vi del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (1,23 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-7-etil-3-metoxi-14,15-metilenestra-2,5(10)-dieno-17-metanol (1,19 g).

xvi) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo vii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (1,19 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-7-etil-17-(hidroximetil)-14,15-metilenestr-4-en-3-ona (0,40 g).

^1H NMR (CDCl_3) δ 5,82 (m, 1H), 3,69 (dt, parte A del sistema AB, 1H, $J = 10,6$ y $5,5$ Hz), 3,51 (ddd, parte B del sistema AB, 1H, $J = 10,6$, $7,9$ y $4,7$ Hz), 1,09 (s, 3H), 0,79 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 0,45 (dd, 1H, $J = 8,3$ y $5,5$ Hz), 0,27 (dd, 1H, $J = 5,5$ y $3,5$ Hz).

Ejemplo 6

(7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-13-Etil-17-(hidroximetil)-7-metil-14,15-metilengon-4-en-3-ona.



i) - Perrutenato de tetrapropilamonio (1,3 g) fue agregado a una solución de (7 α ,17 β)-13-etil-3-metoxi-7-metilgona-1,3,5(10)-trien-17-ol [FRAD 87961 (1966); 19,5 g] y *N*-óxido de 4-metilmorfolina (21,5 g) en acetona (513 ml). Después de 30 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue filtrada sobre dicalite y sílice. El filtrado fue concentrado bajo presión reducida. La cromatografía en columna del producto crudo dio (7 α)-13-etil-3-metoxi-7-metilgona-1,3,5(10)-trien-17-ona (11,0 g).

ii) - Ácido *p*-toluenosulfónico (0,41 g) fue agregado a una solución del producto obtenido en la etapa anterior (9,9 g) en una mezcla de etilenglicol (13,3 ml) y ortoformiato de trietilo (23,9 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 3 horas. Se agregó ácido *p*-toluenosulfónico adicional (0,41 g) y la agitación se continuó durante 2 horas. Se agregó agua y la agitación se continuó durante 1 hora más. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α)-13-etil-3-metoxi-7-metilgona-1,3,5(10)-trien-17-ona y material de partida (10,5 g, proporción 1:1). El procedimiento fue repetido con el fin de efectuar la conversión completa del material de partida. El producto (9,8 g) fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

iii) - Tribromuro de feniltrimetilamonio (8,25 g) fue agregado a una solución del producto obtenido en la etapa anterior (9,80 g) en tetrahidrofurano seco (55 ml). Después de una hora de agitación, se agregó tribromuro de feniltrimetilamonio adicional (4,12 g) y la agitación se continuó durante una hora más. La mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre

sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α ,16 α)-16-bromo-13-etil-3-metoxi-7-metilgona-1,3,5(10)-trien-17-ona (14,5 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

iv) - Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (14,5 g) en dimetil sulfóxido seco (55 ml) fue tratada con ter-butóxido de potasio (12,4 g), y la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1,5 hora. Se agregó ter-butóxido de potasio adicional (12,4 g) y la mezcla de reacción fue agitada durante 3 horas más a 40°C. La mezcla fue vertida en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna proporcionó 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α)-13-etil-3-metoxi-7-metilgona-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (6,30 g).

v) - Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (6,3 g) en tolueno seco (162 ml) fue tratada con *p*-toluenosulfonato de piridinio (4,21 g) y calentada a reflujo por 1 hora. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar 1,2-etanodiil acetal cíclico de (7 α)-13-etil-3-metoxi-7-metilgona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ona (6,5 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

vi) - Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (6,5 g) en tolueno seco (251 ml) fue tratada con ácido *p*-toluenosulfónico (3,5 g) y calentada a reflujo por 45 minutos. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión

reducida, para dar (7 α)-13-etil-3-metoxi-7-metilgona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ona (5,9 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

vii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo v del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (5,9 g) fue convertido en (7 α ,17 β)-13-etil-3-metoxi-7-metilgona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (4,4 g).

viii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo i del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (2,9 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-13-etil-3-metoxi-7-metil-14,15-metilengona-1,3,5(10)-trien-17-ol (1,4 g).

ix) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo ii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (1,4 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β)-13-etil-3-metoxi-7-metil-14,15-metilengona-1,3,5(10)-trien-17-ona (1,4 g).

x - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo iii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (1,3 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-13-etil-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenespirogona-1,3,5(10)-trieno[17,2']oxirano (1,36 g).

xi) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo iv del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (1,36 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-13-etil-3-metoxi-7-metil-14,15-metilengona-1,3,5(10)-trieno-17-carboxaldehído (1,35 g).

xii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo v del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (1,35 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-13-etil-3-metoxi-7-metil-14,15-metilengona-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (0,80 g).

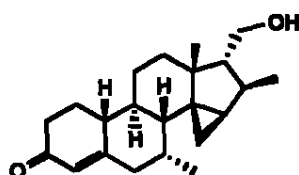
xiii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo vi del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (0,60 g) fue convertido en

(7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-13-etil-3-metoxi-7-metil-14,15-metilengona-2,5(10)-dieno-17-metanol (0,60 g).

xiv) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo vii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (0,60 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-13-etil-17-(hidroximetil)-7-metil-14,15-metilengon-4-en-3-ona (0,17 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ 5,79 (bs, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 0,92 (t, 3H, J = 7,5 Hz), 0,59 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 0,57 (dd, 1H, J = 7,9 y 5,1 Hz), 0,41 (dd, 1H, J = 5,1 y 3,5 Hz).

