

CAVELIER

ABOGAD S

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

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

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

Señora Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion: 01010993 00000001 Folios: 74
Fecha (ANO): 2001-02-21 16:40:19
Tramite: 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 329 COMPLETOS
Dependencia: 0020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Referencia : Expediente No.01.010.993

Solicitante : AKZO NOBEL N.V.

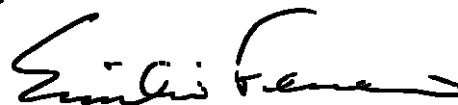
Asunto : Solicitud de patente para:
"COMPUESTOS ESTROGENICOS".

Fecha de la solicitud : 13 de febrero de 2001

TRAMITE: 002 - EVENTO: 01 - ACTUACION: 329

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado en el asunto de la referencia, presento junto con este memorial la traducción al castellano del capítulo descriptivo, capítulo reivindicatorio y resumen correspondientes a la solicitud de patente arriba mencionada.
2. Le ruego el favor se sirva continuar con el trámite de la presente solicitud.

Bogotá, 21 FEB. 2001
Señora Jefe,


EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO 11214-801-025-2
JJC-ID-129

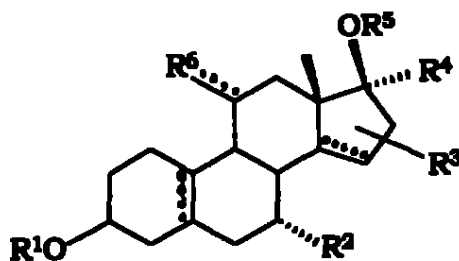
COMPUESTOS ESTROGENICOS

La invención se encuentra en el campo de los compuestos estrogénicos con un esqueleto de esteroide que tiene un anillo A no aromático y un grupo hidroxilo libre o tapado en el átomo de carbono No. 3- los compuestos estrogénicos tienen una utilidad generalmente reconocida en la contracepción y en el tratamiento de desórdenes relacionados con la deficiencia de estrógeno, tales como los padecimientos menopáusicos, y la osteoporosis.

Muchos compuestos estrogénicos son conocidos. Por ejemplo una publicación instructiva sobre los compuestos estrogénicos con un anillo A no aromático y un grupo hidroxilo libre o tapado en el átomo de carbón No. 3 es la patente estadounidense 3,413,287. Otros documentos que describen efectos estrogénicos u hormonales de esteroides no aromáticos con sustitución de 3-hidroxilo y un enlace doble 4-5 son el WO 9418224, la US 3,465,010, la FE 2099385, la US 3,652,606, y la EP 145493. Un documento en que se describen esteroides no aromáticos con sustitución de 3-ceto y enlace doble 5-10 es Baran et al (US 3,377,366. Tales compuestos se describen en términos generales como agentes con, entre otros, efectos

estrogénicos o antiestrogénicos. Recientemente, en el campo de las drogas para receptores de estrógeno (ER) la tensión se enfoca sobre el descubrimiento de dos tipos distintos de receptores de estrógeno, denotados ER α y ER β (Mosselman et al., FEBS Letters 392 (1996) 49-53 así como también la EP-A-0 798 378). En razón a que estos receptores tienen diferente distribución en el tejido humano, el hallazgo de los compuestos que poseen una afinidad selectiva para cualquiera de los dos es un progreso técnico importante, haciendo posible proporcionar un tratamiento más selectivo de desórdenes relacionados con deficiencia de estrógeno, con una carga inferior de efectos colaterales relacionados con estrógeno.

Esta invención proporciona estrógenos que satisfacen la fórmula general:



En la cual

R^1 es H, alquilo (C_1-C_3) o acilo (C_2-C_3);

R^2 es H, alquilo α -(C_1-C_4), alquenilo α -(C_2-C_4) o alquinilo α -(C_2-C_4);

R^3 es H o alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4) o alquinilo (C_2-C_4), cada uno en una localización 15 o 16 del esqueleto de esteroides;

R^4 es H o alquilo (C_1-C_5), alquenilo (C_2-C_5) o alquinilo (C_2-C_5), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, el preferido es etinilo;

R^5 es H, alquinilo (C_1-C_3) o acilo (C_2-C_3);

R^6 alquilo (C_1-C_5), alquenilo (C_2-C_5), alquinilo (C_2-C_5) o alquilideno (C_1-C_5), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno o alquiloxi (C_1-C_3); el alilo es el preferido; los halógenos preferidos en R^6 son flúor y cloro.

Los enlaces punteados representan dobles enlaces opcionales. Cuando R^6 es alquilideno, la línea punteada a R^6 representa el enlace adicional presente en la porción alquilideno, y cuando R^6 es alquilo o alquenilo, el enlace del átomo 11 a R^6 es un enlace simple.

Se ha encontrado que estos derivados de estradiol no aromáticos con un sustituyente en la posición 11 del esqueleto de esteroides posee afinidad selectiva para el receptor ER α .

Los compuestos de acuerdo con la presente invención son adecuados como estrógenos mejorados, en el sentido en que ellos pueden ser utilizados en desórdenes relacionados con estrógeno, tales como padecimientos menopáusicos y osteoporosis. Ellos también encuentran utilidad en la contracepción, y ellos pueden ser adicionalmente adecuados en el tratamiento o prevención de enfermedad de Alzheimer, tumor de pecho, hipertrofia de próstata benigna, y desórdenes cardiovasculares. Los compuestos de la invención son particularmente adecuados en el tratamiento y prevención de desórdenes relacionados

con deficiencia de estrógeno bajo efectos colaterales relacionados con estrógenos disminuidos.

En esta descripción los términos tienen los siguientes significados:

Alquilo (C_1-C_5) es un grupo alquilo ramificado, no ramificado o ciclizado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, isopropilo, 2-metilciclopropilo, butilo, sec-butilo, tert-butilo, etc;

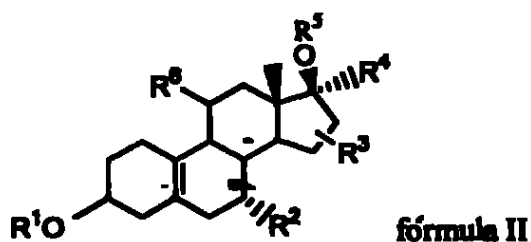
Alquenilo (C_2-C_5) es un grupo alquenilo ramificado, no ramificado o ciclizado que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, tal como etenilo, 2-butenilo, etc;

Alquinilo (C_2-C_5) es un grupo alquenilo ramificado o no ramificado que tiene de 2 a 5 átomos de carbono, tales como etinilo y propinilo.

Acilo (C_2-C_3) es un grupo que tiene de 2 a 3 átomos de carbono y derivado de ácido alquilcarboxílico, la porción alquilo tiene el significado definido previamente.

Alquilideno (C_1-C_5) es un grupo alquilideno ramificado, no ramificado o ciclizado que tiene de 1 a 5 átomos de carbono, tal como metileno y etileno.

Dentro de la fórmula general anteriormente dada, los compuestos de la invención preferiblemente son aquellos que satisface la fórmula general II,



En la cual

R^1 es H, alquilo (C_1-C_3), acilo (C_2-C_3);

R^2 es H, alquilo α -(C_1-C_4), alquenilo α -(C_2-C_4) o alquinilo α -(C_2-C_4);

R^3 es H o alquilo (C_1-C_4), en el sitio 16 del esqueleto de esteroides;

R^4 es etinilo;

R^5 es H, alquilo (C_1-C_3) o acilo (C_2-C_3);

R^6 alquilo (C_1-C_5), alquenilo (C_2-C_5), alquinilo (C_2-C_5); cada uno puede ser sustituido cloro o flúor. Cuando R^6 es alquilo (C_1-C_2), etenilo o etinilo, cada uno opcionalmente sustituido con cloro o flúor, se prefiere que R^3 sea metilo en el sitio 16 del esqueleto de esteroides.

Los más preferidos son los esteroides de la invención en los cuales, la fórmula general anterior II,

R^1 es H;

R^2 es H;

R^3 es H o 16 metilo;

R^4 es etinilo;

R^5 es H;

48

R⁶ es propenilo, alilo o butenilo.

Los compuestos de la invención pueden ser producidos mediante varios métodos conocidos en la técnica de química orgánica en general, especialmente en la técnica de química de esteroides. Ver por ejemplo: Fried, J. And Edwards, J.A., "Organic Reactions in Steroid Chemistry", Volúmenes 1 y 2, Van Nostrand Reinhold Company, New York, 1972; y C. Djerassi, "Steroid Reactions", Holden-Day., Inc., San Francisco, 1963.

La síntesis de esteroides con sustituyentes particulares en la posición C7 son por ejemplo disponibles por vía de adiciones de conjugado de especies organometálicas a los esteroides apropiados 4,6-dieno-3-ona, produciendo de manera general los esteroides derivados 7 α (junto con cantidad menor de esteroides 7 β el cual puede ser fácilmente removido por vía de cristalización o cromatografía. Muchos ejemplos de esto son conocidos de la literatura. La introducción de sustituyentes en la posición C11 del esqueleto de esteroides se pueden desarrollar de varias formas. La

adición de conjugado de especies organometálicas a una 5 α , 10 α -epoxi, 9(11)-olefina adecuadamente protegida como se describió en Teeusth et al, esteroides 37, 361 (1981) es tal aproximación, pero otros métodos, que utilizan funcionalidad 11-oxo de un 19-norandrost-5-eno adecuadamente protegido como una funcionalidad relativa para interconversión del grupo funcional a por ejemplo un aldehído C11 de acuerdo con metodología química bien conocida (ver a.o. E.Ottow et al., Tetr. Lett., 5253 (1993)) se puede utilizar también con los compuestos reivindicados. Por supuesto que una combinación de ambas aproximaciones subrayadas sirve de manera similar bien par lograr las metas. La introducción de un enlace doble en la posición 5(10) se logra bien sea mediante la aplicación de la así llamada reducción Birch del anillo A de contrapartes aromáticas de esteroides adecuadamente funcionalizados, al disolver al reducción de metal de Δ -4,5-9,11-dienonas, o la cetalización de 3-ceto- Δ -4,5-esteroides. Este último procedimiento conduce bien sea directamente a los isómeros deseados selectivos Δ -5(10) o conduce a mezclas de cetales que se pueden separar vía cromatografía o cristalización o etapas apropiadas de síntesis. La hidrólisis cuidadosa del cetal en C3

generalmente logra los 3-oxo- Δ -5(10)-isómeros deseados, que se pueden convertir en los compuestos 3-OH mediante reducciones de hidruro. Los esteroides saturados (es decir los derivados 5 α H derivados) son fácilmente disponibles bajo condiciones reductivas como disolver metales alcalinos en aminas o amonio. La introducción de enlaces dobles en C14, C15 se desarrollan generalmente al introducir primeramente un enlace doble en la posición C15, C16, seguida mediante isomerización de este enlace en la posición C14, C15 de acuerdo con procedimientos bien conocidos. El enlace doble introducido en C15, C16 puede alternativamente ser utilizado para desarrollar una adición conjugada con por ejemplo cianuro, para lograr la construcción adicional de sustituyentes en C15. La introducción de la sustitución C16 es fácilmente desarrollada mediante alquilación con bases apropiadas y electrófilos.

La presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende el compuesto de esteroides de acuerdo con la invención mezclado con un auxiliar farmacéuticamente tal como se describe en la referencia estándar Gennaro et al., Remington's

Pharmaceutical Sciences, (18 Ed, Mack Publishing Company, 1990, ver especialmente Parte 8: Pharmaceutical Preparations and their Manufacture.) La mezcla de los compuestos de esteroide de acuerdo con la invención y el auxiliar farmacéuticamente aceptable se pueden comprimir en unidades de dosis sólida, tales como píldoras, tabletas, a ser procesados en cápsulas o supositorios. Por medio de líquidos farmacéuticamente adecuados los compuestos también se pueden aplicar como una preparación de inyección en la forma de una solución, suspensión, emulsión, o como un rociado, por ejemplo rociado nasal. Para la elaboración de unidades de dosis, por ejemplo, tabletas, el uso de aditivos convencionales tales como llenadores, colorantes. Los unidores poliméricos y similares se contemplan. En general cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos se puede utilizar. Los compuestos de esteroide de la invención también se pueden incluir en el implante, un anillo vaginal, un parche, un gel, o cualquier otra preparación para liberación sostenida.

Los portadores adecuados, con los cuales las composiciones se pueden administrar incluyen lactosa,

almidón, derivados de celulosa y similares, o mezclas de setos utilizadas en cantidades adecuadas.

Adicionalmente la invención se relaciona con el uso del compuesto esteroide de acuerdo con la invención para la elaboración de un medicamento en el tratamiento de desórdenes relacionados con deficiencia de estrógeno tales como padecimiento peri - y/o post menopaúsicos. De esta manera la invención también pertenece a las indicaciones médicas de quejas peri- y/o post menopáusicas (climatéricas) y osteoporosis, es decir un método de tratamiento en el campo de HRT (hormone replacement therapy), que comprende la administración a un paciente, que es una mujer, de un compuesto como se describió anteriormente (en una forma de dosis farmacéutica adecuada).

Además, la invención se relaciona con el uso del compuesto de esteroide de acuerdo con la invención en la elaboración de un medicamento que tiene una actividad contraceptiva. Así, la invención también pertenece a la indicación médica de contracepción, es decir un método de contracepción que comprende la administración a un sujeto, que es una mujer o un animal femenino, en una

progesterona y un estrógeno como se acostumbra ver el campo, en donde el estrógeno es un compuesto como se describió atrás, en una forma de dosis farmacéutica adecuada.

Finalmente la invención se relaciona con el uso del compuesto de esteriode para la elaboración de un medicamento que tiene actividad estrogénica selectiva tal como un medicamento que es generalmente adecuado en el área HRT (hormone replacement therapy), las cantidades de dosis de los presentes esteroides serán del rango normal para derivados de estradiol, por ejemplo, del orden de 0,01 a 10 mg para administración.

La invención se ilustra adicionalmente aquí con referencia a unos ejemplos no limitativos y los esquemas y fórmulas correspondientes a los que se refieren.

EJEMPLO 1

La síntesis de los compuestos (3 α , 11 β , 17 β)-11-(2-propenilo)-19-norpregn-5(10)-en-20-ino-3,17-diol (compuesto 11) y (3 α , 11 β , 16 α , 17 β)-16-metil-11-(2-

propenil)-19-norpregn-5(10)-en-20ino-3,17-diol (compuesto 16) se describe con referencia al esquema 1 (siguiente página). Los compuestos son denominados mediante números. Los números se refieren a las fórmulas estructurales correspondientes en los esquemas 1-7.

Compuesto 2

A una solución de 17,3 g de CuI y 3,84 g de LiCl en 250 ml de THF seco se agregó a 70° C 90,6 ml de una solución 1M de bromuro de alimagnesio en dietiléter. Después de agitados durante 20 minutos adicionales se agregaron 11,4 ml de trimetilclorosilano seguido mediante una solución de trimetilclorosilano seguido mediante una solución de 7,5 g de esteroide 1 en 100 ml de THF. La mezcla de reacción se mantuvo todo el tiempo por debajo de -60° C. Después de agitar durante 1 h la reacción se apagó al verterla en solución de NH₄Cl acuosa saturada. El producto se extrajo con acetato de etilo y subsecuentemente se purificó mediante cromatografía de columna para proporcionar 6,25 g de 2 como un aceite incoloro. RMN 5,20 (m, alilo CH); 5,0 (CH₂, alilo); 3,04 (m, H11).

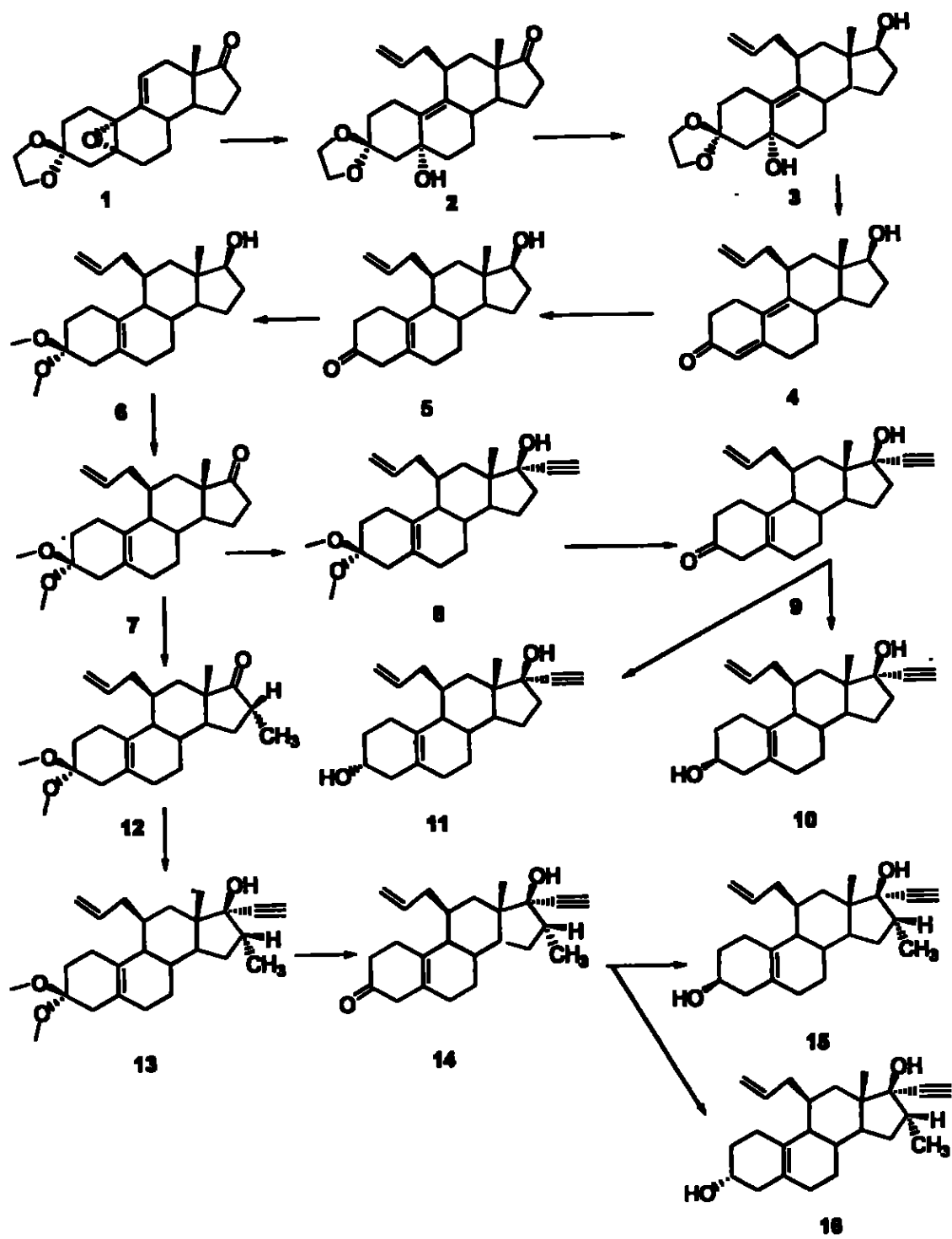
55

3

A una solución de 9,6 g de 2 en una mezcla de 100 ml de metanol y 30 ml de cloruro de metileno, que contienen 800 mg de NaOH, se agregó 0,4 g de borohidruro de sodio a 0-5° C. Después de agitar durante 1,5 h la reacción se completó y la mezcla se trató con 20 ml de acetona durante 0,5 h.

La reacción se virtió entonces en agua y se extrajo con acetato de etilo, para proporcionar 9,5 de 3. RMN 3,59 (t, CHOH); 2,98 (m, H11), 0,92 (s, CH₃).

Esquema I



57

4

A una solución de 9,5 g en 3 en 100 ml de acetona se agregó 8 ml de HCl 6 N. Después de agitar durante 2 h. La mezcla se neutralizó con NaHCO_3 y se concentró a un volumen pequeño diluido con agua y extraída con acetato de etilo. Esto proporcionó 8,2 g de 4 como un material amorfo incoloro. RMN 5,68 (m, H_4); 3,10 (m, H_{11}); 3,65 (m, CHOH).

5

Una solución de 8,2 g de 4 en 100 ml de THF seco se agregó a 500 ml de CH_3 líquido a -70°C . La mezcla se trató con una cantidad de metal de Litio (aproximadamente 500 mg) hasta que el color azul de la mezcla de reacción persistió durante al menos 15 minutos. La reacción se apagó mediante la adición de una porción de NH_4Cl .

El residuo que permaneció después de evaporación del NH_3 se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo.

59

La purificación cromatográfica proporcionó 4,0 g de 5 como un aceite incoloro; R_f 0,55 (hept./etilacetato 1/1 v/v).

RMN 2,80 (ab, CH_2 en C4); 0,93 (s, CH_3).

6

A una solución de 4,0 g de 5 en 80 ml de metanol se agregaron 6 ml de trimetilortoformato, seguido mediante 0,8 g de ácido toluenosulfónico. Después de agitar durante 2 h se completó la cetalización. La mezcla se trató con 6 ml de piridina y se concentró a un volumen pequeño. Los restos se diluyeron con agua y se extrajeron con acetato de etilo. El residuo 4,7 g, consistió de 6 casi puro; tlc, R_f 0,78 (hept./etilacetato 1/1, v/v).

RMN 3,22, 3,25 (2x s, OCH_3).

7

A una solución de 33 g de 6 de 50 ml de acetona se agregaron 6 g de cribas mol (4A) seguido por 3,2 g de N-metilmorfolino-N-óxido y 150 mg de perrutenato de

tetrapropilamonio. La mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se agregaron 5 g de sílica gel seguidos mediante 50 ml de heptano y se agitaron durante 5 min adicionales. La mezcla se filtró sobre "hy-flow", y después de concentración en parte se tomó el etilacetato, se lavó con agua y se concentró. El residuo se pasó sobre columna de sílice corta y proporcionó 2,9 g de 7. R_f 0,52 (heptano/etilacetato 7/3). RMN 1,02 (s, CH₃).

8

Para la etinilación se preparó acetiluro de litio preparado de dibromoetano y butilitio.

A una solución de 0,74 ml de 1,2- dibromoetano en 20 ml de THF se agregó a -70° C 11 ml de una solución 1,6 M de BuLi en hexano. Después de agitar durante 15 min, una solución de 800 mg de 7 en 2 ml de TF fue agregada. La mezcla se le permitió calentarse hasta temperatura ambiente ente 15 min, y después 15 min adicionales a temperatura ambiente la reacción se apagó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La concentración seguida mediante el paso a través de columna de sílica gel corta dio 810 mg de 8 como un

60

material amorfo blanco. R_f 0,48 (heptano-acetato de etilo 7/3), R_f material de partida 0,52 RMN 2,61 (s, acetileno).

9

A una suspensión de 3,2 g de 8 en 60 ml de etanol se agregó 0,16 g de ácido oxálico en 16 ml de agua. La mezcla se agitó durante 2,5 h y se hizo gradualmente homogénea. La mezcla de reacción se trató con NaHCO_3 y se concentró a un volumen pequeño. Entonces se agregó agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. El producto crudo aislado así se pasó a través de columna de sílica gel corta cristalizada de diisopropiléter, para proporcionar 2,3 g de 9, Mp 136°C . R_f 0,66 (heptano-etilacetato 1/1). RMN 2,78 (ab, 2, H4); 2,61 (s, acetileno).