Ejemplo 7

(7 α ,14 β ,15 β ,16 β ,17 α)-17-(Hidroximetil)-7,16-dimetil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona.



i) - Una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (20,2 mmol) en tetrahidrofurano (35 ml) fue enfriada a -40°C . Se le agregó una solución de (7 α ,14 β ,15 β)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (Ejemplo 1, etapa ii; 5,60 g) en tetrahidrofurano seco (24 ml), gota a gota, y la mezcla de reacción fue agitada durante 30 minutos. Enseguida, a -30°C , se agregó yodometano (2,4 ml) y la agitación se continuó durante 45 minutos. La mezcla fue vertida en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar (7 α ,14 β ,15 β ,16 α)-3-metoxi-7,16-dimetil-14,15-metilenestra-

1,3,5(10)-trien-17-ona (5,99 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

ii) - Una mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfonio (17 g), *ter*-butóxido de potasio (4,4 g) y tolueno seco (173 ml) fue calentada a reflujo durante 1 hora. Una solución de la cetona obtenida en la etapa anterior (5,04 g) en tolueno seco (40 ml) fue agregada gota a gota y el calentamiento se continuó por 3 horas. Después de enfriar, la mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El producto fue extraído con acetato de etil ; 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 ,16 β)-3-metoxi-7,16-dimetil-17-metilen-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trieno (3,61 g).

iii) - Ácido *m*-cloroperbenzoico (70-75%, 2,3 g) fue agregado a una solución del producto obtenido en la etapa anterior (3,0 g) en diclorometano seco (51 ml), que contenía bicarbonato de sodio sólido (3 g). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 3 horas; porciones adicionales de ácido *m*-cloroperbenzoico (70-75%, 0,77 g) fueron agregadas después de 1 hora y 2 horas, respectivamente. La reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de sulfito de sodio y el producto fue extraído con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa de hidróxido de sodio (al 10%) y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida, para dar (7 α ,14 β ,15 β ,16 β ,17 β)-3-metoxi-7,16-dimetil-14,15-metilen-spiroestra-1,3,5(10)-trieno[17,2']oxirano (2,85 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

iv) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo iv del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (2,85 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,16 β ,17 α)-3-metoxi-7,16-dimetil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxaldehído (2,99 g).

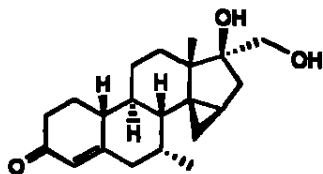
v) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo v del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (2,99 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,16 β ,17 α)-3-metoxi-7,16-dimetil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (0,30 g).

vi) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo vi del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (0,30 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,16 β ,17 α)-3-metoxi-7,16-dimetil-14,15-metilenestra-2,5(10)-dieno-17-metanol (0,31 g).

vii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo vii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (0,31 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,16 β ,17 α)-17-(hidroximetil)-7,16-dimetil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona (0,053 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ 5,80 (m, 1H), 3,64 (m, 2H), 1,09 (s, 3H), 1,01 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 0,62 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 0,38 (dd, 1H, J = 7,9 y 5,1 Hz), 0,25 (dd, 1H, J = 5,1 y 3,5 Hz).

Ejemplo 8

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



i) - Hidróxido de potasio (3,28 g) fue agregado a una solución de (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenespiroestra-1,3,5(10)-trieno-[17,2']oxirano (Ejemplo 1, etapa iii; 5,00 g) en una mezcla de dimetil sulfóxido (147 ml) y agua (25,3 ml). La mezcla de reacción fue agitada a 100 °C durante la noche y luego vertida en una solución acuosa de cloruro de amonio. El producto fue

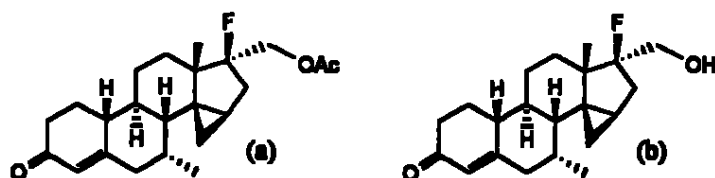
extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio $(7\alpha,14\beta,15\beta,17\beta)$ -17-(hidroximetil)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (1,02 g).

ii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo vi del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (1,02 g) fue convertido en $(7\alpha,14\beta,15\beta,17\beta)$ -17-(hidroximetil)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-2,5(10)-dien-17-ol (1,05 g).

iii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo vii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (1,05 g) fue convertido en $(7\alpha,14\beta,15\beta,17\beta)$ -17-hidroxi-17-(hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona (0,12 g). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 5,80 (bs, 1H), 3,63 (dd, parte A del sistema AB, 1H, $J = 10,6$ y $4,7$ Hz), 3,46 (dd, parte B del sistema AB, 1H, $J = 10,6$ y $5,1$ Hz), 1,11 (s, 3H), 1,10 (dd, 1H, $J = 4,7$ y $3,9$ Hz), 0,61 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz), 0,54 (dd, 1H, $J = 8,3$ y $4,7$ Hz).

Ejemplo 9

$(7\alpha,14\beta,15\beta,17\beta)$ -17-[(Acetiloxi)metil]-17-fluoro-7-metil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona (a) y $(7\alpha,14\beta,15\beta,17\beta)$ -17-fluoro-17-(hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona (b).



i) - Una solución de $(7\alpha,14\beta,15\beta,17\beta)$ -3-metoxi-7-metil-14,15-metilenespiroestra-1,3,5(10)-trieno[17,2']oxirano (Ejemplo 1, etapa iii; 1,75 g) en éter dietílico seco (43,7), enfriada a -10°C , fue tratada con trifluoruro de boro dietil

eterato (1,75 ml). La mezcla de reacción fue agitada durante 15 minutos y luego extinguida con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. 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-fluoro-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (0,36 g).

ii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo vi del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (0,36 g) fue convertido en una mezcla de (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-fluoro-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-2,5(10)-dieno-17-metanol y (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-2,5(10)-dieno-17-metanol (0,36 g, proporción 1 : 3).

iii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo vii del Ejemplo 1, la mezcla de productos obtenida en la etapa anterior (0,36 g) fue convertida en (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-fluoro-17-(hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona y (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-(hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona (0,32 g, proporción 1 : 3).