10, 11

A la solución 1 g de 9 en 12 ml de THF se agregó 1,6 g de tri-*t*-butoxi-aluminiohidruro de litio. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente la mezcla se trató con agua y se neutralizó mediante la adición de HCl

2N. El producto se extrajo con etilacetato y se cromatografió sobre sílica gel (heptano/etilacetato 8/2 como eluyente). Esto proporcionó 0,56 g de 3 β alcohol 10 (Mp 121-123° C) y 0,24 g de 3 α alcohol 11 (Mp 84-87° C).

R_f 0,53 (10) y 0,45 (11), heptano/etilacetato 1/1.

RMN (3 α OH) 3,82 (m, CHOH); (3 β OH) 4,08 (m, CHOH)

12

A una solución de hexametildisilaziduro de litio (preparado de 1,9 ml de una solución de 1,6 M de BuLi-hexano y 0,71 ml de hexametildisilizano en 4 ml de THF seco) se agregó a -40° C 1 g de 7 y 0,7 ml de DMPU en 5 ml de THF. La mezcla se agitó durante 0,5 h a -40° C y luego 225 μ l de CH₃I fueron agregados mediante jeringa. Después de agitar durante 0,5 h adicionales a -40° C la reacción se completó. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con atilacetato. La cromatografía del cproducto crudo así aislado dio 1,3 g de 12, R_f 0,43 (etano/etilacetato 8/2).

13

De acuerdo con el procedimiento descrito para la preparación de 8, 1,3 de 12 se convirtieron en el requerido 13, para proporcionar 1,2 g, R_f 0,46, (heptano/etilacetato 7/3) R_f (12) 0,55.

14

A una solución de 800 mg de 13 en 200 ml de etanol se agregó una solución de 80 mg de ácido oxálico en 5 ml de agua. La mezcla se agitó durante una hora y luego se neutralizó mediante adición de NaHCO_3 . Después de la dilución con agua y al extracción con etilacetato 0,7 g de 14 permanecieron como material cristalino. R_f 0,47 (heptano/etilacetato 7/3).

15, 16

A una solución de 725 mg de 14 en 20 ml de una mezcla 1/1 de metanol y THF se agregaron 130 mg de borohidruro de sodio. Después de agitar durante 1 h 2 ml de acetona se agregaron y destruyeron algún exceso de reactivo. Después de 15 min la mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con etilacetato. El material así

obtenido se purificó mediante cromatografía en sílica gel, utilizando bien sea metilenocloruro-acetona o hexano-etilacetato como eluyente. Esto dio 300 mg de 16 (3α -OH) y 75 mg de 15 (3β -OH). R_f (15) 0,47 (metilenocloruro/acetona 95/5). R_f (16) 0,54 (metileno cloruro/acetona 95/5).

EJEMPLO 2

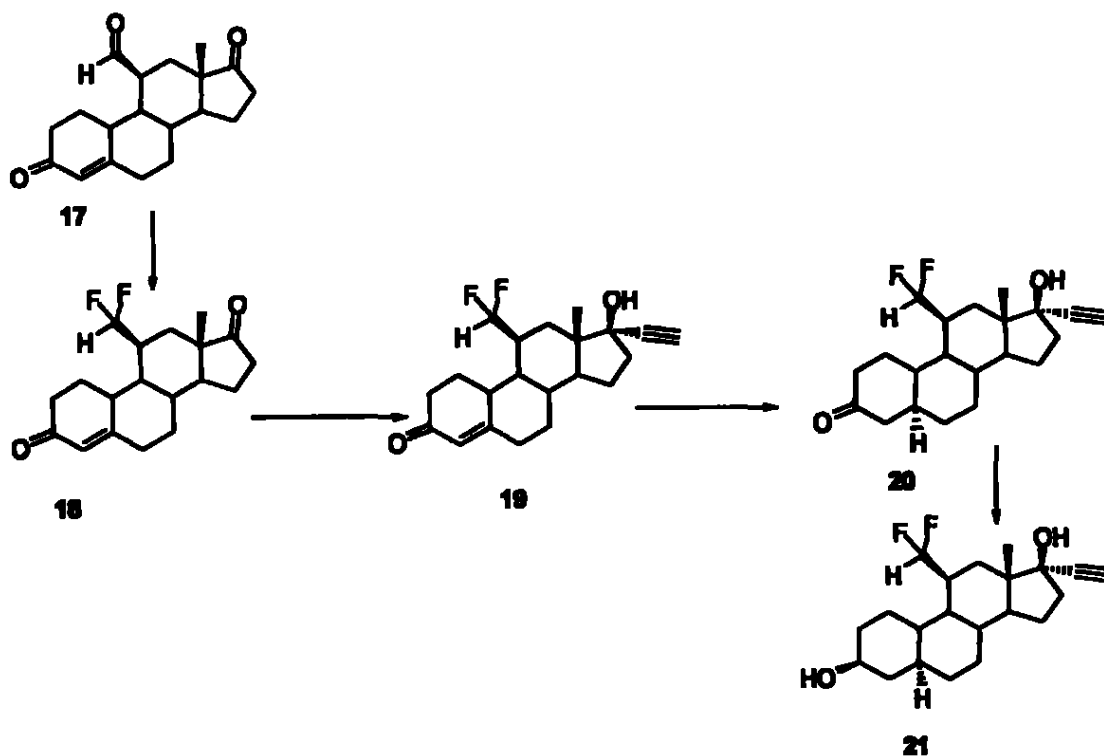
La síntesis del compuesto (3β , 5α , 11β , 17β)-11-trifluorometil-19-norpregn-20-yno-3,17-diol (compuesto 21) se describe con referencia al esquema 2 (siguiente página).

18

A una solución de 4 g de aldehído conocido 17 en 200 ml de metileno cloruro se agregó 10 ml de dimetilsulfurtrifluoruro. La mezcla se agitó durante 48 h a temperatura ambiente y luego se virtió en hielo-agua y se extrajo con metilenocloruro, seguido mediante lavado con NaHCO_3 . Después de concentración y cromatografía (SiO_2 -heptano-etilacetato 2/1) 2,5 g de 18 se obtuvieron,

Mp 138-139. RMN (CDCl_3) 6,05 ppm triplete doble de CHF_2 ; 5,9 s, H4; 0,95 (s, CH_3).

Esquema II



19

Gas de acetileno se pasó durante 45 min dentro de una mezcla desgasificada de 1,3 g de tert. Butóxido de potasio y 1 g de 18 en 7 ml de THF y 2 ml de tert.butanol a 0° C. La mezcla se virtió entonces en agua y se extrajo con acetato de etilo. Después de lavado y concentración,

el material de residuo se trató con isopropiléter, para producir 0,85 g de 19 como un sólido blanco. Mp 178-180. R_f 0,43 (heptano-etilacetato 1/1).

20

A una solución de 20 mg de Li en 10 ml de NH_3 líquido se agregó en 60° C una solución de 300 mg de 19 en 6 ml de THF. Después de agitar durante un min la mezcla se trató con 0,5 g de NH_4Cl . El NH_3 se evaporó y el residuo se trató con agua y se extrajo con etilacetato. El material obtenido así se purificó mediante cromatografía, para dar 140 mg de 20, Mp 224-225, R_f 0,64 (etano-etilacetato 7/3).

21

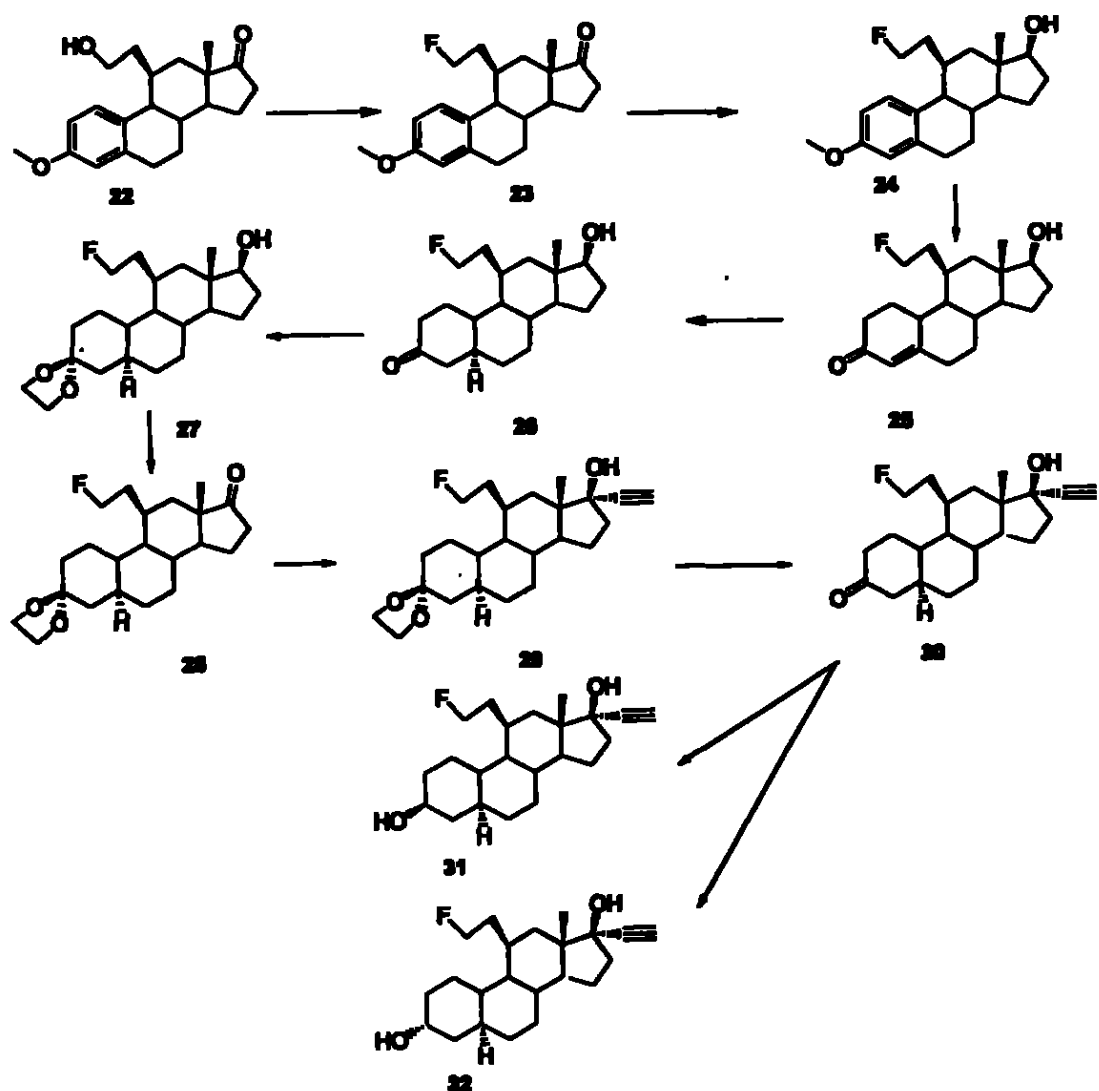
A una solución de 25 mg de $LiAlH_4$ en 4 ml de THF se agregaron a -60° C 85 mg de 20 en 1 ml de THF. Después de agitar durante 5 minutos la mezcla se calentó rápidamente a TA y se trabajó mediante la adición de 45 μ l de agua, 45 μ l de una solución de NaOH 3N y 140 μ l de agua. Los precipitados se filtraron y el filtrado se tomó en

etilacetato y se lavó con HCl 2N y agua. El residuo que permaneció después de secar y la concentración se trituro con diisopropiléter para dar 50 mg de 21. Mp 168-169° C, R_f 0,30 (tolueno-etilacetato 7/3) RMN 3,6 ppm CHOH, 2,65 CH acetileno, 6,0 triplete doble CHF_2 .

EJEMPLO 3

La síntesis de los compuestos (3 β , 5 α , 11 β , 17 β)-11-(2-fluoroetil)-19-norpregne-20-ino-3,17-diol (compuesto 31) y (3 α , 5 α , 11 β , 17 β)-11-(2-fluoroetil)-19-norpregne-20-ino-3,17-diol (compuesto 32) se describen con referencia al esquema 3.