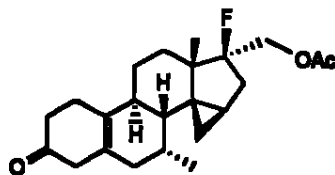
iv) - Una solución de la mezcla obtenida en la etapa anterior (0,32 g) en una mezcla de piridina seca (1,50 ml) y tetrahidrofurano seco (5 ml) que contenía 4-(dimetilamino)piridina (0,005 g), fue tratada con anhídrido acético (0,90 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 1,5 hora y luego extinguida con agua helada, seguido por la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con agua, ácido sulfúrico acuoso (2 M) 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-[(acetiloxi)metil]-17-fluoro-7-metil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona (0,050 g). ^1H

NMR (CDCl_3) δ 5,81 (bs, 1H), 4,22 (dd, parte A del sistema AB, 1H, $J = 22,8$ y 12,2 Hz), 4,12 (dd, parte B del sistema AB, 1H, $J = 22,4$ y 12,2 Hz), 2,10 (s, 3H), 1,17 (d, 3H, $J = 2,8$ Hz), 0,62 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz).

v) - Una solución del producto obtenido en iv (0,030 g) en metanol (1 ml) fue tratada con una solución de hidróxido de sodio (0,009 g) en una mezcla de metanol (0,3 ml) y agua (0,03 ml). La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente por 30 minutos y vertida en agua helada. 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 β)-17-fluoro-17-(hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona (0,030 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ 5,81 (bs, 1H), 3,74 (ddd, parte A del sistema AB, 1H, $J = 20,4$, 12,2 y 6,6 Hz), 3,60 (ddd, parte B del sistema AB, 1H, $J = 22,8$, 12,2 y 6,7 Hz), 1,15 (d, 3H, $J = 2,8$ Hz), 0,62 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz); ^{19}F NMR (CDCl_3) δ -156,08 (s).

Ejemplo 10

(7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-[(Acetiloxi)metil]-17-fluoro-7-metil-14,15-metilenestr-5(10)-en-3-ona.



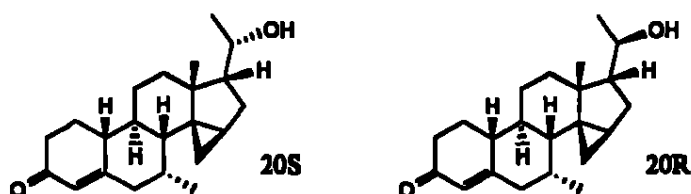
i) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 2, la mezcla de (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-fluoro-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-2,5(10)-dieno-17-metanol y (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-2,5(10)-dieno-17-metanol (0,076 g, proporción 1 : 3) (Ejemplo 9, etapa ii) fue convertida en una mezcla de (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-fluoro-17-(hidroximetil)-7-

metil-14,15-metilenestr-5(10)-en-3-ona y (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-(hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestr-5(10)-en-3-ona (0,060 g, proporción 1 : 3).

ii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo iv del Ejemplo 9, la mezcla de productos obtenida en i (0,060 g) fue acetilada y separada por cromatografía en columna, para dar (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-[(acetiloxi)metil]-17-fluoro-7-metil-14,15-metilenestr-5(10)-en-3-ona (0,008 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ 4,25 (dd, parte A del sistema AB, 1H, $J = 23,6$ y $12,2$ Hz), 4,12 (dd, parte B del sistema AB, 1H, $J = 22,4$ y $12,2$ Hz), 2,73 (bs, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,12 (d, 3H, $J = 2,8$ Hz), 0,69 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz).

Ejemplo 11

(7 α ,14 β ,15 β ,17 α ,20S)-20-Hidroxi-7-metil-14,15-metilen-19-norpregn-4-en-3-ona (a) y (7 α ,14 β ,15 β ,17 α ,20R)-20-hidroxi-7-metil-14,15-metilen-19-norpregn-4-en-3-ona (b).



i) - Una solución de (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxaldehído (Ejemplo 1, etapa iv; 2,50 g) en tetrahidrofurano seco (15,4 ml), enfriada a 0°C, fue tratada con cloruro de metilmagnesio (solución 1,5 M en tetrahidrofurano, 62 ml). Después de 15 minutos de agitación, la mezcla de reacción fue extinguida por adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El producto fue extraído con acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna proporcionó (7 α ,14 β ,15 β ,17 α ,20S)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilen-19-

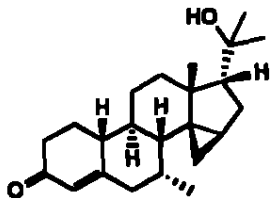
norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol (0,84 g) y (7 α ,14 β ,15 β ,17 α ,20R)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilen-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol (0,23 g).

iiia) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo vi del Ejemplo 1, (7 α ,14 β ,15 β ,17 α ,20S)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilen-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol (0,48 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 α ,20S)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilen-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ol (0,59 g).

iib) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo vi del Ejemplo 1, (7 α ,14 β ,15 β ,17 α ,20R)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilen-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol (0,23 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 α ,20R)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilen-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ol (0,11 g).

iiia) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo vii del Ejemplo 1, (7 α ,14 β ,15 β ,17 α ,20S)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilen-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ol (0,59 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 α ,20S)-20-hidroxi-7-metil-14,15-metilen-19-norpregn-4-en-3-ona (0,33 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ 5,80 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 1,12 (d, 3H, $J = 6,3$ Hz), 0,62 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz), 0,44 (dd, 1H, $J = 7,9$ y 5,1 Hz), 0,26 (dd, 1H, $J = 5,1$ y 3,1 Hz).

iiib) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo vii del Ejemplo 1, (7 α ,14 β ,15 β ,17 α ,20R)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilen-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ol (0,11 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 α ,20R)-20-hidroxi-7-metil-14,15-metilen-19-norpregn-4-en-3-ona (0,060 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ 5,80 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 1,22 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,16 (s, 3H), 0,63 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz), 0,45 (dd, 1H, $J = 8,3$ y 5,1 Hz), 0,23 (dd, 1H, $J = 5,1$ y 3,5 Hz).

Ejemplo 12**(7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-20-Hidroxi-7,20-dimetil-14,15-metilen-19-norpregn-4-en-3-ona.**

i) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo ii del Ejemplo 1, una mezcla de (7 α ,14 β ,15 β ,17 α ,20S)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilen-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol y (7 α ,14 β ,15 β ,17 α ,20R)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilen-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol (Ejemplo 11, etapa i; 0,45 g, proporción 1:1) fue convertida en (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilen-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ona (0,55 g).

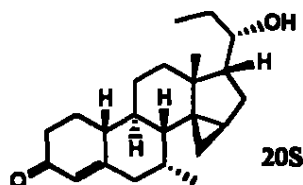
ii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo i del Ejemplo 11, el producto obtenido en la etapa anterior (0,55 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-metoxi-7,20-dimetil-14,15-metilen-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol (0,26 g).

iii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo vi del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (0,14 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-metoxi-7,20-dimetil-14,15-metilen-19-norpregna-2,5(10)-trien-20-ol (0,14 g).

iv) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo vii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (0,14 g) fue convertido en **(7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-20-hidroxi-7,20-dimetil-14,15-metilen-19-norpregn-4-en-3-ona** (0,050 g). ¹H NMR (CDCl₃) δ 5,80 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,64 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 0,42 (dd, 1H, J = 7,9 y 5,1 Hz), 0,25 (dd, 1H, J = 5,1 y 3,5 Hz).

Ejemplo 13

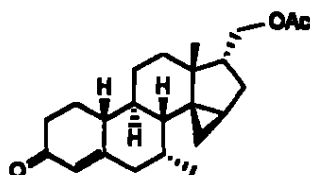
(7 α ,14 β ,15 β ,17 α ,20S)-17-(1-Hidroxipropil)-7-metil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona.



El compuesto del título fue preparado a partir de (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxaldehído (Ejemplo 1, etapa iv) usando los procedimientos descritos en el Ejemplo 11. ^1H NMR (CDCl_3) δ 5,80 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 1,21 (s, 3H), 0,93 (t, 3H, $J = 7,9$ Hz), 0,62 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz), 0,43 (m, 1H), 0,24 (m, 1H).

Ejemplo 14

(7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-[(Acetiloxi)metil]-7-metil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona.



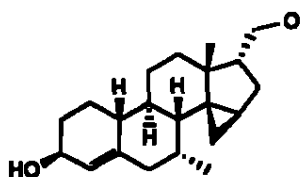
Una solución de (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-(hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona (Ejemplo 1, 0,20 g) en una mezcla de piridina seca (1,76 ml) y tetrahidrofurano seco (8,8 ml), fue tratada con anhídrido acético (1,06 ml). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante la noche y luego extinguida con agua. Después de una hora de agitación, 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)-17-[(acetiloxi)metil]-7-metil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona (0,22 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ 5,80 (t, 1H, $J = 2,8$ Hz), 4,05 (dd, parte A del sistema

AB, 1H, J = 11,0 y 6,3 Hz), 3,95 (dd, parte B del sistema AB, 1H, J = 11,0 y 7,1 Hz), 2,03 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,62 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 0,48 (dd, 1H, J = 8,3 y 5,1 Hz), 0,27 (dd, 1H, J = 5,1 y 3,5 Hz).

Ejemplo 15

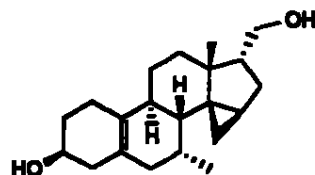
Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo v del Ejemplo 1, y usando los compuestos de los Ejemplos 1, 2, y 8 respectivamente, como materiales de partida, se prepararon los siguientes productos:

- a) - (3 β ,7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-Hidroxi-7-metil-14,15-metilenestr-4-eno-17-metanol.



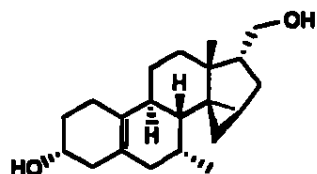
^1H NMR (CDCl_3) δ 5,33 (bs, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 1,05 (s, 3H), 0,58 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 0,45 (dd, 1H, J = 7,9 y 5,1 Hz), 0,22 (dd, 1H, J = 5,1 y 3,1 Hz).

- b1) - (3 β ,7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-Hidroxi-7-metil-14,15-metilenestr-5(10)-eno-17-metanol.



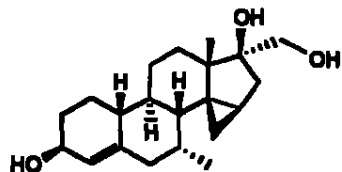
^1H NMR (CDCl_3) δ 4,09 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,63 (d, 3H, J = 7,1 Hz), 0,46 (dd, 1H, J = 8,3 y 5,1 Hz), 0,24 (dd, 1H, J = 5,1 y 3,5 Hz).

- b2) - (3 α ,7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-Hidroxi-7-metil-14,15-metilenestr-5(10)-eno-17-metanol.