Esquema III

23

A una solución de 4,95 g de 11 β -hidroxietilestrona-3-metiléter (22) en 115 ml de THF se agregaron 66 g de

criba mol 4A seguido mediante 45 ml de TBAF 1M en THF (seco) y luego 5,3 g de tosilfluoruro. La mezcla se agitó y se reflujo durante 2 horas. Luego la reacción se enfrió y se vertió sobre 700 ml de una solución de NaHSO_3 acuosa al 10% y se extrajo con acetato de etilo. Después de concentración del solvente y cromatografía se aislaron 3,4 g de 23. R_f 0,39 (etano/etilacetato 7/3).

24

Una solución de 4 g de 23 alguna mezcla de 30 ml de THF y 30 ml de metanol se trataron con 0,1 ml de NaOH 4N y luego con 0,23 g de NaBH_4 . Después de agitar durante 1 h la reacción se vertió en agua y se extrajo con etilacetato. El material crudo se filtró a través de columna de sílice corta para proporcionar 3,8 g de 24. R_f 0,26 (heptano/etilacetato 7/3) R_f 23: 0,33.

25

A una solución de 3,8 g de 24 en una mezcla de 40 ml de THF y 230 ml de NH_3 líquido se agregó a -33°C 5 g de Li. La mezcla se agitó durante 5 h. Luego se destruyó el exceso de litio mediante el tratamiento con 45 ml de

etanol. Al amonio se le permitió evaporarse y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con etilacetato. Al secarse y concentración 3,7 g de crudo 1,2,5(10) dienoletar se obtuvieron. Esto se disolvió en 30 ml de acetona, al cual se agregaron 3 ml de HCL 6N. Después de agitar durante 3 h la mezcla se neutralizó con NaHCO_3 , seguida mediante dilución con agua y extracción con etil acetato, para proporcionar 2,8 g de 25. R_f 0,10 (heptano/etilacetato 4/6).

26

Una solución de 0,84 g de 25 en una mezcla de 30 ml de NH_3 líquido y 6 ml de THf se desataron con piezas pequeñas de litio hasta que un color azul de la mezcla de reacción persistió durante 5 min. El exceso de reactivo se destruyó mediante la adición de una pequeña cantidad de NH_4Cl y NH_3 se evaporó. El material residual se diluyó con agua y se extrajo en acetato de etilo. La concentración del solvente dejó 0,80 g de material esencialmente puro. R_f 0,39 (heptano/etilacetato 1/1), R_f 25, 0,24.

27

A una solución de 0,8 g de 26 en 8 ml de diclorometano se agregaron 2,8 ml de etilenglicol 2,5 ml de trietilortorformato y 5 mg de ácido toluenosulfónico. La mezcla se agitó durante toda la noche y se vertió sobre una dilución de NaHCO_3 saturada y se extrajo con etilacetato. El material crudo así obtenido se purificó al pasar a través de columna de gel de sílice corta, la provisional 0,72 g de 27. R_f 0,46 (heptano/etilacetato 1/1), R_f 26, 0,38.

28

A una solución de 0,72 g de 27 en 15 ml de acetona se agregó 1 g de criba mol (4A) seguido mediante 0,70 g de N-metilmorfolina-N-óxido y 30 mg de perrutenato de tetrapropilamonio. La mezcla se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se agregó 1 g de sílica gel seguido mediante 15 ml de heptano y se agitó durante 15 minutos adicionales. La mezcla se filtró sobre "hy-flow", y después de concentración se tomó en parte en etilacetato, se lavo con agua, y se concentro. El residuo se paso sobre columna de sílice corta y se proporcionó 0,59 g de 28. R_f 0,62 (heptano/etilacetato 1/1).

29

Para etinilación se preparó acetilureo de litio de dibromoetano y butilitio.

A una solución de 0,74 ml de 1,2-dibromoetano en 20 ml de THF se agregó a -70°C 11 ml de una solución 1,6 M de BuLi en hexano. Después de agitar durante 15 min, una solución de 590 mg de 28 en 2 ml de THF se agregó. La mezcla se le permitió calentarse hasta temperatura ambiente en 15 min, y después un adicional de 15 min a temperatura ambiente la reacción se apagó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. Concentración seguida al pasar a través de columna de sílica gel corta para dar 430 mg de 29 como un material amorfo blanco. R_f 0,11 (heptano-acetona 9/1), material de partida R_f 0,21.

30

A una solución de 0,43 g de 29 en 15 ml de acetona se agregó 1 ml de HCl 2N. La mezcla se agitó durante 2 h y se trató subsecuentemente con una solución de NaHCO_3 acuoso saturada, seguida mediante la extracción con

etilacetato, para proporcionar 0,40 g de 30 esencialmente puro; R_f 0,18 (heptano/etil acetato 7/3) R_f 29: 0,23.

31/32

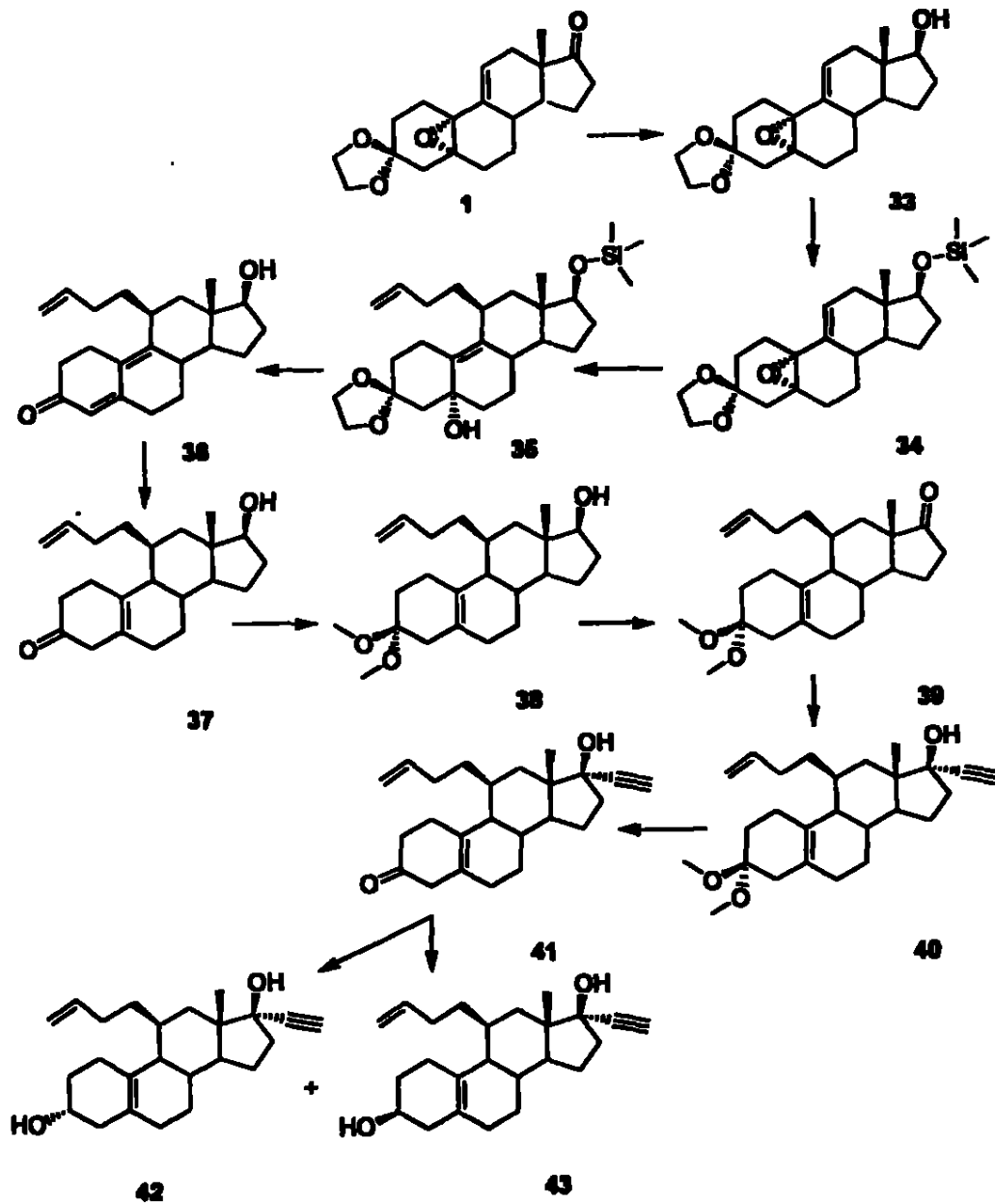
A una solución de 0,40 g de 30 de en 4 ml de THF y 4 ml de etanol se agregaron 30 mg de borohidruro de sodio. Después de agitar durante 0,5 h unas pocas gotas de acetona se agregaron para descomponer el reactivo en exceso. Después de agitar durante 15 adicionales la reacción se virió en agua y se extrajo con acetato de etilo y el material crudo así obtenido se sometió a cromatografía de columna para proporcionar 80 mg de isómero $3\alpha OH$ 32 y 160 mg de derivado $3\beta OH$ 31. R_f 31: 0,37, R_f 32: 0,42, R_f material de partida 0,48 (etano/acetona 6/4).

EJEMPLO 4

La síntesis de los compuestos (3α , 11β , 17β)-11-(3-butenilo)-19-norpregn-5(10)-en-20-ino-3,17-diol (compuesto 42) y (3α , 11β , 17β)-11-(3-butenilo)-19-

norpregn-5(10)-en-20-ino-3,17-diol (compuesto 42) se describió con referencia al esquema 4.

Esquema IV



33

Una solución de 55 g de esteroide 1 en una mezcla de 300 ml de THF en 300 ml de metanol se trató con una solución de 2,7 g de borohidruro de sodio en 30 ml de agua (contenía 3 mg de NaOH). Después de agitar durante 1 h la reducción se completó y el exceso de hidruro se destruyó mediante la adición de 75 ml de acetona. Después de agitar durante una hora adicional la mezcla de reacción se virtió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. La concentración de la fase orgánica proporcionó 54 g de 32 de 33, R_f 0,31 (heptano/etilacetato 4/6), material de partida R_f 0,42.

34

A una solución de 54 g de 33 en 350 ml de DMF se agregaron 35 g de imidazol, seguido mediante 37 ml de trimetilsilil cloruro a -10° C. Después de agitar durante 0,5 h adicionales la reacción se completó. La mezcla se virtió en 1,5 l de agua y se extrajo con éter. El residuo obtenido después de concentración del material orgánico se trituró en etanol acuoso al 80% para proporcionar 80 g

de 34/puro, Mp 90-91° C, R_f 0,79 (heptano/etilacetato 4/6), R_f material de partida 0,36.

35

A una solución de bromuro de butenilmagnesio, preparado de 0,51 ml de 4-bromo-buteno y 119 mg en 2° ml de THF se agregaron a -10° C 100 mg de CuJ. Después de agitar durante 0,5 h la mezcla se enfrió a -30° C y 1 g de 34 en 5 ml de THF se agregaron. La mezcla de reacción se le permitió alcanzar temperatura ambiente en aproximadamente 1 h. Luego 10 ml de una solución NH₄Cl saturada acuosa se agregaron seguido mediante la extracción con etilacetato. Cromatografía proporcionó 0,9 g de 35. R_f 0,54 (heptano/etilacetato 6/4), R_f material de partida 0,60.

36

A una solución de 8,65 g de 35 en 80 ml de acetona se agregaron 2 ml de HCl 2N. La mezcla se agitó durante 2 h y subsecuentemente se neutralizó con una solución de NHCO₃ acuosa saturada, se concentró a un volumen pequeño, se diluyó con agua seguida mediante extracción con

etilacetato. El material crudo así obtenido se pasó a través de columna de sílica gel corta, para proporcionar 5,3 g de 36; R_f 0,18 (heptano/etilacetato 7/3) R_f material de partida 0,51.