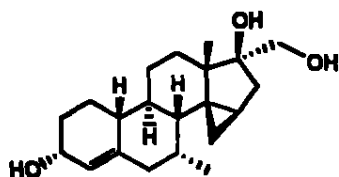
^1H NMR (CDCl_3) δ 3,82 (m, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 0,63 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz), 0,46 (dd, 1H, $J = 8,3$ y 5,1 Hz), 0,24 (dd, 1H, $J = 5,1$ y 3,5 Hz).

c1) - (3β,7α,14β,15β,17β)-3,17-Dihidroxi-7-metil-14,15-metilenestr-4-eno-17-metanol.



^1H NMR (CDCl_3) δ 5,53 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 3,61 (dd, parte A del sistema AB, 1H, $J = 10,6$ y 4,7 Hz), 3,45 (dd, parte B del sistema AB, 1H, $J = 10,6$ y 5,9 Hz), 1,09 (s, 3H), 1,02 (dd, 1H, $J = 4,7$ y 3,5 Hz), 0,56 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz), 0,54 (dd, 1H, $J = 8,3$ y 4,7 Hz).

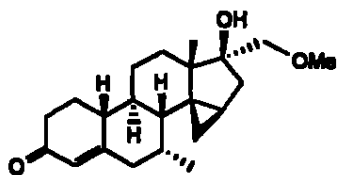
c2) - (3α,7α,14β,15β,17β)-3,17-Dihidroxi-7-metil-14,15-metilenestr-4-eno-17-metanol.



^1H NMR (CDCl_3) δ 5,51 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,62 (dd, parte A del sistema AB, 1H, $J = 10,6$ y 4,7 Hz), 3,46 (dd, parte B del sistema AB, 1H, $J = 10,6$ y 5,9 Hz), 1,09 (s, 3H), 1,03 (dd, 1H, $J = 4,7$ y 3,9 Hz), 0,59 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz), 0,54 (dd, 1H, $J = 8,6$ y 4,7 Hz).

Ejemplo 16

(7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-Hidroxi-17-(metoximetil)-7-metil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona (compuesto de referencia 3).



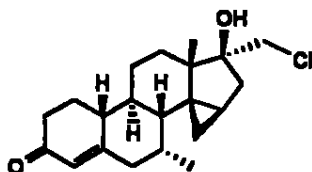
i) - Una solución de (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenespiroestra-1,3,5(10)-trieno[17,2']oxirano (Ejemplo 1, etapa iii; 2,0 g) en metanol seco (106 ml), fue tratada con metóxido de sodio (6,91 g) y calentada a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción fue vertida en agua con hielo y neutralizada. El producto fue extraído con éter dietílico; las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio, y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-3-metoxi-17-(metoximetil)-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (0,50 g).

ii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo vi del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (0,50 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-3-metoxi-17-(metoximetil)-7-metil-14,15-metilenestra-2,5(10)-dien-17-ol (0,69 g).

iii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo vii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (0,69 g) fue convertido en **(7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-hidroxi-17-(metoximetil)-7-metil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona** (0,15 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ 5,80 (m, 1H), 3,42 (d, parte A del sistema AB, 1H, $J = 8,3$ Hz), 3,33 (s, 3H), 3,16 (d, parte B del sistema AB, 1H, $J = 8,3$ Hz), 1,11 (dd, 1H, $J = 4,7$ y 3,5 Hz), 1,09 (s, 3H), 0,60 (d, 3H, $J = 7,1$ Hz), 0,50 (dd, 1H, $J = 8,3$ y 4,7 Hz).

Ejemplo 17

(7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-(Clorometil)-17-hidroxi-7-metil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona (compuesto de referencia 4).



i) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo vi del Ejemplo 1, (7 α ,14 β ,15 β)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (Ejemplo 1, etapa ii; 8,0 g) fue convertida en (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-3-metoxi-7-metil-14,15-metilenestra-2,5(10)-dien-17-ol (8,0 g).

ii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo vii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (8,0 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 α)-17-hidroxi-7-metil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona (2,51 g).

iii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo ii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (2,51 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β)-7-metil-14,15-metilenestr-4-eno-3,17-diona (2,23 g).

iv) - Trifluoruro de boro dietil eterato (0,27 ml) fue agregado a una mezcla del producto obtenido en la etapa anterior (2,23 g), 1,2-etanoditiol (0,67 ml), tetrahidrofurano seco (10 ml) y metanol seco (20 ml), enfriada a 0°C. Después de 2 horas 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 hidróxido de sodio acuoso (al 10%) y solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna dio 3-(1,2-etanodiil ditioacetal) cíclico de (7 α ,14 β ,15 β)-

7-metil-14,15-metilenestr-4-eno-3,17-diona (2,68 g). El producto fue usado en la etapa siguiente sin mayor purificación.

v) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo iii del Ejemplo 1, el producto obtenido en la etapa anterior (2,68 g) fue convertido en (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-3-[(2-mercaptoetil)tio]-7-metil-14,15-metilenespiroestra-3,5-dieno[17,2']oxirano (2,81 g).

vi) - Una solución del producto obtenido en la etapa anterior (0,50 g) en dimetilformamida (7,3 ml) fue tratada con ácido clorhídrico concentrado (0,73 ml). Después de una hora de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue vertida en una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y el producto fue extraído con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con solución salina, secadas sobre sulfato de sodio y concentradas bajo presión reducida. La cromatografía en columna proporcionó (7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-(clorometil)-17-hidroxi-7-metil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona (0,035 g). ¹H NMR (CDCl₃) δ 5,81 (m, 1H), 3,67 (d, parte A del sistema AB, 1H, J = 11,0 Hz), 3,58 (d, parte B del sistema AB, 1H, J = 11,0 Hz), 1,17 (dd, 1H, J = 5,1 y 3,5 Hz), 1,15 (s, 3H), 0,60 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 0,54 (dd, 1H, J = 8,3 y 5,1 Hz).