37

Pequeñas piezas de metal de litio se agregaron a una solución de 5,3 g de 36 a una mezcla de 340 ml de NH_3 líquido, 110 ml de THF y 9 ml de t-butanol a $-70^\circ C$ hasta que persistió el color azul ($\pm$ 350 mg) durante 45 min. El exceso de reactivo se destruyó mediante la adición de NH_4Cl . Se evaporó gas de amonio y el residuo se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El material crudo así obtenido se pasó a través de columna de sílica gel corta para proporcionar 3,8 g de 37. R_f 0,46 (heptano/etilacetato 6/4) R_f material de partida 0,22.

38

A una solución de 3,3 g de 37 en 60 ml de emtanol se agregaron 5 ml de trimetilortoformato y 0,3 g de ácido p-toluenosulfónico. Después de agitar a temperatura

ambiente durante 1 h la mezcla se neutralizó mediante la adición de 1 ml de piridina. La mezcla se concentró a 1/3 del volumen original y se virtió en agua y se extrajo con acetato de tilo proporcionando 3,7 g de 38 después de purificación cromatográfica. R_f 0,60 (etano/etilacetato 1/1) R_f material de partida 0,48.

39

A una solución de 3,7 g de 38 en 45 ml de acetona se agregaron 5 g de criba mol (4A) seguido mediante 3,6 g de n-metilmorfolino-N-óxido y 100 mg de perrutenato de tetrapropilamonio. La mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla de reacción se le agregaron 5 g de sílica gel seguido mediante 100 ml de heptano que fueron agitados durante 5 min adicionales. La mezcla se filtró sobre "Hy-flow", y después de concentración en parte se tomó en etilacetato, se lavó con agua, y se concentró. El residuo se pasó sobre columna de sílica corta y proporcionó 3,3 g de 39. R_f 0,52 (heptano/etilacetato 7/3); material de partida R_f 0,38.

40

Para la etinilación se preparó acetiluro de litio de hidrometano y butilitio.

A una solución de 0,74 ml de 1,2-dibromoetano en 20 ml de THF se agregó a -70° C 11 ml de una solución 1,6 M de BuLi en hexano. Después de agitar durante 15 min, una solución de 0,8 g de 39 en 2 ml de THF se agregaron. La mezcla se le permitió calentarse hasta temperatura ambiente en 15 min, y después de 15 minutos adicionales a temperatura ambiente la reacción se apagó con agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. La concentración seguida al pasar a través de columna de sílica gel corta 0,96 g de 40 como un material amorfo blanco. R_f 0,15 (heptano-acetona 95/5), R_f material de partida 0,30.

41

A una solución de 0,95 g de 40 en 20 ml de etanol se agregó 0,6 de ácido oxálico en 3 ml de agua. La mezcla se agitó durante 1,5 h. La mezcla de reacción se trató con NaHCO_3 y se concentró a un volumen pequeño. Luego se agregó agua y el producto se extrajo con acetato de etilo. El producto crudo aislado así se pasó a través de

79
79

una columna de sílica gel corta, para proporcionar 0,55 g de 41. R_f 0,33 (heptano-etilacetato 7/3); R_f material de partida 0,40.

42/43

A una solución de 0,55 g de 41 en 4 ml de THF y 4 ml de etanol se agregaron 30 mg de borohidruro de sodio. Después de agitación durante 0,5 h unas pocas gotas de acetona fueron agregadas para descomponer el exceso de reactivo. Después de agitación durante 15 min adicionales la reacción fue vertida sobre agua y extraída con acetato de etilo y el material crudo así obtenido fue sometido a cromatografía de columna para suministrar 90 mg del isómero $3\alpha\text{OH}$ 42, Mp 159°C , y 150 mg de derivado de $3\beta\text{OH}$ 41, Mp 90°C . R_f 41: 0,31, R_f 42: 0,23, R_f del material de partida 0,41 (heptano/acetato de etilo 674=).

EJEMPLO 5

La síntesis de los compuestos (3β , 7α , 11β , 17β)-11-(2-fluoroetil)-7-metil-19-norpregn-5(10)-en-20-ine-3,17-diol (compuesto 54) y (3α , 7α , 11β , 17β)-11-(2-

fluoroetil)-7-metil-19-norpregn-5(10)-en-20-ine-3,17-diol (compuesto 55) se describe con referencia al esquema 5 (siguiente página).

45

A una solución de 4 g de 44 en 35 ml de metanol se agregó 12 ml de ortoformato de trimetil, seguido por 0,3 g de ácido toluenosulfónico. Después de agitación durante 1 h el material de partida ha sido consumido, y la mezcla de reacción fue neutralizada agregando 1 g de NaHCO₃ y fue concentrada. El residuo fue diluido con agua y extraído con acetato de etilo. La cromatografía del material crudo dio 3,4 g de 45. R_f 0,61 (heptano/etilacetato 7/3). R_f del material de partida 0,35.

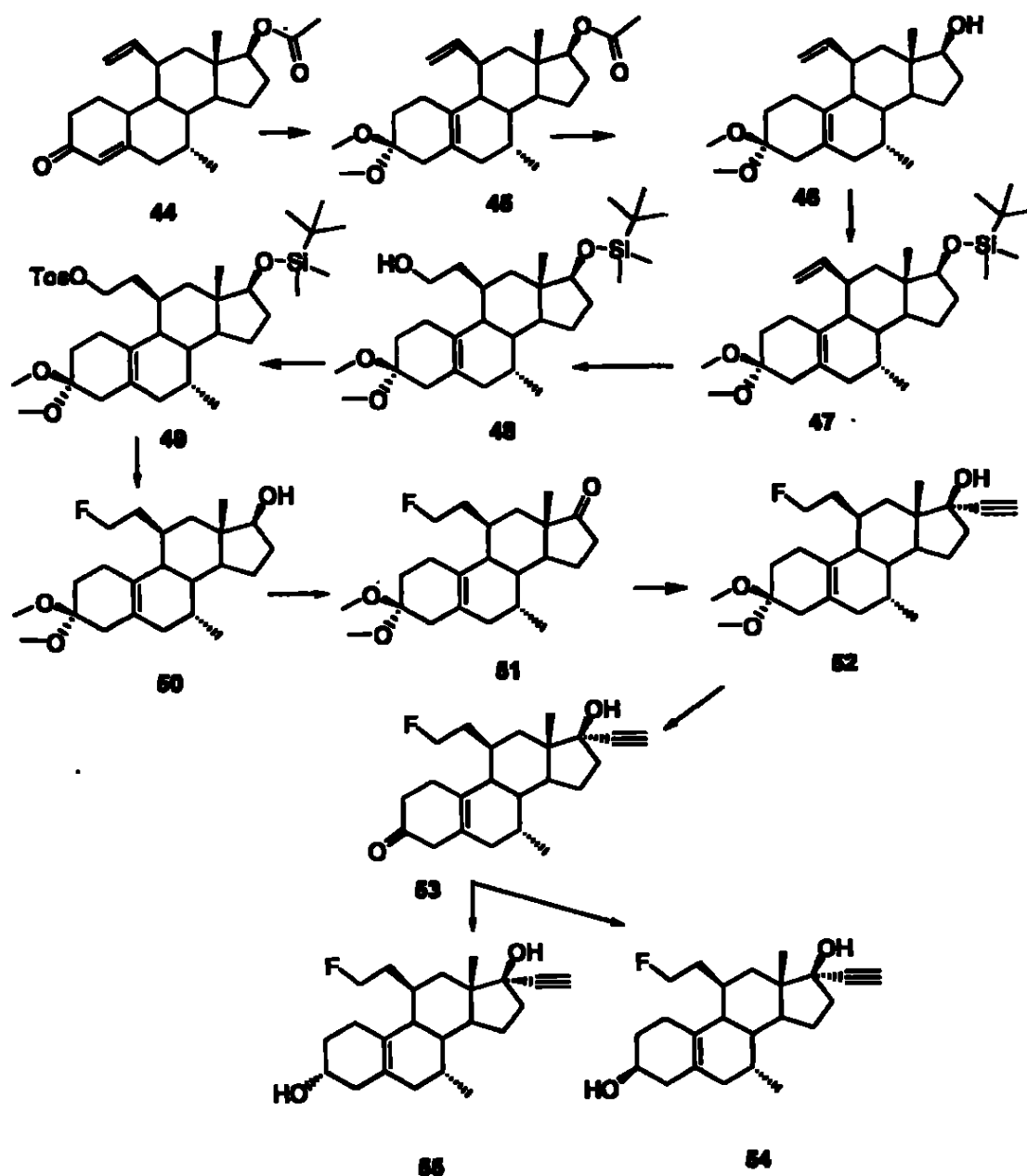
46

A una solución de 3,4 g de 45 en 50 ml de metanol se agregó 0,5 g de NaOH. Después de agitación durante 2 h la saponificación fue completada. La mezcla fue concentrada, diluida con agua y extraída con acetato de etilo, suministrando 3 g de 46 como un aceite sin color. R_f 0,31

(heptano/acetato de etilo 7/3). R_f de material de partida 0,65.

47

A una solución de 33,6 g de 46 en 30 ml de DMF se agregaron 2,8 g de imidazol, seguido por 2 g de cloruro de butildimetilsililo terciario. Después de agitación durante 2 h la mezcla fue vertida en agua y extraída con acetato de etilo. El material crudo fue pasado a través de una columna de gel de sílice corta para suministrar 3,8 g de 47 como un aceite. R_f 0,70 (heptano/acetato de etilo 7/3). R_f del material de partida 0,61.

48

Una solución de 9-BBN fue preparada a partir de 1,75 ml de 1,5-ciclooctadieno y 1,4 ml de un complejo de

borano-dimetilsulfuro en 40 ml de THF. A este fue agregado 3,8 g de 47 en 5 ml de THF. La mezcla fue agitada durante 2 h y luego calmada por la adición cuidadosa de agua (5 ml) seguido por 10 ml de NaOH al 2N y 8 ml de H₂O₂ al 30%. Después de agitación vigorosa durante 2 h la mezcla de reacción fue diluida adicionalmente con agua, extraída con acetato de etilo y lavada con una solución de Na₂SO₃ acuosa al 10%. Luego de la concentración y cromatografía 2,8 g de 48 fueron aislados. R_f 0,27 (heptano/etilacetato 7/3). R_f de material de partida 0,70.

49

Una mezcla de 1g de 48 en 0,5 g de cloruro de tosilo y 5 ml de piridina fueron agitados durante 5 h a 5°C. Entonces 1 ml de agua fueron agregados y la agitación se prolongó durante 15 min. La mezcla de reacción fue diluida adicionalmente con agua y extraída con acetato de etilo y el producto crudo fue purificado por cromatografía, para suministrar 1,1 g de 49, Mp 120°C, R_f 0,57 (heptano/acetato de etilo 7/3). R_f de material de partida 0,30.

50

Una solución de 400 mg de 49 en 5 ml TBAF al 1M seco en THF fue agitado durante 5 horas, liderando para la formación del fluoruro y la descomposición concomitante de la función silil. La mezcla fue vertida en agua y extraída con acetato de etilo. La purificación por cromatografía suministro 185 mg de 50, Mp 161-162°C, R_f 0,35 (heptano/acetato de etilo 773). R_f del material de partida 0,53.

51

A una solución de 180 mg de 50 en 5 ml de acetona se agrego 0,5 gr de tamizes de mol (4A) seguido por 200 mg de N-metilmorfolina -N-óxido y 10 mg de perrutenato de tetrapropilamonio. La mezcla fue agitada durante 1 h. A la mezcla de reacción se agregaron 0,5 g de gel de sílice seguido por 10 ml de etano y fueron agitados durante 5 min adicionales. La mezcla fue filtrada por sobre flujo de precipitación, y después de concentración en parte fue tomada en acetato de etilo, lavada con agua y concentrada

para dar 150 mg de 51, Mp 166°C. R_f 0,45 (heptano/acetato de etilo 7/3); R_f de material de partida 0,35.

52

Para la etilación se preparo un litioacetalida a partir de dibromoetano y butilitio.

A una solución de 0,30 ml de 1,2-dibromoetano en 6 ml de THF se agregaron a -70°C 4,5 ml de una solución al 1,6 M de BuLi en hexano. Después de agitación durante 15 min una solución de 150 mg de 50 en 1 ml de THF se agrego. La mezcla se le permitió calentarse a temperatura ambiente en 15 min, y después 15 min adicionales a temperatura ambiente y la reacción fue calmada con agua y el producto extraído con acetato de etilo. La concentración el tratamiento con algún etano suministro 140 mg de 40 como un sólido blanco, Mp 168°C. R_f 0,38 (heptano-acetona 95/5), R_f de material de partida 0,40.

53

A una solución de 145 mg de 52 en 3 ml de etanol y 1,5 ml de THF se agregaron 0,2 g de ácido oxálico en 3 ml

de agua. La mezcla fue agitada durante 1,5 h. La mezcla de reacción fue tratada con NaHCO_3 y concentrada hasta un volumen pequeño. Luego se agregó agua, y el producto fue extraído con acetato de etilo. El producto crudo entonces fue aislado fue pasado a través de una columna de gel sílice corta, para suministrar 125 mg de 53. R_f 0,23 (heptano-acetato de etilo 7/3); R_f de material de partida 0,38.

54/55

A una solución de 125 mg de 53 en 2 ml de THF y un ml de etanol se agregó 20 mg de borohidruro de sodio. La reducción fue completada después de 0,5 h. La mezcla fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. El producto crudo fue entonces aislado y fue purificado por medio de pasar a través de una columna de fase inversa C-18, usando acetonitrilo-agua como diluyente, para suministrar 40 mg de $3\alpha\text{OH}$ 55 y 20 mg de $3\beta\text{OH}$ 54, ambos como materiales amorfos con valores de R_f idénticos sobre gel de sílice; R_f 0,43 (CH_2Cl_2 /acetona 9/1), R_f del material de partida 0,70.

EJEMPLO 6

Los compuesto en este ejemplo fueron preparados de acuerdo con el esquema 6 (siguiente página)

57

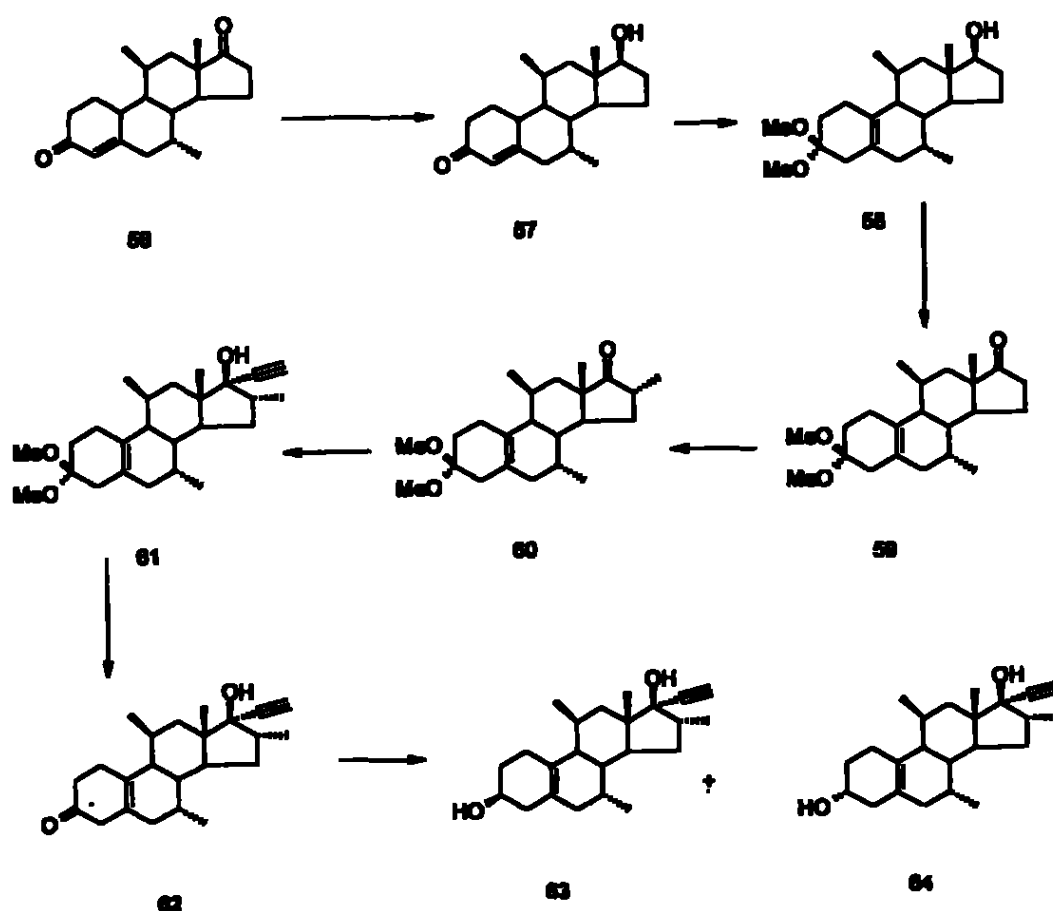
Una solución de 80 mg de borohidruro de sodio 112 mg de hidróxido de sodio en 12 ml de metanol fueron agregados gota a gota a 0°C a una solución de 7 α , 11 β -dimetilester-4-.ene-3,17-diona (56) en una mezcla de 18 ml de metano, y 4 ml de metilenedicloruro. Después de agitación durante 1 hora exceso de borohidruro fue destruido por adición de 12 ml de acetona y agitación durante 15 min adicionales. La mezcla fue vertida en agua y extraída con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas una vez con una solución de NaCl saturada y secada, concentrada y purificada sobre columna de sílice, para suministrar 0,74 g de 57, contaminada con algún 3,17-diol. (este último fue removido en la siguiente etapa); R_f 0,40 (hept/acetato de

etilo 6/4). RMN (CDCl₃) δ 3,60 (t, 1,17 α H), 0,77 (d, 3,7 α CH₃), 1,08 (d, 3,11 β CH₃).

58

A una solución de 0,74 g de 57 en 15 ml de metanol y 1,1 ml de trimetilortoformato se agregó 0,2 g de ácido p-toluenosulfónico. La mezcla fue agitada durante 2 h. Luego 0,1 ml de piridina fueron agregados y vertidos en agua. El producto fue extraído con acetato de etilo y purificado por cromatografía sobre sílice, usando etano /acetato de etilo como diluyente, para suministrar 0,59 g de 3,3-dimetilketal 58, R_f 0,47 (hept/acetato de etilo 6/4); RMN δ 3,20 (2s, 6, OCH₃), 3,65 (t, 1,17 α H), 0,86 (s, 3,18CH₃), 0,77 (d, 3,7 α CH₃), 0,90 (d, 3,11 β CH₃).

Esquema VI

59

A una solución de 0,59 g de esteroide 58 en 10 ml de acetona se agregaron sucesivamente 0,6 g de N-metilmorfolina-N-óxido y 40 mg de perrutenato de tetrapropilamonio. Después de agitación durante 1 h 10 ml de etano y 1g de sílice. La mezcla fue agitada durante 15 min adicionales y luego filtrada sobre celita,

concentrada y el resto fue pasado sobre una columna de sílice corta, para suministrar 0,56 g de 59; R_f 0,55 (hept/acetato de etilo 6/4); RMN δ 0,98 (s, 3,18 CH₃), 0,82 (d, 3,7 α CH₃), 0,92 (d, 3,11 β CH₃), 3,20 (2xs, 6,OCH₃).

60

Hexametildisilazido de litio fue preparado por adición de 1,24 ml de una solución al 1,55 M BuLi-hexano a -40°C a una solución de 0,44 ml de bistrimetilsililamina en 4 ml de THF. Después de agitación durante media hora una solución de 0,56 g de 59 y 0,46 ml de DMPU en 8 ml de THF se agregó. La agitación fue continuada durante 45 min a -40°C seguido por la adición de 140 μ L de metilioduro. Luego de agitación durante 30 min adicionales la alquilación fue completada. La mezcla fue vertida en 40 ml de una solución de NH₄Cl saturada y extraída con acetato de etilo. La purificación cromatográfica suministro 0,55 g de un producto 16 α -metilado 60. R_f 0,73 (hept/acetato de etilo 1/1) R_f de material de partida 0,69; RMN δ 1,11 (d, 3,16 α CH₃), 1,02 (s, 3,18CH₃), 0,82 (d, 3,7 α CH₃), 0,91 (d, 3,11 β CH₃).

y1-

61

Acetaldeido de litio fue preparado por la adición de una solución de 9,5 ml de BuLi al 1,55 M-hexano a 0,60 ml de 1,2-dibromoetano en 20 ml de THF a -60°C. Después de agitación durante media hora, una solución de 0,55 g de cetona 60 en 2 ml de THf fueron agregados y el dispositivo enfriado fue removido de manera que se permitió a la mezcla calentarse gradualmente a temperatura ambiente. Entonces se agrego agua y el producto fue extraído con acetato de etilo. Después de la purificación cromatográfica 0,50 g de 61 fue obtenido; R_f 0,22 (hept/acetato de etilo 9/1) R_f de material de partida 0,42; RMN δ 1,18 (d, 3,16 α CH₃), 1,02 (s, 3,18CH₃), 0,78 (d, 3,7 α CH₃), 0,94 (d, 3,11 β CH₃), 2,66 (s, 1, acetileno).

62

A una solución de 0,49 g de 61 en 20 ml de etanol se agregaron 50 mg de ácido oxálico en 3 ml de agua. La mezcla fue agitada durante 4 h. La mezcla de reacción fue tratada con una solución de bicarbonato de sodio acuoso

72

92

al 55 y el producto fue extraído con acetato de etilo y pasado a través de columna de sílice, para remover algunas impurezas, produciendo 250 mg de 63; R_f 0,40 (hept/acetato de etilo 6/4), R_f de material de partida 0,49; RMN δ 2,80 (m, 2, H₄), 1,19 (d, 3, 16 α CH₃), 0,82 (d, 3, 7 α CH₃), 0,93 (d, 3, 11 β CH₃), 2,67 (s, 1, acetileno).

63/64

A una solución de 240 mg de 62 en 5 ml de THf se agrego 360 mg de litio (tert-butoxi), a 1 h. La mezcla fue agitada durante 1 h, y luego vertida en agua y el producto extraído con acetato de etilo. Los alcoholes isoméricos así obtenidos fueron separados por medio de hplc (fase inversa C18) preparativo usando un gradiente de acetonitrilo/agua. Los productos obtenidos después de la concentración del eluyente fueron cristalizados a partir de agua-etano. Esto dio 68 mg del derivado 3 α -hidroxi 64, y 70 mg de 3 β -isómero 63, R_f (63/64) 0,36 (hept/acetato de etilo 6/4), material de partida R_f 0,54. Mp (63) 165-167°C, Mp (64) δ 3,80 (m, 1, H₃), 2,67 (s, 1, acetileno), 1,17 (d, 3, 16 α CH₃), 1,02 (s, 3, 18 CH₃), 0,77 (d, 3, 7 α CH₃), 0,90 (d, 3, 11 β CH₃).

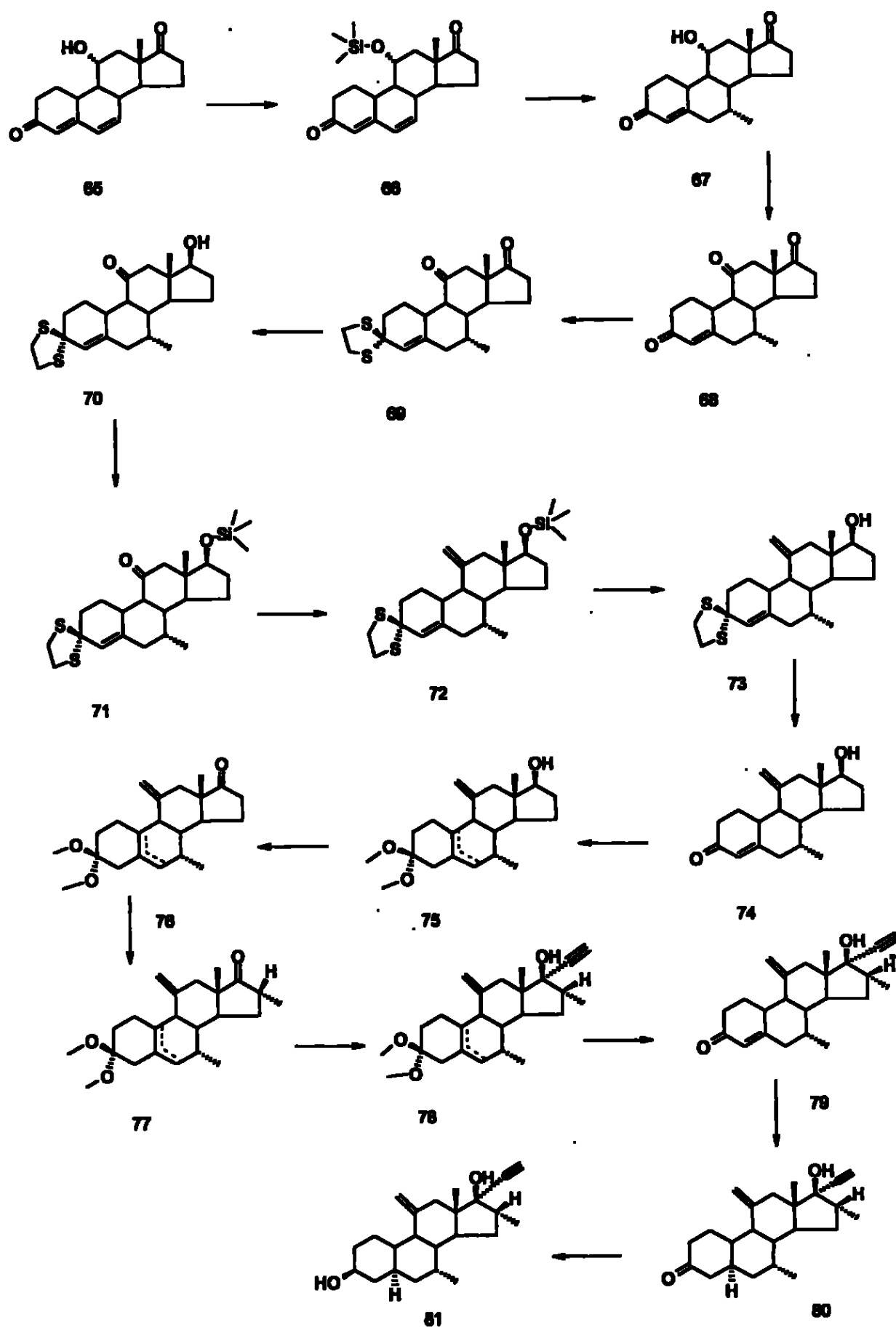
RMN (63) δ 4,05 (m, 1, H₃), 2,67 (s, 1, acetileno), 1,18 (d, 3, 16 α -CH₃), 1,02 (s, 3, 18 CH₃), 0,77 (d, 3, 7 α CH₃).

EJEMPLO 7

El compuesto en este ejemplo fue preparado de acuerdo con el esquema VII (siguiente página):

66

A una solución de 10 g de 11 α -hidroxinordienediona (65) en 45 ml de DMF se agregaron 10 g de imidazol, seguido por cloruro de trimetilsililo 8,6 ml a 0°C. Después de agitación durante 1 h la mezcla fue vertida sobre agua hielo y el producto fue extraído con acetato de etilo. El material crudo fue cromatografiado y luego triturado con etano para suministrar 7,8 g de derivado de 11-trimetilsililoxi 66 Mp 89-90°C, RMN δ 4,08 (m, 1, 11 α H), 5,80 (s, 1H, H₄), 6,25 (m, 2, H₆, 7), 0,15 (s, 9, trimetilsililo).



67

A una solución de 5,3 g de 66 en 500 mg de $\text{Cu}(\text{Oac})_2$ en 20 ml de THF se agregaron a -30°C gota a gota 9,8 ml de cloruro de metilmagnesio al 1M en THF. La mezcla fue agitada durante 1 h y luego vertida en una solución de 6 ml de ácido sulfúrico concentrado en 300 ml de agua y agitado durante la noche. El producto fue extraído con acetato de etilo, secado y concentrado, suministrando 4,8 g del material sólido, suficientemente puro. RMN δ 5,85 (s, 1, H4), 3,92 (m, 1, H11 α), 0,83 (d, 3, 7 α CH₃), 0,95 (s, 3, 18CH₃); R_f 0,22 (hept/acetato de etilo 7/39 material de partida R_f 0.65).

68

A una solución de 4,8 g de 67 y 6,6 de MNO en 100 ml de acetona se agregaron 130 mg de perrutenato de tetrapropilamonio. Después de agitación durante 2h 2 g de gel de sílice, seguido por 100 ml fueron agregados. La mezcla fue agitada durante media hora adicional y filtrada sobre celita. El filtrado fue concentrado y el residuo tratado con diisopropileter, para suministrar 4g

de triona esencialmente pura 68. RMN δ 5,89 (s,1,H4), 0,89 (s,3,18CH₃), 0,92 (d,3,7 α CH₃; R_f 0,46 (hept/acetato de etilo 7/3) material de partida R_f 0,24.

69

Una mezcla de 3,5 g de esteroide 67, 1,3 ml de etanoditiol, 300 mg de ácido p-toluenosulfónico y 35 ml de etanol fueron puestos al reflujo durante una hora. La reacción fue enfriada a temperatura ambiente y 80 ml de NaOH al 0,5 N frío fue agregado. Después de agitación durante 1 h el producto fue filtrado y lavado con agua fría. Después de secado en vacío a 50°C 4,6 g de 69 fueron obtenidos. RMN δ 5,66 (s,1,H4), 3,22 y 3,38 (m,4,tioketal) 0,85 (s,3,18CH₃), 0,88 (d,3,7 α CH₃).; R_f 0,88 (tolueno/acetato de etilo 7/3) material de partida. R_f 0,59.

70

A una solución de 4,0 g de 69 en una mezcla de 100 ml de metanol y 50 ml de cloruro de metileno se agregaron a -20°C 450 mg de NaBH₄ en porciones pequeñas. Después

de agitación durante una hora adicional la reducción fue completada y la reacción fue tratada con 5 ml de acetona y luego concentrada aun volumen pequeño y diluido con 100 ml de agua y extraída con cloruro de metileno. Después de secada de concentración 3,9 g de 70 esencialmente puro fue obtenido; RMN δ 3,90 (m, 1,17 α H), 0,82 (d, 3,7 α CH₃), 0,73 (s, 3,18CH₃); R_f 0,39 (hept/acetato de etilo 1/1) R_f de material de partida 0,65.

71

Una solución de 2,5 de cloruro de trimetilsilil en 20 ml de eter fueron agregados gota a gota de una mezcla de 4,7 g de 70 y 2,6 g de imidazol en 5 ml de DMF a 0°C. Después de agitación durante 1 h la reacción fue diluida con agua y hielo y el producto extraído con acetato de etilo. Después del secado y concentración de la fase orgánica el residuo fue triturado con etanol acuoso al 80% en un baño de hielo y filtrado, y secado a 50 °C en vacío, para suministrar 5,2 g de 71; RMN δ 3,76 (t, 1,17 α H), 0,65 (s, 3,18CH₃), 0,80 (d, 3,7, α CH₃), 5,60 (s, 1, h₄); R_f 0,86 (hept/acetato de etilo 1/1) R_f material de partida 0,37.

73

Una suspensión de 4,4 g de butóxido terciario de potasio y 16,2 g de bromuro de metiltrifenilfosfonio en 130 ml de tolueno fue calentado a 100 °C durante media hora bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla amarilla fue enfriada a 50 °C y una solución de 4,6 g de esteroides 71 en 20 ml de tolueno se agregaron. La reacción fue agitada durante otra hora a 100° C, enfriada e invertida en 500 ml de agua con hielo. El producto fue extraído con tolueno y lavado, secado y concentrado. El residuo fue cromatografiado sobre tolueno/gel de sílice para remover la mayoría de la contaminación de reactivo. El crudo 72 fue así obtenido (6,3 g) fue disuelto en 20 ml de THF y una solución de 18 ml de TBAF al 1M en THF se agregó. Después de agitación durante media hora la mezcla fue diluida con agua y extraída con acetato de etilo. El producto así obtenido fue purificado por cromatografía, suministrando 4,7 g de 73, Mp 177-180; RMN δ 4,77 y 4,86 (AB,2, Metileno H's) 5,60 (s,1,H4), 3,72 (m,1,17 α H) 0,70 (s,3,18CH₃), 0,77 (d,3,7 α -CH₃), R_f 0,10 (hept/acetato de etilo 9/1) R_f material de partida 0,73.

74

Una solución de 2,45 g de ácido periódico en una mezcla de 12 ml de agua y 12 ml de etanol fueron agregados a una solución de 4,7 g de 73 en 40 ml de cloruro de metileno. La mezcla fue agitada durante 45 min y luego diluida con agua. El producto fue extraído con cloruro de metileno. La capa orgánica fue lavada varias veces con una solución de tiosulfato de sodio acuoso al 5% y agua y luego secada y concentrada. El residuo fue purificado por cromatografía de columna sobre gel de sílice para suministrar 2,6 del 74; RMN δ 0,73 (s, 3, 18CH₃), 0,79 (d, 3, 7 α CH₃), 5,88 (s, 1, H₄₉), 4,83, 4,94 (AB, 2, metileno H's), 3,78 (m, 1, 17 α H); R_f 0,25 (hept/acetato de etilo 6/4) R_f material de partida 0,48.

75

Una mezcla de 2,6 g de 74, 7 ml de trimetilortoformato, 480 mg de ácido p-toluenosulfónico y 50 ml de metanol fueron agitados a temperatura ambiente

2,5 h la reacción fue vertida sobre NaHCO_3 acuoso saturado y extraída con acetato de etilo. Después de secado y de concentración en vacío 3,1 g de una mezcla 1/1 de $\Delta 5,6$ y $\Delta 5$ (10) ketal fue obtenida; R_f 0,46 (hept/acetato de etilo 6/4) R_f del material de partida 0,25; RMN (1/1 mezcla de ketales) δ 3,15, 3,22, 3,24 (singulares, 6, señales de OCH_3), 0,77, 0,87 (2x d, 3,7 αCH_3), 0,65, 0,71 (2x s, 3,18 CH_3).

76

El producto crudo 75 fue disuelto en 60 ml de acetona. A estos fueron agregados 3,7 g de N-metilmorfolina-N-óxido y 75 mg de perrutenato de tetrapropilamonio. La mezcla fue agitada durante 2 h y luego 1 g de sílica gel y 60 ml de etano fueron agregados. Luego de agitación durante 15 min la reacción fue filtrada sobre celita y el filtrado concentrado hasta secado. El residuo fue pasado a través de una columna corta de sílice y suministro 1,9 g de cetona 76 como una mezcla de $\Delta 5$ (10) y $\Delta 5,6$ cetales; señales típicas RMN a δ 0,82, 0,93 (2xd, 3, 7 αCH_3), 0,79, 0,85 (2xs, 3,18 CH_3), 3,15, 3,22, 3,25 (s, 6, señales de OCH_3), 4,70,

4,85 y 4,87 y 4,93 (2x AB, 2, metileno H's); R_f 0,58 (hept/acetato de etilo 6/4), R_f de material de partida 0,45.

77

Una solución de 500 mg de 76 en 10 ml de THF y 0,4 ml de DMPU fueron agregados gota a gota a -40°C a una solución de 1,6 ml de Li al 1M-hexametildisilazido en 10 ml de THF. Después de agitación durante 45 min adicionales, 120 μL de metil yoduro fueron agregados. La agitación fue continuada durante 1 h a -20°C y luego la reacción fue vertida en agua y el producto extraído con acetato de etilo. El material obtenido después del lavado, secado y concentración de la fase orgánica fue pasado a través de columna de sílice, suministrando 510 mg de derivado de 16 α -metilo 77, como una mezcla de isómeros de doble enlace; R_f 0,56 (hept/acetato de etilo 7/3) R_f de material de partida 0,48. RMN δ 1,15, 1,17 (2x d, $16\alpha\text{CH}_3$).

78

Li-acetalida fue generado por la adición gota de 7,1 ml de BuLi al 1,6 M-hexano a 0,46 ml de 1,2-dibromoetano en 10 ml de THF a -60°C . Después de agitación durante media hora una solución de 500 mg de esteroide 77 en 10 ml de THF fueron agregados y la mezcla de reacción fue agitada durante media hora mientras que se permitió que la temperatura se elevara hasta la temperatura ambiente durante este periodo. Agua fue entonces agregada y el producto extraído con acetato de etilo. El material ha sido obtenido fue pasado a través de una columna corta de sílice, y suministro 540 mg de 78 como una mezcla de isómero de doble enlace. RMN δ 2,74 y 2,76 (2X s, 1, acetileno), 1,17, 1,19 (2Xd, 3, $16\alpha\text{CH}_3$), 0,78, 0, 88 (2Xd, 3, $7\alpha\text{CH}_3$); R_f 0,50 (hept/acetato de etilo 7/3), R_f de material de partida 0,60.

79

A una solución de 440 mg de 78 en 20 ml de acetona se agregaron 4 ml de HCl al 4N. Después de agitación durante 1 h la reacción fue completada y la mezcla fue vertida en NaHCO_3 acuosa saturada y extraída con acetato de etilo. Luego de lavado, secado y concentración, 380 mg

de 78 esencialmente puro fueron obtenidos, directamente usado en la siguiente etapa; RMN δ 5,88 5,88 (s, 1, H-4), 5,90 (AB, 2, metileno), 2,76 (s, 1, acetileno), 1,18 (d, 3, 16 α CH₃), 0,88 (s, 3, 18-CH₃), 0,79 (d, 7 α CH₃).

80

A una solución de 280 mg de 79 en una mezcla de 30 ml de NH₃ líquido y 10 ml de THF a -40° C se agregaron pequeñas piezas de hojas de Li hasta un color azul persistió durante 15 min. Luego el exceso pq de Li fue rápidamente calmado con la adición de NH₄Cl sólido y amoniaco que se le permitió evaporarse. Al material residual se agregó 100 ml de agua y la mezcla fue extraída con acetato de etilo y la mezcla fue extraída con acetato de etilo. El material orgánico aislado fue lavado, secado y la concentración contenía 80 casi puro; R_f 0,57 (hept/acetato de etilo 6/4), RMN δ 4,78, 4,88, (AB, 2, metileno), 2,66 (s, 1, acetileno), 1,19 (d, 3, 16 α CH₃), 0,86 (s, 3, 18CH₃), 0,90 (d, 3, 7 α CH₃).

81

A una solución de 160 mg de 80 en 10 ml de THF se agregaron pequeñas porciones a 0° C de LiAlH_4 hasta que la reducción fue completada. Luego 0,1 ml de Na_2SO_4 acuoso saturado fueron agregados seguido por algún Na_2SO_4 sólido. La mezcla fue agitada durante 15 min y luego filtrada sobre celita. El filtrado fue concentrado y el residuo purificado pasando a través de un preparativo de columna HPLC, empacado con fase inversa de sílice C-18, usando acetonitrilo-agua como eluyente para suministrar 55 mg de 81, Mp 198-199° C; R_f 0,33 (hept./etilacetato 6/4) material de partida 0,57. RMN δ 3,67 (m, 1, $3\alpha\text{H}$), 4,70, 4,82 (AB, 2, metileno) 2,65 (s, 1, acetileno), (1,18 d, 3, $16\alpha\text{CH}_3$), 0,83 (s, 3, 18CH_3), 0,89 (d, 3, $7\alpha\text{CH}_3$).

EJEMPLO 8

Los compuestos son ensayados para su actividad de receptor de estrógeno en un ensayo de enlace y en un ensayo de transactivación.

La determinación del enlace competitivo al receptor de estrógeno humano citoplásmico a partir de células rec-CHO es usado para estimar la afinidad relativa

(proporción de potencia) de un compuesto de ensayo para receptores de estrógeno presentes en el citosol de ovarios recombinantes de Hámster chino (CHO) células establemente transfectadas con receptor de estrógeno humano, según se comparó con estradiol (E_2). El citosol preparado a partir de células recombinantes CHO; establemente transfectadas con receptor de estrógeno humano. La línea de células ha sido hecha dentro del departamento de biotecnología y bioquímica (BBC) (N.V. Organon) y es conocido bajo el nombre de CHO-ER (2B1). Los compuestos referencia son etinilestradiol y estriol.

La actividad antiestrogénica de los compuestos es determinada en un bioensayo in vitro con células recombinantes de ovario de Hámster chino (CHO) cotransfectadas con el receptor de estrógeno humano α (hER α) o el receptor β (hER β), el promotor de oxitocina de rata (RO) y el gen reporter luciferasa (LUC). La actividad antiestrogénica (proporción de potencia) de un compuesto de ensayo para inhibir la transactivación de la enzima luciferasa mediada por el receptor de estrógeno por el estrógeno Org 2317 (estradiol, 1, 3, 5 (10)-estratrieno-3, 17 β -diol) es comparado con el Org

estándar 34790 (ICI 164,384; (7 α , 17 β)-N-butil-3,17-dihidroxi-N-metilestra-1,3,5(10)-trieno-7-undecanamida).

Medio de ensayo: células recombinantes CHO intactas establemente cotransfectadas con el receptor de estrógeno humano, el promotor de oxitocin de rata y el gen reporter Luciferasa. La línea de célula ha sido producida dentro del departamento de biotecnología y bioquímica (BBC) (N. V. Organon) y es conocido bajo el nombre CHO-ERRO 2B1-1E9.

Los resultados se dan en la tabla que sigue.

Los datos son expresados en porcentaje de la acción del compuesto referencia en el ensayo.

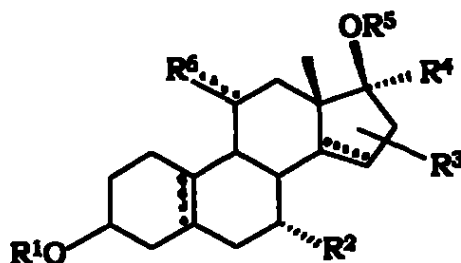
TABLA

Compuesto	Enlace α	Transacti vación α	Enlace β	Transacti vación β
11	57	58	1,1	0,8
15	35	27	0,3	0,3
21	8,6	7,7	0,2	0,1
31	37	9,6	0,1	0,2
32	2,6	2,4	<0,1	0,1
42	29	2	0,1	<0,04
43	11,9	1,3	0,1	<0,1
54	27,5	29,7	0,1	1,0
55	36	61,7	0,1	1,9
63	25	22	0,4	0,1
64	35	29	0,2	0,2
81	n.t.r.	27	n.t.r.	0,1

n.t.r.: ningún resultado de ensayo disponible

REIVINDICACIONES

1. Un esteroide estrogénico no aromático que satisface la fórmula general I,



En la cual

R^1 es H, alquilo (C_1-C_3) o acilo (C_2-C_3);

R^2 es H, alquilo α -(C_1-C_4), alquenilo α -(C_2-C_4) o alquinilo α -(C_2-C_4);

R^3 es H o alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4) o alquinilo (C_2-C_4), cada uno en una localización 15 o 16 del esqueleto de esteroides;

167

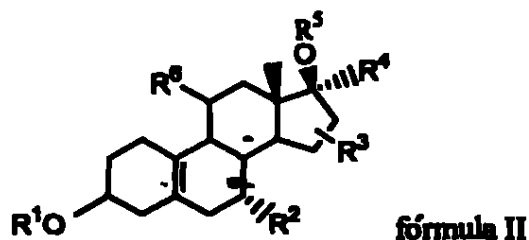
R^4 es H o alquilo (C_1-C_5), alqueno (C_2-C_5) o alquín (C_2-C_5), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, el preferido es etino;

R^5 es H, alquino (C_1-C_3) o acilo (C_2-C_3);

R^6 alquilo (C_1-C_5), alqueno (C_2-C_5), alquino (C_2-C_5) o alquilideno (C_1-C_5), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno o alquilo (C_1-C_3);

Enlaces puntuales representan enlaces dobles opcionales.

2. Un esteroide estrogénico no aromático de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado en que satisface la fórmula general II,



En la cual

110

R^1 es H, alquilo (C_1-C_3), acilo (C_2-C_3);

R^2 es H, alquilo α -(C_1-C_4), alquenilo α -(C_2-C_4) o alquinilo α -(C_2-C_4);

R^3 es H o alquilo (C_1-C_4), en el sitio 16 del esqueleto de esteroides;

R^4 es etinilo;

R^5 es H, alquilo (C_1-C_3) o acilo (C_2-C_3);

R^6 alquilo (C_1-C_5), alquenilo (C_2-C_5), alquinilo (C_2-C_5); cada uno puede ser sustituido cloro o flúor. Cuando R^6 es alquilo (C_1-C_2), etenilo o etinilo, cada uno opcionalmente sustituido con cloro o flúor.

3. Un esteroide estrogénico no aromático de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado en que

R^1 es H;

R^2 es H;

111

R^3 es H, 16α -metilo o 16α -etilo;

R^4 es etinilo;

R^5 es H;

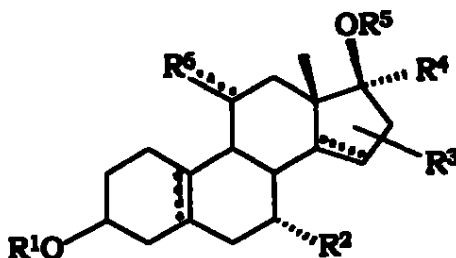
R^6 es $\dot{\text{p}}$ ropenilo, alilo o butenilo.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto esteroide de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y auxiliares farmacéuticamente aceptables.

5. El uso de un compuesto esteroide de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para la fabricación de una medicina en el tratamiento de desórdenes dependientes de deficiencia de estrógeno.

RESUMEN

Se describen estrógenos novedosos selectivos del tipo que tienen un esqueleto de esteroides con un anillo A no aromático y un grupo hidroxilo libre o coronado en el átomo de carbono No. 3. Los estrógenos satisfacen la fórmula general I,



Fórmula I

En la cual

R^1 es H, alquilo (C_1-C_3) o acilo (C_2-C_3);

R^2 es H, alquilo α -(C_1-C_4), alquenilo α -(C_2-C_4) o alquinilo α -(C_2-C_4);

R^3 es H o alquilo (C_1-C_4), alquenilo (C_2-C_4) o alquinilo (C_2-C_4), cada uno en una localización 15 o 16 del esqueleto de esteroides;

R^4 es H o alquilo (C_1-C_5), alquenilo (C_2-C_5) o alquinilo (C_2-C_5), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno, el preferido es etinilo;

R^5 es H, alquinilo (C_1-C_3) o acilo (C_2-C_3);

R^6 alquilo (C_1-C_5), alquenilo (C_2-C_5), alquinilo (C_2-C_5) o alquilideno (C_1-C_5), cada uno opcionalmente sustituido con halógeno o alquiloxi (C_1-C_3);

Enlaces puntuales representan enlaces dobles opcionales.



2020
Bogotá, D.C.

Doctor
EMILIO FERRERO
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	01-10893
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	1023
	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. 26-k, Dec 486/2000).
- De conformidad con el artículo 1° de la Resolución 210 del 2001, este Despacho considera pertinente que se allegue la traducción simple de la documentación allegada con la solicitud.

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 05 ABR. 2001.

202027/202022

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