Ejemplo 18

Resultados biológicos.

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

(-)	no se encontró actividad androgénica;	(+)	se encontró actividad androgénica;
(++)	alta actividad androgénica;	(+++)	excelente actividad androgénica;
(n.d.)	no hay datos disponibles;	(pro)	profármaco.

I. Compuestos de la invención.

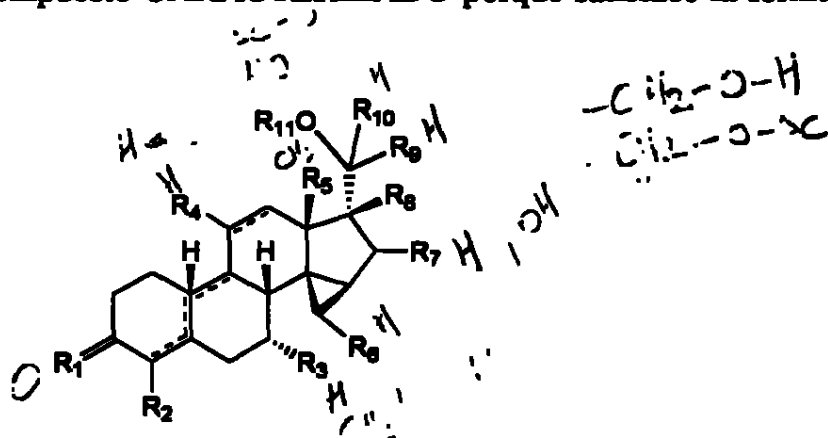
Ej.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	Ins.	Rea.
1	oxo	H	Me	H	Me	H	H	<u>H</u>	H	H	<u>H</u>	Δ^4	+++
2	oxo	H	Me	H	Me	H	H	H	H	H	H	$\Delta^{3(10)}$	+
3	oxo	H	Me	H	Me	H	H	H	H	H	H	$\Delta^{4,9}$	++
4	oxo	Me	Me	H	Me	H	H	H	H	H	H	Δ^4	++
5	oxo	H	Et	H	Me	H	H	H	H	H	H	Δ^4	++
6	oxo	H	Me	H	Et	H	H	H	H	H	H	Δ^4	+++
7	oxo	H	Me	H	Me	H	16 β -Me	H	H	H	H	Δ^4	+
8	oxo	H	Me	H	Me	H	H	OH	H	H	H	Δ^4	+
9a	oxo	H	Me	H	Me	H	H	F	H	H	Ac	Δ^4	++
9b	oxo	H	Me	H	Me	H	H	F	H	H	H	Δ^4	++
10	oxo	H	Me	H	Me	H	H	F	H	H	Ac	$\Delta^{3(10)}$	+
11a	oxo	H	Me	H	Me	H	H	H	20S-Me	H	H	Δ^4	++
11b	oxo	H	Me	H	Me	H	H	H	H	20R-Me	H	Δ^4	+
12	oxo	H	Me	H	Me	H	H	H	Me	Me	H	Δ^4	+
13	oxo	H	Me	H	Me	H	H	H	20S-Et	H	H	Δ^4	+
14	oxo	H	Me	H	Me	H	H	H	H	H	Ac	Δ^4	++
15a	3 β -OH	H	<u>Me</u>	H	Me	H	H	<u>H</u>	H	H	H	Δ^4	+++
15b1	3 β -OH	H	Me	H	Me	H	H	H	H	H	H	$\Delta^{3(10)}$	pro
15b2	3 α -OH	H	Me	H	Me	H	H	H	H	H	H	$\Delta^{3(10)}$	Pro
15c1	3 β -OH	H	Me	H	Me	H	H	OH	H	H	H	Δ^4	+
15c2	3 α -OH	H	Me	H	Me	H	H	OH	H	H	H	Δ^4	+

II. Compuestos de referencia

Compuesto	Resultado
(14 β ,15 β ,17 β)-17-hidroxi-17-(metoximetil)-14,15-metilenestr-4-en-3-ona (compuesto de referencia 1, WO 99/67276, J 1222)	-
(14 β ,15 β ,17 β)-17-(clorometil)-17-hidroxi-14,15-metilenestr-4-en-3-ona (compuesto de referencia 2, WO 99/67276, J 1364)	-
(7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-hidroxi-17-(metoximetil)-7-metil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona (compuesto de referencia 3, Ejemplo 16)	-
(7 α ,14 β ,15 β ,17 β)-17-(clorometil)-17-hidroxi-7-metil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona (compuesto de referencia 4, Ejemplo 17)	-

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto CARACTERIZADO porque satisface la fórmula estructural



donde

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

R₂ es hidrógeno, o (C₁₋₆)alquilo;

R₃ es hidrógeno; o R₃ es (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alquenilo, o (C₂₋₆)alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por halógeno;

R₄ es hidrógeno, (C₁₋₆)alquilo, o (C₂₋₆)alquenilo;

R₅ es (C₁₋₆)alquilo;

R₆ es hidrógeno, halógeno, o (C₁₋₄)alquilo;

R₇ es hidrógeno, o (C₁₋₆)alquilo;

R₈ es hidrógeno, hidroxilo, (C₁₋₆)alcoxi, halógeno, o (C₁₋₆)alquilo;

R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno; o R₉ y R₁₀ son independientemente (C₁₋₆)alquilo, (C₂₋₆)alquenilo, (C₃₋₆)cicloalquilo, (C₅₋₆)cicloalquenilo, o (C₂₋₆)alquinilo, cada uno opcionalmente sustituido por (C₁₋₄)alcoxi, o halógeno;

R₁₁ es hidrógeno, SO₃H, (C₁₋₁₅)acilo; 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 R_1 es O.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, CARACTERIZADO porque 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. Un compuesto CARACTERIZADO porque es $(7\alpha,14\beta,15\beta,17\alpha)$ -17-(hidroximetil)-7-metil-14,15-metilenestr-4-en-3-ona.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque se usa en terapia.

7. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, CARACTERIZADO porque sirve para preparar un medicamento que tiene actividad androgénica.

8. Un kit que proporciona anticoncepción hormonal en un macho, comprendiendo un esterilizante y un andrógeno, CARACTERIZADO porque el andrógeno es un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

9. Un método de tratamiento CARACTERIZADO porque comprende administrar a un ser humano que tiene insuficiencia androgénica una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, **CARACTERIZADO** porque el ser humano es un varón, y la insuficiencia androgénica es el resultado de la administración a dicho varón de un esterilizante en el curso de un método anticonceptivo masculino.

802371

Resumen

La invención divulgada se refiere al inesperado descubrimiento de nuevos esteroides que se caracterizan por un anillo $14\beta,15\beta$ -ciclopropano y un grupo 17α -hidroximetilo. 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.

Título

Nuevos esteroides con actividad androgénica y su uso como anticonceptivos masculinos y para tratar la insuficiencia androgénica.

0/97551 CO

**For patents, utility models, industrial designs,
trademarks, commercial names, trade emblems,
slogans.**

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned/ Yo (nosotros), abajo firmado (s)

AKZO NOBEL N.V.

of/domiciliado (s) en Velperweg 76, 6824

BM Arnhem, THE NETHERLANDS

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 632, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciled at Carrera 4ª Nª 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the next public official whose certificate will suffice. The exercise of the representation by the first, second, or third alternates in their turn shall render the others inoperative. ORIGINAL OFFICE

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorney to do all that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose, (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without a decision especially those administrative, administrative, contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this 6th day of August 1998

F.G.M. Hermans

~~ln/en~~ ~~Director~~ ~~Patents~~ ~~Pharma~~

Signature

AKZO NOBEL N.V.

~~E.H.~~ Reerink

~~Deputy Director~~

~~Legal Affairs~~

CAVELIER ABOGADOS
WPP/ODERE-179 (MINUTA Nº 12.1.12.5)

TRADUCCION No. 18.11/98
MARIA ELVIRA MAS ELO
 Traductora e Intérprete Oficial
 Inglés - Español - Inglés
 Res. No. 209 Min. Justicia

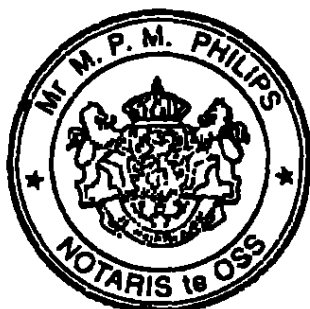
LEGALIZATION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un certificado consular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a consular certificate, on (1) the legal existence of the company, (2) that it is in accordance with the Power-of-Attorney, (3) that it is in accordance with the exercise of its company purposes, and (3) that the persons who execute the Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, please show the Consul the evidence to prove the above facts (1), (2) and (3).

Seen for legalization of the signatures of Mr. F.G.M. Hermans and Mr. E.H. Reerink by me, Mr. Martinus Petrus Maria Philips, notary public at Oss, the Netherlands, on this 26th day of August 1998.



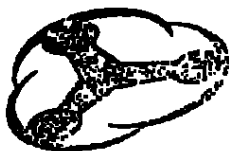
TRADUCCION No.: 18.11/98

MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

15499

CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY
FOR DUTCH-BRABANT (NETHERLANDS)

DECLARATION OF AUTHORIZATION OF
THE CHAMBER OF COMMERCE AND INDUSTRY
FOR DUTCH-BRABANT (NETHERLANDS)



27 AUG 1998

KAMER VAN ROOPENDE
DUTCH-BRABANT
's-HEERENBOECH

J. Schellekens

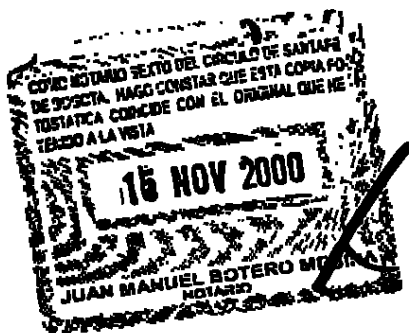
Gezien voor legalisatie van de handtekening
van: C. K. W. Schellekens

's-Gravenhage 09 SEP 1998



De Minister van
Buitenlandse Zaken
voor deze,

Leges f 20,- H.H. van POORTEN



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.



CONSULADO DE COLOMBIA

El suscrito Cónsul de Colombia en La Haya, Holanda,
vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

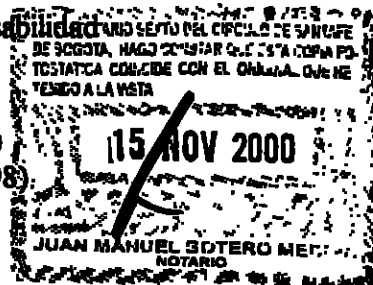
Que el Señor **Martinus Petrus Maria PHILIPS**, quien como Notario Público de Oss, Países Bajos, autenticó las firmas de los signatarios del poder precedente, ejercía en la fecha las funciones indicadas, y su firma corresponde a la registrada en este Consulado.

Que la Compañía **AKZO NOBEL N.V.** es una Sociedad constituida de acuerdo con las leyes de los Países Bajos, cumple su objeto conforme a las mismas y se halla registrada en la Cámara de Comercio y Fábricas de Centraal Gelderland, Arnhem, bajo el número 09007809;

Que los Señores **Franciscus Guilielmus Maria HERMANS** y **Engbert Harmen REERINK**, signatarios del presente documento, quienes en su carácter de Apoderados de la Empresa **AKZO NOBEL N.V.**, conjuntamente tienen facultad para ello, y cuyas firmas fueron autenticadas ante el Notario Público de Oss, Señor **Martinus Petrus Maria PHILIPS**, son los representantes legales de la citada Empresa en este País.

El Cónsul de Colombia en La Haya, Países Bajos, no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Esta certificación se expide en La Haya, Países Bajos, a los seis (06) días del mes de Noviembre de mil novecientos noventa y ocho (1998).



Impuesto de Timbre	US\$	6.00.
Derechos Consulares	US\$.	100.00
Costo Total Pagado	US\$.	106.00

Certificación No. 206


JOSE IGNACIO VILLEGAS CORTES
CONSUL DE COLOMBIA
LA HAYA

TRADUCCION No. 18.11/98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

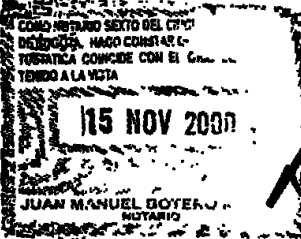
[Handwritten signature]

300803

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

30 NOV 1996 11:56

LA FIRMA ATRIBUYE EN
DOCUMENTO DESEMPEÑO
LAS FUNCIONES INDICADAS



57.

TRADUCCIÓN OFICIAL No. 18.11/98 preparada por María Elvira Martelo, Traductora Oficial debidamente aprobada por el Ministerio de Justicia de Colombia por Resolución 2879 de 1995 y reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores.

(A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español, por el cual AKZO NOBEL N.V. otorga poder a EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER). Dado y firmado el 6 de agosto de 1998. (Firma ilegible) F.G.M. Hermans, Director de Patentes Farmacéuticas. (Firma ilegible) E.H. Reerink, Subdirector de Asuntos Jurídicos. (Sello Corporativo) AKZO NOBEL N.V.

(Al dorso) Visto por mí, Sr. Martinus Petrus Maria Philips, notario público en Oss, Países Bajos, hoy 26 de agosto de 1998, para legalización de las firmas de F.G.M. Hermans y E.H. Reerink. (Firma ilegible).

(Legalización) CAMARA DE INDUSTRIA Y COMERCIO PARA OOSTERBEEK (PAÍSES BAJOS). Visto exclusivamente para la legalización de la(s) firma(s) que antecede(n). Agosto 27 de 1998. (Firma ilegible) J. Schellenkens.
(Sello en holandés).

(En español) Certificación de las firmas que anteceden y de la existencia legal de AKZO NOBEL N.V. expedida por el Consulado de Colombia en La Haya el día 6 de noviembre de 1998, bajo el No.

206. Firmado JOSE IGNACIO VILLEGAS CORTES, Cónsul de Colombia, La Haya. Pagado impuesto de timbre.

(Al dorso) Legalización de la firma que antecede expedida por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES bajo el No. 300803 del 19 de NOVIEMBRE de 1998, firmado por el Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

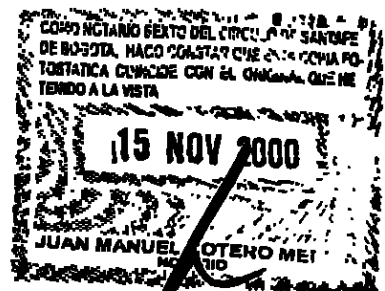
COLO 11214-801-001-3

Id. 6

Nov. 20/98

Maria E. Martelo
TRADUCCION No. 15.11.98
MARIA ELVIRA MARTELO
Traductora e Interprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA. HAGO CONSTAR QUE EL(A) ANTERIOR(ES) FIRMANTE(S) FUE(RO)N POR [Firma] IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s) [Firma] ES(SON) AUTENTICAS(S) SANTA FE DE BOGOTA. 23 NOV. 1998



MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
198457
JUAN MANUEL COTERO MEI
Cuya firma aparece en el documento de separación de las funciones indicadas

NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 NOV 24 PM 12: 06
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTA FE DE BOGOTA D.C.

Folios 56 y 57
tarjetas
Gis

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Impresora Digital Multiplex S.A. de C.V.

56

Expediente No		00-092-012.	No de Follo
Item		No de unidades	✓
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

contiene Arte final.

60
57

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00092012 00000000 Folios: 60
Fecha (AMD): 2000-12-01 16:34:00
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 70,298
FECHA : NOVIEMBRE 14 DE 2000

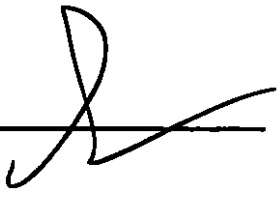
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOBOTA	050-00110-6	2825229	40,023,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SOM: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : 

✓

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 11214-601-020-3

61
58

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00032012 00000000 Folios: 60
Fecha (AMD): 2000-12-01 16:34:00
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMIS.

92012

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Descripción de la invención []
- Dibujos de ser estos pertinentes []
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. []
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño. []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de trazado. []
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- Representación gráfica del esquema de trazado []
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@dic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



59

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado

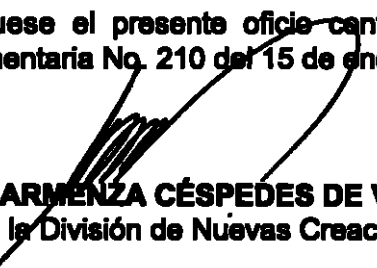
REFERENCIA:	Radicación No.	00-92012
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0709
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 28-k, Dec 486/2000).

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 22 MAR. 2001.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia