



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06-95222

21 **EXPEDIENTE No.**

54 **TÍTULO**

MODULADORES DE RECEPTORES DE PROGESTERONA

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

71 **SOLICITANTE**

N V ORGANON

DOMICILIO

OSS NL-5349 AB, HOLANDA

74 **APODERADO**

EMILIO FERRERO

C C 430 019 de Usaquén

22 **BOGOTÁ, D. C.,**



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Rad: 06-095222- -00000-0000

Fac 2006-09-21 17:28:07 Dep. 2027 NUMERACIONES

Tra. 11 PATENTES Y
Cre. 378 FASE NACIONAL

Act #11 PRESENTACION Folio # 98

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 25-10-06

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: N.V. ORGANON
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Holanda.

Dirección: Kloosterstraat 6
Oss NL-5349 AB
Holanda

Domicilio: Oss NL-5349 AB
Holanda

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Camera 4°. No. 72-35
Teléfono: 347 38 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyo.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.018 T.P 31.920

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Johannes Antonius Maria HAMERSMA
N.V. Organon,
P.O. Box 20, 6340 BH Oss,
Holanda

2. Johannes Bernardus Maria
N.V. Organon
P.O. Box 20, 6340 BH Oss
Holanda

5

PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2005/051265

Fecha: 18 de marzo de 2005

Publicación Internacional No. WO 2005/082812 A1

Fecha: 6 de octubre de 2005

6

Título (54)

MODULADORES DE RECEPTORES DE PROGESTERONA

7

Clasificación Internacional (51) G07J 43/00

A 61 K 31/38
A 61 P 13/18

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

25 de marzo de 2004

(31) Número de Solicitud

04101241.0

9

Comprobante de pago No.: 06-71.891

Fecha: 18 de septiembre de 2006

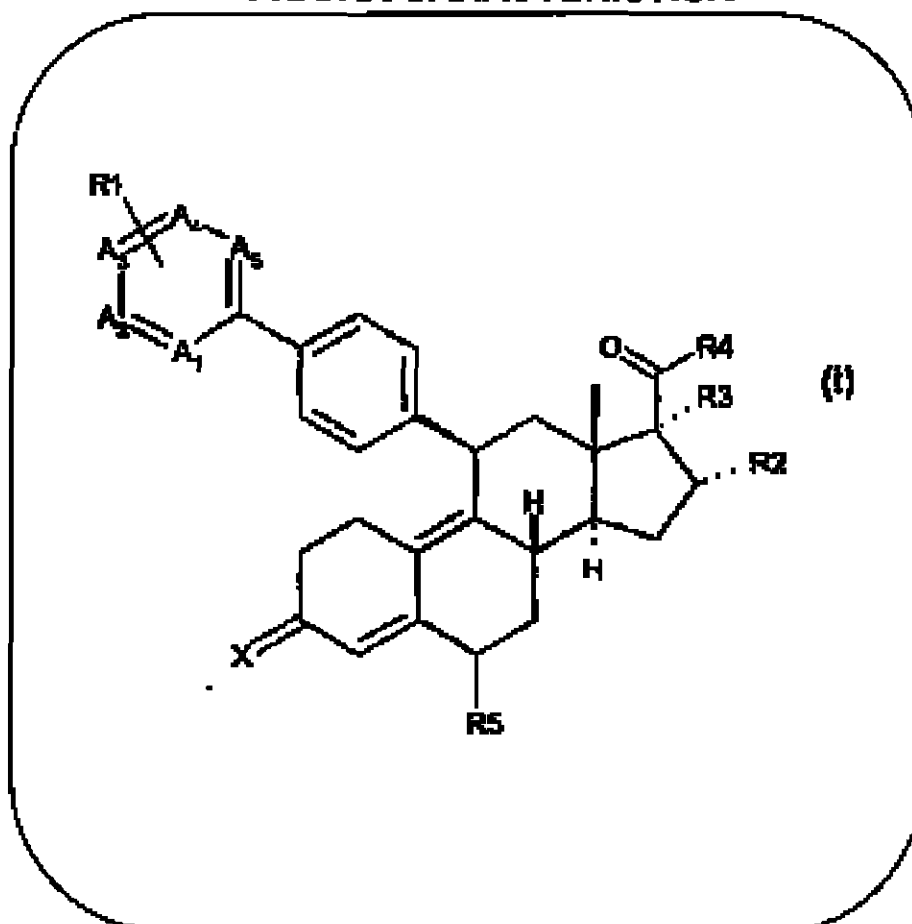
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 483.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuera el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

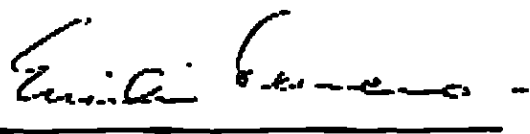
11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: EMILIO FERREROFIRMA: C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2005/092912 A1
2. ☒ Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.
3. ☒ Solicitud de inscripción de cambio del solicitante de AKZO NOBEL N.V. a N.V. ORGANON.
4. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA
FASE INTERNACIONAL**

CAVELIER

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

For patents, designs, trademarks, service marks, commercial names, ensigns.

Para patentes, modelos, dibujos, marcas de fábrica y de servicio, nombres comerciales y enseñas.

PODER

POWER OF ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)
N.V. Organon

Domiciliado (s) en Kloosterstraat 6, 5349
AB OSS, Países Bajos

por el presente conferimos poder a GERMAN
CAVELIER, GONZALO PERDOMO y ERNESTO
CAVELIER, domiciliados en Carrera 4a. No.
72-35, Bogotá, Colombia, para

y 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) represente(n) ante
cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no
jurisdicción, especialmente ante las del orden
administrativo, contencioso-administrativo y ju-
dicial, en todo lo concerniente a los siguientes
asuntos: a) Obtención de patentes de invención,
modelos y dibujos industriales; el registro de
marcas de fábrica, colectivas, defensivas y de
servicio; el depósito de nombres comerciales y
enseñas; su renovación, traspaso, cambio de
nombre o domicilio, cancelación voluntaria, y el
registro de licencias de uso de esos derechos;
b) las acciones de oposición, cancelación, nuli-
dad, medidas cautelares, concesión de licencias
y en general los procesos civiles, penales, admi-
nistrativos o contencioso-administrativos rela-
cionados con estos derechos; acciones y procesos
que promovamos o se nos promuevan; y c) para
que en todos los asuntos arriba determinados,
puedan sustituir este poder, transigir, desistir,
cancelar, recibir, renunciar, aceptar notificacio-
nes nombrar apoderados judiciales y extraju-
diciales, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Dado y firmado hoy 6 de noviembre de
1986

en Arnhem.

N.V. Organon

J. Werkman
firma
proxyholders

J.M.H. de Carpentier Wolf
signature

I (we), the undersigned
N.V. Organon

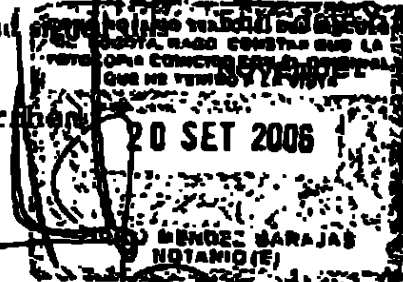
of Kloosterstraat 6, 5349 AB OSS,
the Netherlands

hereby grant to GERMAN CAVELIER, GONZA-
LO PERDOMO and ERNESTO CAVELIER, do-
micated at Carrera 4a. No. 72-35, Bogotá, Colom-
bia, Power of Attorney to

and to obtain the protection of my (our) indus-
trial property and against unfair competition,
for which purpose I (we) authorize the said
attorneys to represent us before any authorities,
or persons, with or without jurisdiction, special-
ly those administrative, administrative conten-
tious and judicial, in all matters concerning
the following: a) Obtainment of patents, models
and designs; the registration of trademarks,
collective, defensive and service marks; the de-
posit of commercial names and ensigns; its
renewal, assignment, change of name or domi-
cile, voluntary cancellation; and the registration
of licenses of use of the above rights; b) actions
of opposition, cancellation, nullity, infringement,
granting of licenses; 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, desist, cancel, receive,
renounce, accept notifications appoint attorneys-
in-fact in or out of Court, and ratify the acts
made by agents without power of attorney.

Given and signed this 6th day of November 1986

in Arnhem 20 SET 2006



MANUSCRITO ORIGINAL
FOLIO 1 DE 1
RECIBO. HECHO EN BOGOTÁ, A LOS 17 DE
NOVIEMBRE DE 1986
DEL MUNICIPIO DE JUSTICIA

LEGALIZATION

6

NOV. 1936

MINISTRY OF THE NETHERLANDS
Legalization Inter alla ex
Section 59 Code of Commerce

L. Pierre Henri Marie KEESOM,
"Director" in Trade
Marks in the Court of
Appeal in Amsterdam,
do hereby certify:



DECLARATION OFFICIAL NO. 781/86
AL CITA C. O. C.
INSTRUMENTE OFICIAL
RECEIVED ON 11-11-36 A. H. H. H. H.
DEL MINISTRO DE JUSTICIA

the signature in retro to be
of Mr. Jan WILHELM and Mr.
Jan Wilbrand Hendrik de
CARPENTIER WOLF, procurists of
"Oregon".



CONSULADO DE COLOMBIA

FECHA: 11 Nov. 1936

No. 1594

El suscrito, CONSUL DE COLOMBIA en LA HAYA-HOLANDA-

C E R T I F I C A:

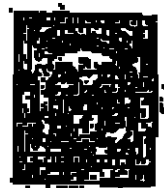
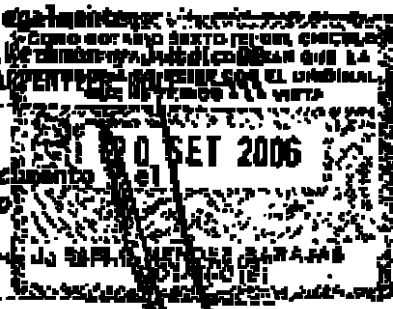
1º. Que el señor PIERRE HENRI MARIE KEESOM-----
quien autoriza el documento anterior, ejercia legalmente en la fecha
allí indicada, las funciones de OFICIAL DE AUTENTICACIONES ANTE LA CORTE
DE APELACION DE HOLANDA-----

y que la firma y sello que en el documento aparecen como suyos son
los que usa y acostumbra en sus actos oficiales.

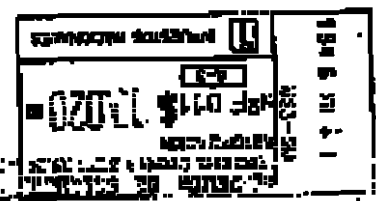
2º. Que tuvo a la vista las pruebas de que la Compañia N.V. OREGON-----

----- existe legalmente-----
que, actualmente ejerce su objeto social y que el señor J. CARPENTIER WOLF es el representante legal de la
en su carácter de representantes oficiales-----
está autorizado para representarla en este acto.
Este certificado se relaciona con la parte formal del documento el
suscrito no asume responsabilidad alguna por su contenido.

Hecho en La Haya, a los once (11) días del mes de Noviembre
ochenta y seis (1936)-----



[Handwritten signature]
SEAL OF THE CONSUL
LA HAYA



COLOMBIA - AMBASSADOR
11 OCT 1936

DECLARATION OFFICIAL NO. 781/86
AL CITA C. O. C.
INSTRUMENTE OFICIAL
RECEIVED ON 11-11-36 A. H. H. H. H.
DEL MINISTRO DE JUSTICIA

NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL COLOMBIANO Según los artículos 65 del C. de P. C. y 48 del C. de E. el poderante en una sociedad el notario debe recibir que tuvo a la vista las copias de su existencia que ejerce su objeto social, que quien exhibiere el poder es su representante y para el fin de legalización es necesario.

Como Notario de la ciudad de Medellín, he constatado que la fotocopia exhibida con el original que he tenido a la vista.

20 SET 2006

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO

COPIA OFICIAL N.º 281/86
P. C. 11 0900
REGISTRO OFICIAL
BOGOTÁ, D. C. 17 DE ABRIL DE 1986
SEN. MINISTERIO DE JUSTICIA

2 DIC. 1988
N.º DE CONSTAR 1846000

Para el caso de Pablo Cuervo
que ha aparecido al público
documento de constancia
de funciones en la

GRACIA A ROSA ROSA
Enrique Rosales Rosales
Enrique Rosales

REPUBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
DIRECCION GENERAL DE TRATADOS
Y NEGOCIACIONES
BOGOTA
1986

123121

TRADUCCION OFICIAL No. 281/86 de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor lo mismo que la presente. ----- Autenticaciones que se hallan a continuación de un Poder, escrito en Inglés y en Español, otorgado por la sociedad N. V. ORGANON, a los doctores GERMAN CAVELIER, GONZALO PERDOMO y ERNESTO CAVELIER.

Dado y firmado el día 5 de noviembre de 1986, en Arnhem.

N. V. Organon

(firmado) (firma ilegible) (firmado) (firma ilegible)

J. Werkman J.H.H. de Carpentier Wolf

Apoderados

Al dorso, dice:

LEGALIZACION

Noviembre 6 de 1986

REINO DE LOS PAISES BAJOS

Legalización entre otros ex Sección 69 Código de Comercio. Yo, Pierre Henri Marie KEESOM, "Makelaar" (comerciante) en Marcas de la Corte de Apelaciones de Amsterdam, por el presente certifico que las firmas anteriores son las del señor Jan WERKMAN y del señor Jan Hilbrand Hendrik de CARPENTIER WOLF, procuradores de N.V. Organon.

(firmado) Keesom

COMO NOTARIO DEBTO (N) DEL CANTON DE BOSTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

20 SET 2006

PAULO MENOTT 2421148 NOTARIO

En español, legalizaciones de la firma de Pierre Henri Marie Keesom, así como de la existencia legal de la sociedad N.V. Organon, y de las firmas de J. Werkman y J.H.H. de Carpentier Wolf, como sus representantes oficiales, hasta por el Ministerio de Relaciones Exteriores de la República de Colombia, bajo el Número 184600, de fecha 2 de diciembre de 1986.

281/86

TRADUCCION OFICIAL No. 281/86 de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello del traductor lo mismo que la presente. -----

8

REPUBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE HACIENDA Y CREDITO PUBLICO
IMPUESTO DE TIMBRE
VALOR DE TIMBRE
\$ 20.00
IMPUESTOS NACIONALES
1986

Adherida y debidamente anulada, estampilla del Servicio Exterior de Colombia, por un valor de Cinco pesos (\$5.00).
Pagado el Impuesto de Timbre, por máquina registradora, por un valor de Veinte pesos (\$20.00).

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA del documento en referencia.

Bogotá, Diciembre 3 de 1986.

AG/c.

Ulicia Groot

TRADUCCION UT. 281/86

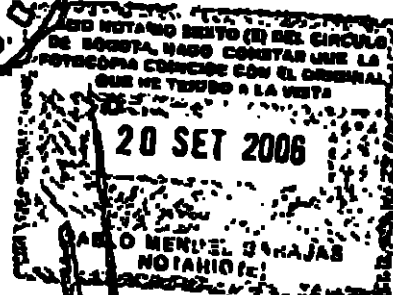
ANEXO 13 G. J. P.
INSTRUMENTO JUDICIAL
RESOLUCION No. 212, de 1986, del
DEL MINISTERIO DE JUSTICIA.

NOTARIO PUBLICO
D. O. 14808
BOGOTA D. C.
ESTRE TORRES AGUIRRE
BOGOTA D. C.

BOGOTA D. C.

BOGOTA D. C.

05 DIC 1986



DEFE DE LOCALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D. C.

MRB MOR A 11:49

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
NO SE ASUME

MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES
221719
BOGOTA D. C.

REPUBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE HACIENDA Y CREDITO PUBLICO
IMPUESTO DE TIMBRE
VALOR DE TIMBRE
\$ 20.00
IMPUESTOS NACIONALES
1986

REPUBLICA DE COLOMBIA
MINISTERIO DE HACIENDA Y CREDITO PUBLICO
IMPUESTO DE TIMBRE
VALOR DE TIMBRE
\$ 20.00
IMPUESTOS NACIONALES
1986

121115

9

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelierabogados.com
E-MAIL: cavelier@comnet.net.co

101100350
CARRERA 4 No. 71-13
BOGOTÁ D. COLOMBIA

TELEFONOS: (57) (1) 317-3611
TELEFAX: (57) (1) 317-9211 (57) (1) 310-4995

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

Poderante: N.Y. CROMON

Poder conferido el: 05-11-86

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2a-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
REPOSICION DE DOCUMENTOS Y PRESENTACION PERSONAL

Suscribe el presente documento

A. [illegible]

N. [illegible]

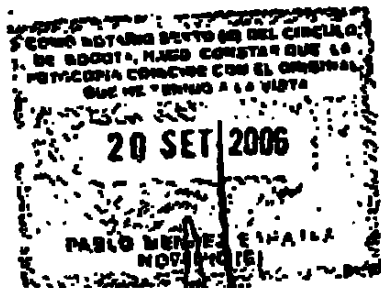
C. [illegible]

10 JUN 1996

[Handwritten signature]
[Handwritten signature]
[Handwritten signature]

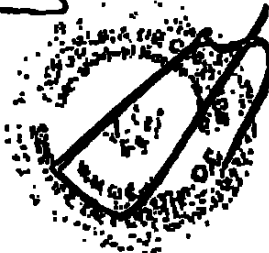
Qui. [illegible] 2877924

438019
882 = 832
31924



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
6 October 2005 (06.10.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/092912 A1

(51) International Patent Classification:
C07J 43/00, A61K 31/08, A61P 15/18

(74) Agent: KRAAK, E.; P.O. Box 20, NL-5340 BH Oss (NL)

(31) International Application Number:

PCT/EP2005/051265

(32) International Filing Date: 18 March 2005 (18.03.2005)

(33) Filing Language:

English

(34) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/556,210

25 March 2004 (25.03.2004)

US

04161241.8

25 March 2004 (25.03.2004)

EP

(71) Applicant (for all designated States except US): AKZO
NOBEL N.V. [NL/NL]; Akzo Nobel N.V., Wolperweg 76,
NL-6824 BM Arnhem (NL).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AI, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, FI,
FR, GB, GR, GU, HK, HN, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PI, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TA,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,
ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, IL, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SI, SK, TR), OAPI (BF, BI, CH, CO, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventor; and

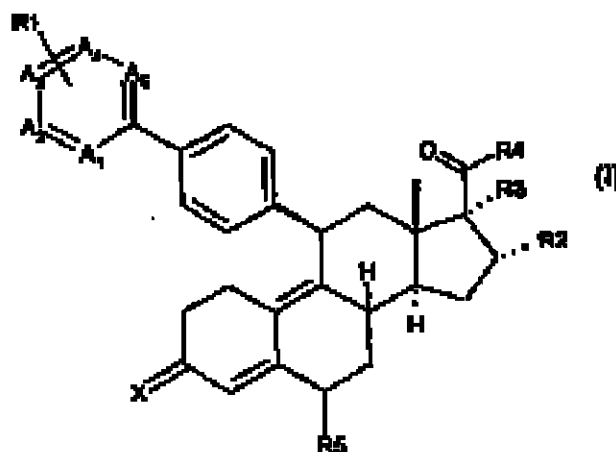
(73) Inventor/Applicants (for US only): HAMER, M.A.,
Johannes, Aghabek, Marin [NL/NL]; N.V. Organon,
P.O.Box 20, NL-5340 BH Oss (NL); REYINKEL, Jo-
hannes, Aghabek, Marin [NL/NL]; N.V. Organon, P.O.
Box 20, NL-5340 BH Oss (NL).

Published:

with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS



(57) Abstract: The subject invention provides a compound according to Formula I, wherein Formula (I) is C, NOH, NO(1-4C)alkyl, NO(1-4C)acyl; A1-A5 are C, substituted with R1, or N, provided that at least one and not more than three of A1-A5 are N; or one or two of A1, A2 and A5 are N, and the others are C, substituted with R1, and A3 and A4 together represent a fused benzene ring or a fused five- or six-membered nitrogen-containing aromatic ring, both optionally substituted with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl; R1 is H, halogen, (1-4C)alkyl, (1-4C)alkoxy; R2 is H, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkenyl, both optionally substituted with an (6-10)aryl group, which is optionally substituted with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl; and R3 is H or (1-4C)alkyl, optionally substituted with one or more halogen atoms; and R4 is cyclopropyl or cyclobutyl, both optionally substituted

with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl; or R2 together with R3 forms a 5-, 6- or 7-membered carbocyclic ring; and R4 is cyclopentyl or cyclohexyl, both optionally substituted with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl; or R3 is H or (1-4C)alkyl; and R4 together with R3 forms a 5-, 6- or 7-membered saturated or unsaturated carbocyclic ring; R5 is H or (1-4C)alkyl; or a pharmaceutically acceptable salt and/or hydrate form and/or prodrug thereof.

WO 2005/092912 A1

PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS

FIELD OF THE INVENTION

- 5 The present invention relates to the field of contraception, hormone replacement therapy (HRT) and therapy of gynaecological disorders, as well as adjuvant therapy in cancer and other diseases.

- 10 The subject invention provides novel progesterone receptor modulating steroids which have both agonistic and antagonistic modulating activities towards the progesterone receptor, processes for their preparation, and their use in therapy.

BACKGROUND OF THE INVENTION

- 15 Intracellular receptors are a class of structurally related proteins involved in the regulation of gene transcription. Steroid receptors are a subset of these receptors, including the progesterone receptor (PR), androgen receptor (AR), estrogen receptor (ER), glucocorticoid receptor (GR) and mineralocorticoid receptor (MR). Regulation of a gene requires the intracellular receptor and a corresponding ligand which has the ability to
20 selectively bind to the receptor in a way that affects gene transcription.

- Progesterone receptor modulators (progestagens and antiprogestagens) are known to play an important role in the health of women. The natural ligand for PR is the steroid hormone progesterone, but synthetic compounds have been made which may also serve as ligands (see
25 e.g. Jones et al U.S. Patent No. 5,688,810).

- Progestagens are currently widely used for hormonal contraception and in HRT. Other important clinical applications of progestagens are treatment of gynaecological disorders (e.g. endometriosis, dysmenorrhea, dysfunctional uterine bleeding, severe premenstrual
30 syndrome), breast cancer, hot flashes and mood disorders, and luteal support during IVF. In addition, they are applied in combination with other hormones and/or other therapies including, without limitation, chemotherapeutic agents such as cytotoxic and cytostatic agents, immunological modifiers such as interferons and interleukins, growth hormones or other cytokines, hormone therapies, surgery and radiation therapy.

The current steroidal progestagens have been proven to be quite safe and are well tolerated. Sometimes, however, side effects (e.g. breast tenderness, headaches, depression, and weight gain) have been reported that are attributed to these steroidal progestagens, either alone or in combination with estrogenic compounds. In addition, steroidal ligands for one receptor often show cross-reactivity with other steroidal receptors. Many progestagens also bind e.g. to the androgen receptor, whereas many antiprogestagens have affinity for the glucocorticoid receptor.

Antiprogestagens in combination with progestagens are also useful in contraceptive and hormone replacement regimens as described e.g. in WO 99/25360 and WO 97/49407. It would therefore be useful to find compounds which have both progestagenic and antiprogestagenic properties within one molecule.

WO 99/45022 describes 20-keto-11 β -arylsteroids which have either antagonistic or agonistic activity towards the progesterone receptor. Of the many compounds disclosed in WO 99/45022, three or four compounds have both progesterone antagonist and agonist activity. None of these compounds has a substituent in position 16; in position 17 α , they have an acetoxy, acetyloxymethyl or methoxymethyl substituent.

The compounds described in EP 349481 contain a 4-[(3-pyridyl)phenyl] substituent in position 11 β and have no substituent in position 16; none of these compounds possesses a cyclopropylcarbonyl or cyclopropenylcarbonyl substituent in position 17, nor a spirocycloalkanone or spirocycloalkenone substituent in position 17. The compounds of EP 349481 have antiprogestagenic properties only.

The subject invention now surprisingly discloses that novel steroid compounds with an (11 β)-[4-(aza-aryl)phenyl] substituent in combination with a variety of substituents in positions 16 and 17 show a mixed profile of PR agonist and PR antagonist activity (hereinafter referred to as mixed P/AP profile) within one compound. These compounds are particularly useful for contraception, HRT and the treatment of gynaecological disorders.

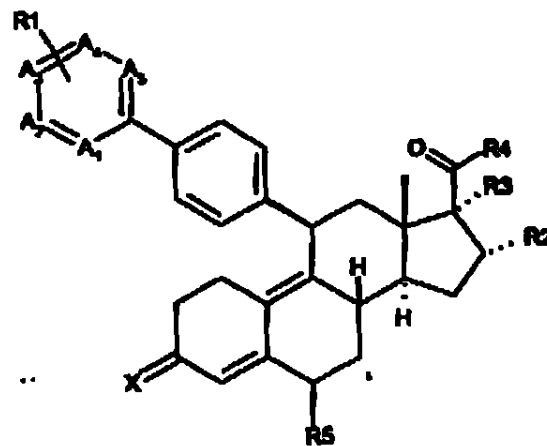
3

Cook et al. (Life Sciences 52 (1993), 155-162) describes the possibility that a steroid which has an anti-progestagenic profile with an acetyloxy substituent at the 17 α position can be turned into a compound with a mixed profile by deleting this substituent, while introduction of a substituent in the 16 α position turns the compound into a full agonist. Surprisingly, this is not the case for the novel compounds disclosed in the subject invention, which uniformly have mixed profiles with various combinations (including hydrogen) of 16 α - and 17 α -substituents.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

1.0

The subject invention provides a compound of structural Formula I



Formula I

wherein

X is O, NOH, NO(1-4C)alkyl, NO(1-4C)acyl;

15 A1-A5 are C, substituted with R1, or N, provided that at least one and not more than three of A1-A5 are N; or

one or two of A1, A2 and A5 are N, and the others are C, substituted with R1, and A3 and A4 together represent a fused benzo ring or a fused five- or six-membered nitrogen-containing aromatic ring, both optionally substituted with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl;

20

each R1 is independently selected from H, halogen, (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy;

R2 is H, (1-4C)alkyl or (1-6C)alkenyl, both optionally substituted with an (6-10C)aryl group, which is optionally substituted with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl; and

R3 is H or (1-4C)alkyl, optionally substituted with one or more halogen atoms; and
R4 is cyclopropyl or cyclopropenyl, both optionally substituted with one or more halogen
and/or (1-4C)alkyl; or

R2 together with R3 forms a 3-, 4-, 5- or 6-membered carbocyclic ring; and

- 5 R4 is cyclopropyl or cyclopropenyl, both optionally substituted with one or more halogen
and/or (1-4C)alkyl; or

R2 is H or (1-4C)alkyl; and

R3 together with R4 forms a 5-, 6- or 7-membered saturated or unsaturated carbocyclic ring

R5 is H or (1-4C)alkyl;

- 10 or a pharmaceutically acceptable salt and/or hydrate form and/or prodrug thereof.

In one embodiment, A1-A5 are C, substituted with R1, or N, provided that at least one and
not more than three of A1-A5 are N.

- 15 In another embodiment, one or two of A1, A2 and A5 are N, and the others are C,
substituted with R1, and A3 and A4 together represent a fused benzo ring or a fused
nitrogen-containing ring, both optionally substituted with halogen and/or (1-4C)alkyl.

- 20 In one embodiment, R2 is H, (1-4C)alkyl or (1-6C)alkenyl, both optionally substituted with
an (6-10C)aryl group, which is optionally substituted with one or more halogen and/or (1-
4C)alkyl; and R3 is H or (1-4C)alkyl, optionally substituted with one or more halogen; and
R4 is cyclopropyl or cyclopropenyl, both optionally substituted with one or more halogen
and/or (1-4C)alkyl.

- 25 In another embodiment, R2 together with R3 forms a 3-, 4-, 5- or 6-membered carbocyclic
ring; and R4 is cyclopropyl or cyclopropenyl, both optionally substituted with one or more
halogen and/or (1-4C)alkyl.

- 30 In yet another embodiment, R2 is H or (1-4C)alkyl; and R3 together with R4 forms a 5-, 6-
or 7-membered saturated or unsaturated carbocyclic ring.

In a specific embodiment, X is O.

5

In another specific embodiment, R4 is cyclopropyl.

In yet another specific embodiment, A1, A3, A4 and A5 are C, substituted with R1, and A2 is N.

5

In one embodiment R2 is H, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkenyl.

In a specific embodiment, X is O, A1, A3, A4 and A5 are C, substituted with R1, and A2 is N; R2 is H, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkenyl; and R3 is H or (1-4C)alkyl, optionally substituted

10

with one or more halogen; and R4 is cyclopropyl; or

R2 together with R3 forms a 3-, 4-, 5- or 6-membered carbocyclic ring; and

R4 is cyclopropyl.

In a particular embodiment, X is O, A1, A3, A4 and A5 are C; A2 is N; R1 is H; R2 is

15

methyl; R3 is H; R4 is cyclopropyl; and R5 is H.

In another particular embodiment, X is O, A1, A3, A4 and A5 are C; A2 is N; R1 is H; R2 is ethenyl; R3 is H; R4 is cyclopropyl; and R5 is H.

20

The compounds of the subject invention are envisaged for use in therapy.

The subject invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound of the subject invention and a pharmaceutically acceptable carrier. In one embodiment, a

pharmaceutical composition is envisaged for contraception. In another embodiment, a

25

pharmaceutical composition is envisaged for hormone replacement therapy. In yet another embodiment, a pharmaceutical composition is envisaged for the treatment of a gynaecological disorder.

The subject invention further involves a use of a compound of the subject invention for the

30

manufacture of a medicament. In one embodiment, a use of a compound of the subject invention is for the manufacture of a contraceptive. In another embodiment, a use of a

compound of the subject invention is for the manufacture of a medicament for hormone replacement therapy or for the treatment of a gynaecological disorder.

5 The subject invention further provides a method of contraception comprising administering a pharmaceutically effective amount of a compound of the subject invention to a subject in need thereof.

10 The subject invention further provides a method of treating a gynaecological disorder comprising administering a pharmaceutically effective amount of a compound of the subject invention to a subject in need thereof.

15 Compounds of Formula I wherein X is NOH, NO(alkyl) or NO(acyl) were prepared from compounds of Formula I wherein X is O by treatment with H_2NOH , $H_2NO(alkyl)$ or $H_2NO(acyl)$ or salts of these amines.

20 As depicted in Scheme 1 compounds of Formula I wherein X is O (Formula I in Scheme 1) were prepared from compounds of Formula II. In this scheme Pg was a suitable protecting group of the carbonyl function at position 3 of the steroids. Several protecting groups known in the art are described in "Protective Groups In Organic Synthesis" by Greene T.W. and Wuts P.G.M. (John Wiley & Sons, New York). Suitable types of protective groups are ketals; in particular, cyclic ketals such as 1,3-dioxolanes are suited. The carbonyl group at position 17 of the steroid was used as such in this reaction sequence, or was masked in the form of a synthetic equivalent such as an hydroxymethyl group (which at a later moment in the synthesis was oxidized back to a carbonyl). Another option is protection of the carbonyl by a protecting group such as ketal.

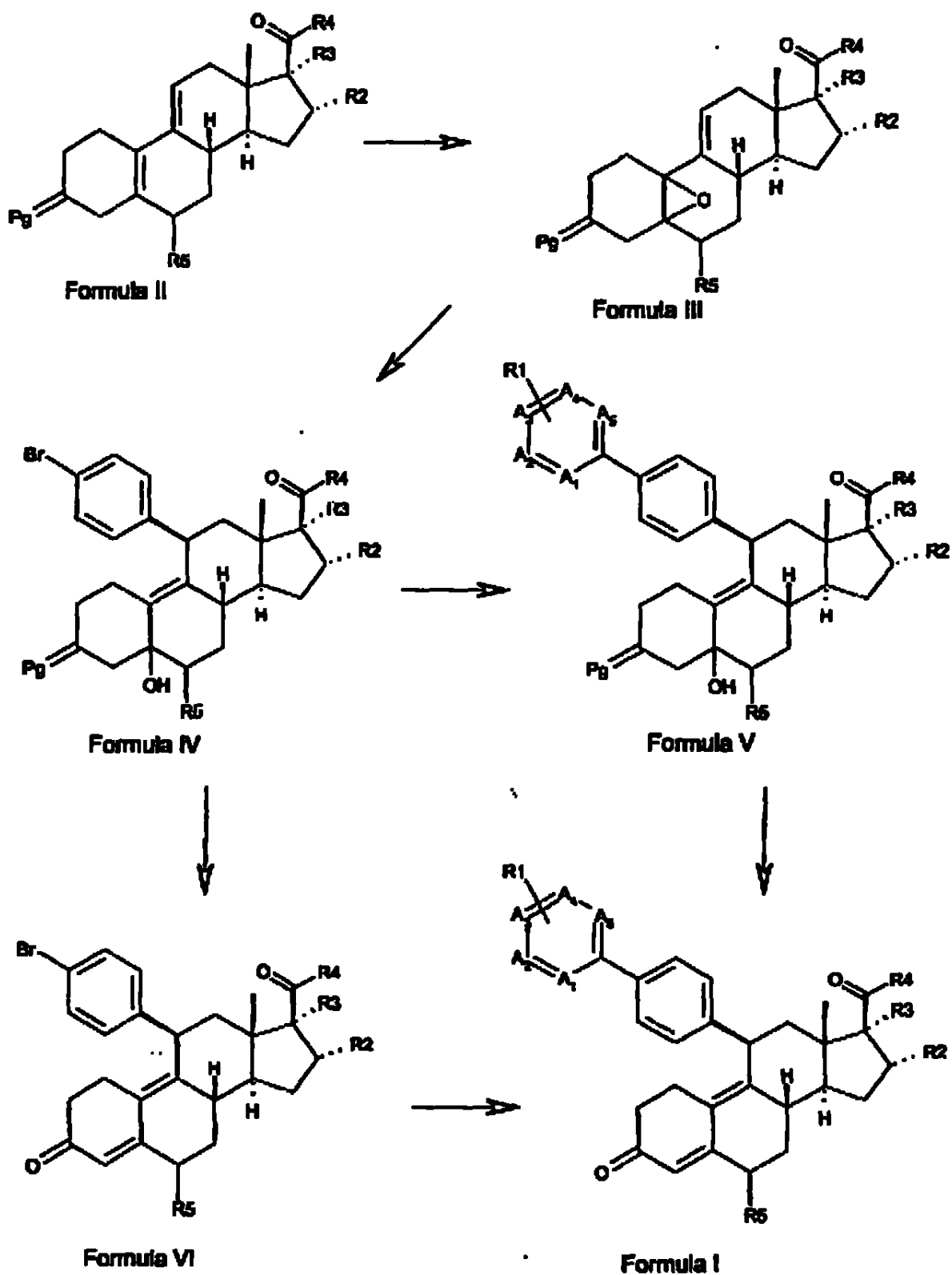
30 Compounds of Formula II were oxidized to an epoxide of Formula III using various methods known in the art such as treatment with hydrogen peroxide in the presence of trifluoroacetophenone. Treatment of such an epoxide with (4-bromophenyl)magnesium bromide in the presence of a suitable Cu(I) salt such as copper(I) chloride yielded compounds of Formula IV. Compounds of Formula IV were transferred into compounds of Formula V using palladium-mediated cross-coupling reactions such as the Suzuki, Stille or

5 Negishi reactions. Removal of the protecting group of compounds of Formula V using methods known in the art such as, in the case of ketals, aqueous acid afforded compounds of Formula I. Such methods of deprotection can be applied to compounds of Formula IV to give compounds of Formula VI. The latter compounds can be transferred into compounds of Formula I using palladium-mediated cross-coupling reactions.

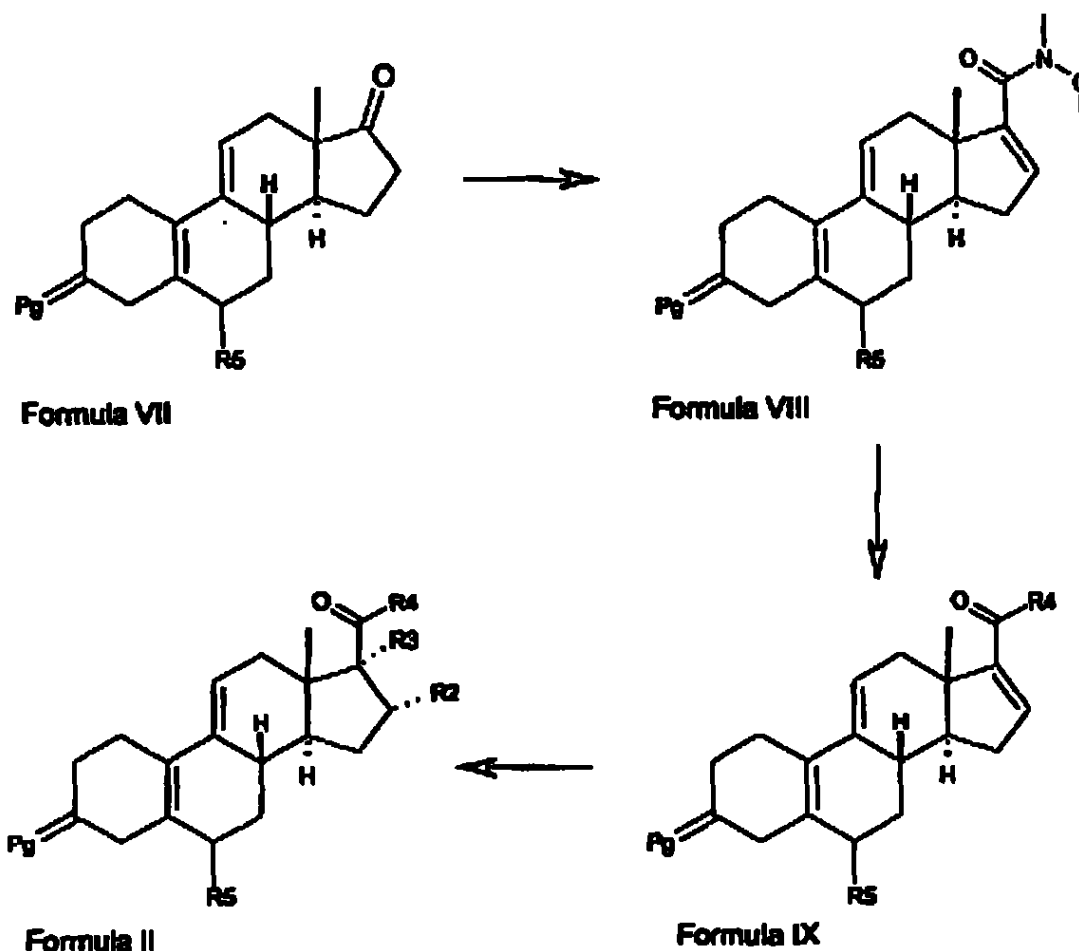
10 Compounds of Formula II in which R₄ is cyclopropyl or cyclopropenyl were prepared from compounds of Formula VII as depicted in Scheme 2. Compounds of Formula VII are described in the literature (e.g. van den Heuvel, M.J. and Groen, M.B. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 112, 107 (1993), EP289073, EP277676, DE3617883, EP549041, EP 582338). Compounds of Formula VII were transformed into enol triflates using a base and triflating reagent. An example of a suitable combination of reagents is lithium hexamethyldisilazane as base followed by addition of N-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonyl)imide as triflating agent. The resulting enol triflates were transferred into compounds of Formula VIII using a 15 palladium-mediated carbonylation in the presence of N,O-dimethylhydroxylamine. Treatment of compounds of Formula VIII with cyclopropyl-Grignard, cyclopropyllithiate, cyclopropenyl-Grignard, or cyclopropenyllithiate yields compounds of Formula IX. Treatment of the latter compounds with an R₂-lithiate or R₂-Grignard compound in the presence of a suitable Cu(I) salt followed by quenching with water yields compounds of 20 Formula II wherein R₃ is H; alternatively, quenching with an alkylating reagent such as methyl iodide or the like yields compounds of Formula II wherein R₃ is alkyl.

25 Compounds of Formula II where R₃ together with R₄ forms a 5-membered carbocyclic ring can be prepared using the method described in US Patent No. 5,084,450. In general, compounds of Formula II where R₃ together with R₄ forms a 5-, 6- or 7-membered carbocyclic ring can be prepared from compounds of Formula VII using the method described by Mash, E.A. et al. in *J. Org. Chem.* 55, 2045 (1990). In this publication the method was applied to transform a ketone into a 6-membered spiro compound. This method can be extended to 5- or 7-membered spiro compounds by using 4-iodobutyl *tert*- 30 butyldimethylsilyl ether or 6-iodohexyl *tert*-butyldimethylsilyl ether instead of the 5-iodopentyl *tert*-butyldimethylsilyl ether applied in the publication to prepare a 6-membered spiro compound.

8



Scheme 1



Schema 2

A compound according to the invention is a compound as defined above in Formula I, a salt thereof, a hydrate thereof and/or a prodrug thereof.

5

In those cases that a compound of the invention contains a nitrogen atom of suitable basicity, the compound may be used as a free base or as a pharmaceutically acceptable salt.

10

The term pharmaceutically acceptable salt represents those salts which are, within the scope of medical judgement, suitable for use in contact with the tissues of humans and/or animals without undue toxicity, irritation, allergic response and the like, and are commensurate with a reasonable benefit/risk ratio. Pharmaceutically acceptable salts are well known in the art.

1.0

They may be obtained during the final isolation and purification of the compounds of the invention, or separately by reacting the free basic function with a suitable mineral acid such as hydrochloric acid, phosphoric acid, or sulfuric acid, or with an organic acid such as for example ascorbic acid, citric acid, tartaric acid, lactic acid, maleic acid, malonic acid, fumaric acid, glycolic acid, succinic acid, propionic acid, acetic acid, methanesulfonic acid, and the like.

Prodrugs represent compounds which are rapidly transformed in vivo to the parent compound of the above formula, for example by hydrolysis in the stomach and/or in the blood, metabolism in the liver or other processes known to those skilled in the art. For instance, those skilled in the art will recognize that compounds of Formula I where X is H₂ can be expected to be metabolized to the analogous compounds where X is O, which show activity in vitro even if the prodrug where X is H₂ does not.

The terms used in the definition of the compounds of the invention according to formula I have the following meaning:

- (1-4C)alkyl is a branched or unbranched alkyl group having 1-4 carbon atoms, for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl or tert-butyl;
- (1-4C)alkoxy means (1-4C)alkyloxy, wherein (1-4C)alkyl has the meaning as defined above;
- (1-6C)alkenyl is a branched or unbranched alkenyl group having 1-6 carbon atoms, such as ethenyl, 1-methyl-ethenyl, 2-propenyl, 2-butenyl and the like;
- (6-10)aryl is a carbocyclic aromatic group having 6-10 carbon atoms, such as phenyl, 1-naphthyl or 2-naphthyl;
- (1-4C)acyl is an alkylcarbonyl group having 1-4 carbon atoms, such as formyl, acetyl or propionyl;
- aza-aryl means a monocyclic or bicyclic aromatic ring system, in which at least one of the rings contains at least one nitrogen ring atom. Examples include, but are not limited to, pyridyl, pyrimidinyl, quinolinyl, naphthyridyl and the like;
- carbocyclic, when mentioned in the context of a ring, means that all the atoms constituting the ring are carbon atoms;

11

- spirocycloalkane is a substituent consisting of an alkanediyl group of which the two terminal atoms are attached to the same (carbon) atom, thus forming a spiro ring system;
- spirocycloalkene is a substituent consisting of an alkenediyl group of which the two terminal atoms are attached to the same (carbon) atom, thus forming a spiro ring system;
- 5 - the prefixes (1-4C), (2-4C) etc. have the usual meaning to restrict the meaning of the indicated group to those with 1 through 4, 2 through 4 etc. carbon atoms;
- halogen refers to fluorine, chlorine, bromine and iodine;
- spirocycloalkanone is a spirocycloalkane ring where one of the carbon atoms is forming a carbonyl group;
- 10 - spirocycloalkenone is a spirocycloalkene ring where one of the carbon atoms is forming a carbonyl group.

The progestagen receptor affinity and efficacy of the compounds according to the invention make them suitable for use in control of fertility and reproduction, e.g. in female
 1.5 contraception, and further for female IRT, the treatment of gynaecological disorders, as components of male contraception and in diagnostic methods focussed on the amount and/or location of progesterone receptors in various tissues. For the latter purpose it can be preferred to make isotopically labelled variants of the compounds according to the invention.

- 20 The compounds of the invention may further be useful for the treatment of endometriosis, menorrhagia, menometrorrhagia, dysmenorrhoea, acne, fibroids, osteoporosis as well as other bone disorders, bone fraction repair, sarcopenia, frailty, skin ageing, female sexual dysfunction, postmenopausal symptoms, atherosclerosis, aplastic anaemia, lipodystrophy, side effects of chemotherapy, tumours (located in e.g. breast, ovary or uterus) and others.

25

The compounds of the invention may be administered in conjunction with estrogens, androgens, progestagens, antiprogestagens, and other suitable compounds such as folic acid, vitamins, minerals etc.

- 30 Methods to determine receptor binding as well as *in vitro* and *in vivo* assays to determine biological activity of the compounds are well known. In general, expressed receptor (or a

functional part thereof) is treated with a compound of the invention and binding or stimulation or inhibition of a functional response is measured.

To measure a functional response, isolated DNA encoding the progesterone receptor gene, preferably the human receptor, is expressed in suitable host cells. Such a cell might be the Chinese Hamster Ovary (CHO) cell, but other cells are also suitable. Preferably the cells are of mammalian origin. Methods to construct recombinant progesterone receptor-expressing cell lines are well known in the art (Sambrook et al., Molecular Cloning: a Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, latest edition).

Expression of receptor is attained by expression of the DNA encoding the desired protein.

Techniques for site-directed mutagenesis, ligation of additional sequences, PCR, and construction of suitable expression systems are all, by now, well known in the art. Portions or all of the DNA encoding the desired protein can be constructed synthetically using standard solid phase techniques, preferably to include restriction sites for ease of ligation. Suitable control elements for transcription and translation of the included coding sequence can be provided through the DNA coding sequences. As is well known, expression systems are now available which are compatible with a wide variety of hosts, including prokaryotic hosts such as bacteria and eukaryotic hosts such as yeast, plant cells, insect cells, mammalian cells, avian cells and the like.

Cells expressing the receptor are then contacted with a compound of the invention to observe binding, or stimulation or inhibition of a functional response.

Alternatively, isolated cytosol containing the expressed receptor may be used to measure binding of a compound of the invention.

25

For measurement of binding, radioactive or fluorescence-labelled compounds may be used. As reference compound, the native hormone, or other compounds binding to the receptor, can be used. As an alternative, competition binding assays can be performed as well.

Another assay involves screening for progesterone receptor mixed agonist/antagonist compounds of the invention by determining regulation of receptor-mediated natural target gene mRNA, i.e. genes regulated by the receptor through binding of the receptor in the promoter region of the gene. The levels of target gene mRNA will be reduced or increased,

30

depending on the inhibitory or stimulating effect of a compound of the invention upon binding to the receptor.

In addition to direct measurement of mRNA levels in the exposed cells, cells can be used which in addition to transfection with receptor encoding DNA have also been transfected with a second DNA encoding a reporter gene, the expression of which responds to binding of the receptor towards responsive elements in the promoter of the particular reporter gene. Such responsive elements might be classical hormone-responsive elements, well known in the art and described e.g. in Bcato, M, Chalepalcia, G, Schauer, M, Shter, EP J. Steroid Biochem. 5 (1989)737-47 or might be constructed in such a way that they are connected to novel responsive elements. In general, reporter gene expression might be controlled by any response element reacting to progesterone receptor binding. Suitable reporter genes are e.g. LacZ, alkaline phosphatase, firefly luciferase and green fluorescence protein.

For selecting compounds of the subject invention with a mixed modulating effect on the progesterone receptor, testing in the agonistic mode must result in an intrinsic activity of between about 15% and about 85% of the maximal activity when (16 α)-16-ethyl-21-hydroxy-19-norpregn-4-ene-3,20-dione is used as a reference. Moreover, this maximal agonistic activity should be reached at a concentration of 10^{-8} or less, and preferably at a concentration of 10^{-9} or less.

In the antagonistic mode, testing must result in an intrinsic activity of between about 85% and about 15% of the maximal activity when (6 β ,11 β ,17 β)-11-[4-(dimethylamino)phenyl]-4',5'-dihydro-6-methylspiro[estra-4,9-diene-17,2'(3'H)-furan]-3-one is used as a reference.

25

An additional criterion is the IC₅₀ value, which must be $< 10^{-6}$ M, preferably $< 10^{-8}$ M. It will be understood by those skilled in the art that for the present invention compounds with a mixed P/AP profile are understood to have a profile ranging from a combination of minimal intrinsic agonistic activity of about 15% and maximal intrinsic antagonistic activity of about 85% to a combination of maximal intrinsic agonistic activity of about 85% and minimal intrinsic antagonistic activity of about 15%. Those skilled in the art will also

30

recognize that, due to the biological variation in the assay, it is not always necessarily the case that the intrinsic agonistic activity and the intrinsic antagonistic activity add up to exactly 100%.

- 5 The skilled artisan will further recognize that desirable EC_{50} and IC_{50} values are dependent on the compound of the invention which is being tested. For example, a compound with an EC_{50} which is less than 10^{-6} M is, generally, considered a candidate for drug selection. Preferably this value is lower than 10^{-8} M. However, a compound which has a higher EC_{50} and/or IC_{50} , but has a suitable selectivity (or a combination of agonistic and antagonistic
10 selectivity) for the particular receptor, may still be a candidate for drug selection.

- Basically any transactivation assay in mammalian cells (cell line or primary culture) that can yield information about the possible receptor activation can be used for the purpose of selecting potent and suitable ligands. The added value of using several cell systems, with cells
15 which originate from different organs, will be that information on the potential tissue specificity of the ligands is obtained. Without limitation, examples of cells frequently used to this end are, besides CHO cells, e.g. T47D cells, MCF7 cells, BCC-1 cells, HeLa cells, primary cultures of endometrial cells, and pituitary cells.

- 20 Suitable routes of administration for the compounds of the subject invention (also called active ingredient) are oral, rectal, nasal, topical (including transdermal, buccal and sublingual), vaginal or parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous and intradermal) administration or administration via an implant. In a specific embodiment, the compounds can be administered orally. The exact dose and regimen of administration of the
25 active ingredient, or a pharmaceutical composition thereof, will necessarily be dependent upon the therapeutic effect to be achieved (e.g. contraception, HRT, endometriosis) and may vary with the particular compound, the route of administration, and the age and condition of the individual subject to whom the medicament is to be administered.

- 30 In general, parenteral administration requires lower dosages than other methods of administration which are more dependent upon adsorption. However, a dosage for humans is likely to contain 0.0001-25 mg per kg body weight. The desired dose may be presented as

one dose or as multiple sub-doses administered at appropriate intervals throughout the day, or, in case of female recipients, as doses to be administered at appropriate (daily) intervals throughout the menstrual cycle.

- 5 The present invention thus also relates to pharmaceutical compositions comprising a compound according to Formula I in admixture with pharmaceutically acceptable auxiliaries, and optionally other therapeutic agents. The auxiliaries must be "acceptable" in the sense of being compatible with the other ingredients of the composition and not deleterious to the recipients thereof.

10

Pharmaceutical compositions include those suitable for oral, rectal, nasal, topical (including transdermal, buccal and sublingual), vaginal or parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intravenous and intradermal) administration or administration via an implant.

- The compositions may be prepared by methods known in the art of pharmacy, for example, using methods such as those described in Gennaro *et al.*, Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing company, 1990, see especially Part 8: *Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture*).

- Such methods include the step of bringing in association the active ingredient with any auxiliary agent. The auxiliary agent(s), also named accessory ingredient(s), include those conventional in the art (Gennaro, *supra*), such as carriers, fillers, binders, diluents, disintegrants, lubricants, colorants, flavouring agents, anti-oxidants, and wetting agents.

- Pharmaceutical compositions suitable for oral administration may be presented as discrete dosage units such as pills, tablets, dragées or capsules, or as a powder or granules, or as a solution or suspension. The active ingredient may also be presented as a bolus or paste. The compositions can further be processed into a suppository or enema for rectal administration.

- The invention further includes a pharmaceutical composition, as hereinbefore described, in combination with packaging material, including instructions for the use of the composition for the use as hereinbefore described.

For parenteral administration, suitable compositions include aqueous and non-aqueous sterile injection. The compositions may be presented in unit-dose or multi-dose containers, for example sealed vials and ampoules, and may be stored in a freeze-dried (lyophilized) condition requiring only the addition of sterile liquid carrier, for example water, prior to use.

- 5 Compositions or formulations suitable for administration by nasal inhalation include fine dusts or mists which may be generated by means of metered dose pressurized aerosols, nebulizers or insufflators.

- 10 The compounds of the invention can also be administered in the form of devices consisting of a core of active material, encased by a release rate-regulating membrane. Such implants are to be applied subcutaneously or locally, and will release the active ingredient at an approximately constant rate over relatively large periods of time, for instance from weeks to years. Methods for the preparation of implantable pharmaceutical devices as such are known in the art, for example as described in EP 303,306.

15

The compounds of the invention can also be administered in the form of a vaginal ring such as described for example in EP 876815.

- 20 The compounds of the invention can be produced by various methods known in the art of organic chemistry in general. More specifically the routes of synthesis as illustrated in the previous and following schemes and examples can be used. In the schemes and examples the following abbreviations are used:

- THF : tetrahydrofuran
DMF : N,N-dimethylformamide
25 NaHCO₃ : sodium hydrogencarbonate
NH₄Cl : ammonium chloride
Na₂S₂O₃ : sodium thiosulfate
SiO₂ : silicon dioxide (silica gel)
Na₂SO₄ : sodium sulfate
30 MgSO₄ : magnesium sulfate
LCMS : liquid chromatography / mass spectrometry
HPLC : high performance liquid chromatography

17

NMR : nuclear magnetic resonance

M : molar

The present invention is further described in the following examples which are not in any way intended to limit the scope of the invention as claimed.

EXAMPLES

Example 1

10 Preparation of (11 β ,16 α ,17 β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methyl-11-[4-(3-pyridinyl)-phenyl]estra-4,9-dien-3-one

a. 17-[[[(Trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]estra-5(10),9(11),16-trien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal

15 Lithium hexamethyldisilazane (1M in THF, 478 mL, 478 mmol) was added to THF (1 L) and cooled to -40 °C under a nitrogen atmosphere. A solution of estra-5(10),9(11)-diene-3,17-dione cyclic 3-(1,2-ethanediyl acetal) (50 g, 159 mmol) in dry THF (500 mL) was added dropwise while the reaction temperature slowly raised until -15 °C. After stirring 30 minutes at -15 °C, N-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) (62.5 g, 175 mmol) was added
20 batchwise and the reaction mixture was stirred for 3 hours at 0 °C. A saturated aqueous NaHCO₃ solution was added dropwise (exothermic) followed by water. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to dryness. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, heptane/ethyl acetate,
25 4/1) to give 17-[[[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]estra-5(10),9(11),16-trien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (90.1 g, 159 mmol, 100% yield, still containing some solvent). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.91 (s, 3H), 1.20-2.55 (m, 16H), 3.98 (s, 4H), 5.52 (m, 1H), 5.59 (m, 1H).

b. N-methoxy-N-methyl-3,3-[1,2-ethanedithiolate(oxy)]estra-5(10),9(11),16-triene-17-carboxamide

Triethylamine (221 mL, 1.59 mol), triphenylphosphine (6.67 g, 25 mmol) and N,O-dimethylhydroxylamine.HCl (82.2 g, 849 mmol) were added to a solution of 17-

- 5 [[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]estra-5(10),9(11),16-trien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (70.9 g, 159 mmol) in DMF (1.5 L). Carbon monoxide was passed through the solution for 10 minutes, then palladium(II)acetate (2.86 g, 12.7 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at 60 °C under a CO atmosphere. The reaction mixture was poured into a saturated aqueous NH_4Cl solution and extracted three times with ethyl acetate.
- 10 The combined organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness. The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , heptane/ethyl acetate, 2/1) to give N-methoxy-N-methyl-3,3-[1,2-ethanedithiolate(oxy)]estra-5(10),9(11),16-triene-17-carboxamide (59.7 g, 139 mmol, 87% yield, still containing some solvent). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.97 (s, 3H), 1.25-2.58 (m, 16H), 3.25 (s, 3H), 3.62 (s, 3H),
- 15 3.99 (s, 4H), 5.58 (m, 1H), 6.41 (m, 1H).

c. 17-(Cyclopropylcarbonyl)estra-5(10),9(11),16-trien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal

A solution of cyclopropyl bromide (22.3 mL, 278 mmol) in diethyl ether (20 mL) was slowly added to a cooled suspension (0 °C) of crushed lithium (5.8 g, 834 mmol) in ether (380 mL)

- 20 (exothermic) under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred for 90 minutes while the temperature rose to room temperature. The solution of this lithium was slowly added to a cooled solution (0 °C) of N-methoxy-N-methyl-3,3-[1,2-ethanedithiolate(oxy)]estra-5(10),9(11),16-triene-17-carboxamide (59.7 g, 139 mmol) in THF (260 mL). After stirring this mixture for 2 hours at 0 °C, a saturated aqueous NH_4Cl solution was added dropwise
- 25 (exothermic) followed by water. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness. The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , heptane/ethyl acetate, 4/1) to give 17-(cyclopropylcarbonyl)estra-5(10),9(11),16-trien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (33.9 g, 93 mmol, 67% yield). ^1H
- 30 NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.82-2.67 (m, 24H), 3.99 (s, 4H), 5.59 (m, 1H), 6.88 (m, 1H).

d. (16 α ,17 β)-17-(Cyclopropylcarbonyl)-16-methylestra-5(10),9(11)-dien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal

Methylmagnesium chloride (3M in THF, 92.6 mL, 278 mmol) was added to a stirred and cooled solution (0 °C) of copper(II)acetate (1.7 g, 9.3 mmol) in THF (1 L) under a nitrogen atmosphere. A solution of 17-(cyclopropylcarbonyl)estra-5(10),9(11),16-trien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (33.9 g, 93 mmol) and trimethylsilyl chloride (58.5 mL, 463 mmol) in THF (500 mL) was added dropwise while the temperature was kept at 0 °C. After 1 hour another equivalent of methylmagnesium chloride was added dropwise and stirring was continued for 30 minutes at 0 °C. A saturated aqueous NH₄Cl solution was added dropwise followed by water. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to dryness to give (16 α ,17 β)-17-(cyclopropylcarbonyl)-16-methylestra-5(10),9(11)-dien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (32.9 g, 86 mmol, 93% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.61 (s, 3H), 0.80-2.79 (m, 26H), 3.99 (s, 4H), 5.55 (m, 1H).

e. (5 α ,10 α ,16 α ,17 β)-17-(Cyclopropylcarbonyl)-5,10-epoxy-16-methylestr-9(11)-en-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal

To a stirred solution of (16 α ,17 β)-17-(cyclopropylcarbonyl)-16-methylestra-5(10),9(11)-dien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (32.9 g, 86 mmol) in dichloromethane (500 mL), pyridine (2.1 mL, 26.7 mmol), trifluoroacetophenone (12.1 mL, 86.1 mmol) and hydrogen peroxide (30% in water, 96.1 mL) were added. The resulting two-phase system was vigorously stirred at ambient temperature for 2 days. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted twice with dichloromethane. The combined organic layers were washed twice with a saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution, washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to dryness. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, heptane/ethyl acetate, 5/1) to give (5 α ,10 α ,16 α ,17 β)-17-(cyclopropylcarbonyl)-5,10-epoxy-16-methylestr-9(11)-en-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (27.9 g, 70.1 mmol, 81% yield, 16% β -epoxide present). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.61 (s, 3H), 0.81-2.78 (m, 26H), 3.87-3.96 (m, 4H), 6.02 (m, 1H).

f. (5 α ,11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-Bromophenyl)-17-(cyclopropylcarbonyl)-5-hydroxy-16-methylestr-9-en-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal

A grain of iodine was added to magnesium (8.4 g, 350 mmol) and heated for 1 minute. A solution of 1,4-dibromobenzene (85.1 g, 350 mmol) and a few drops of 1,2-dibromoethane
5 in THF (400 mL) was added dropwise under a nitrogen atmosphere while the temperature was kept at 45 °C. After 1 hour stirring at 45 °C this Grignard suspension was added to a cooled (-40 °C) solution of (5 α ,10 α ,16 α ,17 β)-17-(cyclopropylcarbonyl)-5,10-epoxy-16-methyl-estr-9(11)-en-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (27.9 g, 70.1 mmol) and copper(I) chloride (3.4 g, 35.1 mmol) in THF (550 mL) under a nitrogen atmosphere while the
10 temperature was kept at -40 °C. The reaction mixture was stirred for 2 hours while the temperature rose to room temperature. A saturated aqueous NH₄Cl solution was added dropwise (exothermic) followed by water. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution and brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to
15 dryness. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, heptane/ethyl acetate, 2/1) to give (5 α ,11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-bromophenyl)-17-(cyclopropylcarbonyl)-5-hydroxy-16-methylestr-9-en-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (30.0 g, 54.1 mmol, 77% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.24 (s, 3H), 0.80-2.71 (m, 26H), 3.89-4.05 (m, 4H), 4.23 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.05-7.09, (m, 2H), 7.35-7.38 (m, 2H).

20

g. (11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-bromophenyl)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methylestra-4,9-dien-3-one

2 N Hydrochloric acid (81.1 mL, 162 mmol) was added to a solution of (5 α ,11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-bromophenyl)-17-(cyclopropylcarbonyl)-5-hydroxy-16-methylestr-9-en-3-one cyclic
25 1,2-ethanediyl acetal (30.0 g, 54.1 mmol) in acetone (600 mL). After stirring this solution for 10 minutes at room temperature, a saturated aqueous NaHCO₃ solution was added. The reaction mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na₂SO₄) and evaporated to dryness. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, heptane/ethyl acetate, 2/1) to give (11 β ,16 α ,17 β)-
30 11-(4-bromophenyl)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methylestra-4,9-dien-3-one (17.6 g, 35.7

21

mmol, 66% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.30 (s, 3H), 0.84-2.76 (m, 24H), 4.34 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 2H).

h. (11β,16α,17β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methyl-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one

(11β,16α,17β)-11-(4-Bromophenyl)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methylestra-4,9-dien-3-one (10 g, 20.3 mmol), 3-pyridinylboronic acid (3.7 g, 30.4 mmol), potassium phosphate (5.2 g, 24.3 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (442 mg, 0.61 mmol) and triphenylarsine (426 mg, 1.4 mmol) were dissolved in a mixture of dioxane (240 mL) and water (30 mL) under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred for 2 hours at 100 °C and then cooled to room temperature. Water was added and the mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄) and evaporated to dryness. Purification by column chromatography (SiO₂, heptane/ethyl acetate, gradient 2/1 to 1/2) gave crude product (8.3 g, 16.9 mmol) which was crystallized from acetonitrile/water to give (11β,16α,17β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methyl-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one (5.5 g, 11.2 mmol, 55% yield), mp. 206 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.35 (s, 3H), 0.86-2.86 (m, 24H), 4.46 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 10 and 6 Hz, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.86 (dt, J = 10 and 4 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 6 and 4 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 4 Hz, 1H).

Example 2

Preparation of (11β,16α,17β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methyl-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one hydrochloride

To a solution of (11β,16α,17β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methyl-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one (40 mg, 0.081 mmol) in acetonitrile (1 mL) were added 2 N hydrochloric acid (40 μL) and water (5 mL). Lyophilisation of this mixture gave (11β,16α,17β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methyl-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one hydrochloride in quantitative yield (40 mg, 0.08 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.34 (s, 3H), 0.80-2.85 (m, 24H), 4.47 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 8 and 5 Hz, 1H), 8.18 (dt, J = 8 and 1 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 1 Hz, 1H).

Example 3

Preparation of (11 β ,16 α ,17 β)-17-cyclopropylcarbonyl-11-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)phenyl]-16-methylestra-4,9-dien-3-one

Reaction of (11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-bromophenyl)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methylestra-4,9-dien-3-one and 6-methoxy-3-pyridinylboronic acid using the procedure described in example 1 step h afforded the title compound (54% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.35 (s, 3H), 0.84-0.99 (m, 6H), 1.08-1.15 (m, 1H), 1.33-1.39 (m, 1H), 1.45-1.54 (m, 1H), 1.62-1.70 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 1H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.24-2.53 (m, 6H), 2.58-2.64 (m, 2H), 2.68-2.85 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.44 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.75-7.79 (m, 1H), 8.16-8.38 (m, 1H).

Example 4

Preparation of (11 β ,16 α ,17 β)-11-[4-(6-chloropyridin-3-yl)phenyl]-17-cyclopropylcarbonyl-16-methylestra-4,9-dien-3-one

To prepare the title compound from (11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-bromophenyl)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methylestra-4,9-dien-3-one and 6-chloro-3-pyridinylboronic acid the procedure described in example 1 step h was slightly modified. The reaction mixture was heated for 4 hours and an additional 2 equivalents of 6-chloro-3-pyridinylboronic acid were added in 4 portions. Purification by LCMS followed by lyophilisation gave the product (11% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.34 (s, 3H), 0.84-2.84 (m, 24H), 4.45 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.38 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.82 (dd, J = 8 and 3 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 3 Hz, 1H).

Example 5

Preparation of (11 β ,16 α ,17 β)-17-cyclopropylcarbonyl-11-[4-(6-fluoropyridin-3-yl)phenyl]-16-methylestra-4,9-dien-3-one
(11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-Bromophenyl)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methylestra-4,9-dien-3-one and 6-fluoro-3-pyridinylboronic acid were used as described in example 1 step h. Purification by LCMS followed by lyophilisation gave the product (65% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.34 (s, 3H), 0.80-2.85 (m, 24H), 4.45 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.00 (dd, J

23

= 8 and 3 Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.95 (dt, J = 8 and 3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 3 Hz, 1H).

Example 6

5 Preparation of (11 β ,16 α ,17 β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methyl-11-[4-(5-methoxy-pyridin-3-yl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one

(11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-Bromophenyl)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methylestra-4,9-dien-3-one and 5-methoxy-3-pyridinylboronic acid were used as described in example 1 step h.

Purification by LCMS followed by lyophilisation gave the product (41% yield). ¹H NMR

10 (400 MHz, CDCl₃): δ 0.35 (s, 3H), 0.80-2.86 (m, 24H), 3.92 (s, 3H), 4.46 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 3 and 1 Hz, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 8.28 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 1 Hz, 1H).

Example 7

15 Preparation of (11 β ,16 α ,17 β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methyl-11-[4-(3-quinolidinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one

(11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-Bromophenyl)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methylestra-4,9-dien-3-one and quinoline-3-boronic acid pinacolate were heated for 3 hours according to the procedure described in example 1 step h. Purification by LCMS followed by lyophilisation gave the title

20 compound (18% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.38 (s, 3H), 0.78-2.89 (m, 24H), 4.49 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.58 (dt, J = 7 and 1 Hz, 1H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.72 (dt, J = 8 and 1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8 and 1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 3 Hz, 1H).

Example 8

25 Preparation of (11 β ,16 α ,17 β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methyl-11-[4-(4-pyridazinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one

n-Butyllithium (2.76 mL, 6.9 mmol, 2.5 M in hexane) was added dropwise to a cooled (0 °C) solution of diisopropylamine (0.97 mL, 6.9 mmol) in tetrahydrofuran (2 mL) under a

30 nitrogen atmosphere. After stirring for 30 minutes the reaction mixture was cooled to -78 °C and a solution of pyridazine (452 μ L, 6.3 mmol) and tributyltin chloride (1.9 mL, 6.9 mmol)

were added simultaneously while the temperature was kept below -70 °C. The reaction mixture was stirred for 2 hours at -78 °C; subsequently, a saturated aqueous NH₄Cl solution was added and the reaction mixture was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were dried (MgSO₄) and evaporated to dryness. The crude product was purified by LCMS to give tributylstannylpyridazine (197 mg, 0.53 mmol, 8% yield). This stannylpyridazine (183 mg, 0.49 mmol), (11β,16α,17β)-11-(4-bromophenyl)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methylestra-4,9-dien-3-one (100 mg, 0.20 mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (3 mg, 0.004 mmol) were dissolved in dioxane (3 mL) under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred overnight at 110 °C and then cooled to room temperature. Water was added and the mixture was extracted three times with dichloromethane. The combined organic layers were dried through a phase separate filter and evaporated to dryness. Purification by LCMS followed by lyophilisation gave (11β,16α,17β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methyl-11-[4-(4-pyridazinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one (78 mg, 0.16 mmol, 79% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.33 (s, 3H), 0.85-2.84 (m, 26H), 4.48 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 3H), 9.21 (dd, J = 5 and 1 Hz, 1H), 9.46 (dd, J = 3 and 1 Hz, 1H). The same title compound was also obtained using 4-tributylstannylpyridazine prepared according to the procedures described in Eur. J. Org. Chem. 2885-2896 (1998) and Tetrahedron Letters 38, 5791-5794 (1997).

20

Example 9

Preparation of (11β,16α,17β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methyl-11-[4-(pyrazin-2-yl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one

According to the procedure described in example 8, (11β,16α,17β)-11-(4-bromophenyl)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methylestra-4,9-dien-3-one and 2-tributylstannylpyrazine were heated in a microwave at 135 °C (150W, 25 minutes) to give the title compound (35% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.33 (s, 3H), 0.84-2.86 (m, 24H), 4.47 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.92-7.96 (m, 2H), 8.49 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 3 and 1 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1 Hz, 1H).

30

Example 10

Preparation of (11 β ,16 α ,17 β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methyl-11-[4-(2-pyridinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one

(PPh₃)₂PdCl₂ (4 mg, 0.006 mmol), ferrocene palladium dichloride (6 mg, 0.009 mmol) and 2-pyridylzinc bromide (2 mL, 1.0 mmol) were added to a solution of (11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-bromophenyl)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methylestra-4,9-dien-3-one (200 mg, 0.41 mmol) in THF (4 mL) under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was stirred for 5 hours at 60 °C and then cooled to room temperature. A saturated aqueous NH₄Cl solution was added and the mixture was extracted three times with dichloromethane. The combined organic layers were dried through a phase separate filter and evaporated in dryness. Purification by HPLC followed by lyophilization gave (11 β ,16 α ,17 β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methyl-11-[4-(2-pyridinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one (80 mg, 0.16 mmol, 40% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.33 (s, 3H), 0.80-2.87 (m, 24H), 4.46 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.68-7.77 (m, 2H), 7.89-7.92 (m, 2H), 8.67 (dt, J = 5 and 1 Hz, 1H).

Example 11

Preparation of (11 β ,16 α ,17 β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methyl-11-[4-(3-methylpyridin-2-yl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one

The title compound (10% yield) was prepared from (11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-bromophenyl)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methylestra-4,9-dien-3-one and 5-methyl-2-pyridylzinc bromide using the procedure described in example 10. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.33 (s, 3H), 0.80-2.86 (m, 27H), 4.45 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.85-7.88 (m, 2H), 8.48-8.50 (m, 1H).

Example 12

Preparation of (11 β ,16 α ,17 β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methyl-11-[4-(4-pyridinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one

(11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-Bromophenyl)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methylestra-4,9-dien-3-one and 4-pyridinylboronic acid were applied as described in example 1 step h. Purification by HPLC followed by crystallisation (acetonitrile/water) gave the product (44% yield). ¹H

NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.33 (s, 3H), 0.84-2.85 (m, 24H), 4.46 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 2H), 8.63-8.65 (m, 2H).

Example 13

5 Preparation of (11 β ,16 α ,17 β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-ethenyl-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one

a. (16 α ,17 β)-17-(Cyclopropylcarbonyl)-16-ethenylestra-5(10),9(11)-dien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal

10 Reaction of 17-(cyclopropylcarbonyl)estra-5(10),9(11),16-trien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal and vinylmagnesium chloride according to the procedure described in example 1 step d afforded the title compound (48% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.63 (s, 3H), 0.80-2.66 (m, 21H), 2.71 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.30-3.39 (m, 1H), 3.99 (s, 4H), 4.84-4.97 (m, 2H), 5.54-5.58 (m, 1H), 5.71-5.81 (m, 1H).

15

b. (11 β ,16 α ,17 β)-17-Cyclopropylcarbonyl-16-ethenyl-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one

(16 α ,17 β)-17-(Cyclopropylcarbonyl)-16-ethenylestra-5(10),9(11)-dien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal was transformed into crude title compound using the procedures described in example 1 steps e, f, g and h. Purification by preparative LCMS followed by lyophilisation gave the title compound (15 % yield over these 4 steps). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.38 (s, 3H), 0.84-0.99 (m, 3H), 1.08-1.15 (m, 1H), 1.46-2.88 (m, 16H), 3.26-3.35 (m, 1H), 4.47 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.86-4.97 (m, 2H), 5.70-5.79 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 8 and 5 Hz, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.86 (dt, J = 8 and 1 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 5 and 1 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 1 Hz, 1H).

25

Example 14

Preparation of [11 β ,16 α (E),17 β]-17-cyclopropylcarbonyl-16-(2-phenylethenyl)-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one

30 In the purification of (11 β ,16 α ,17 β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-ethenyl-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one the title compound was isolated as a by-product (2%

27

yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.41 (s, 3H), 0.83-1.15 (m, 4H), 1.50-2.91 (m, 16H), 3.43-3.53 (m, 1H), 4.49 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.12 (dd, J = 16 and 8 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 7H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.85-7.91 (m, 1H), 8.56-8.61 (m, 1H), 8.83-8.87 (m, 1H).

5

Example 15

Preparation of (11β,16α,17β)-17-(cyclopropylcarbonyl)-16-ethenyl-11-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one

(16α,17β)-17-(Cyclopropylcarbonyl)-16-ethynylestra-5(10),9(11)-dien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal was transformed into crude title compound using the procedures described in example 1 steps e, f, g and h (using 6-methoxy-3-pyridinylboronic acid in the last step). Purification by crystallisation from heptane gave the title compound. (24 % yield over these 4 steps), mp. 197 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.39 (s, 3H), 0.84-2.87 (m, 20H), 3.26-3.34 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.45 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 11 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 16 Hz, 1H), 5.70-5.81 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 8 and 3 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 3 Hz, 1H).

10

15

Example 16

Preparation of (11β,16α,17β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-ethyl-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one

20

a. (16α,17β)-17-(Cyclopropylcarbonyl)-16-ethylestra-5(10),9(11)-dien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal

25

Reaction of 17-(cyclopropylcarbonyl)estra-5(10),9(11),16-trien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal and ethylmagnesium chloride according to the procedure described in example 1 step d afforded the title compound (87% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.60 (s, 3H), 0.80-2.64 (m, 28H), 3.99 (s, 4H), 5.54-5.58 (m, 1H).

b. (11β,16α,17β)-17-Cyclopropylcarbonyl-16-ethyl-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one

30

(16 α ,17 β)-17-(Cyclopropylcarbonyl)-16-ethylestra-5(10),9(11)-dien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal was transformed into crude title compound using the procedures described in example 1 steps e, f, g and h. Purification by preparative LCMS followed by lyophilisation gave the title compound. (22 % yield over these 4 steps). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ

5 0.35 (s, 3H), 0.82 (t, J = 7 Hz, 3H), 0.87-0.98 (m, 3H), 1.07-1.14 (m, 1H), 1.25-1.34 (m, 2H), 1.41-1.64 (m, 5H), 1.91-1.99 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 1H), 2.24-2.85 (m, 10H), 4.46 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 7 and 5 Hz, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.46 (dt, J = 8 and 1 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 5 and 1 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 3 Hz, 1H).

1.0 Example 17

Preparation of (11 β ,16 α ,17 β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-ethyl-11-[4-(6-methoxy-pyridin-3-yl)phenyl]-estra-4,9-dien-3-one

(16 α ,17 β)-17-(Cyclopropylcarbonyl)-16-ethylestra-5(10),9(11)-dien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal was transformed into crude title compound using the procedures described in example 1 steps e, f, g and h using 6-methoxy-3-pyridinylboronic acid in the last step. Purification by column chromatography gave the title compound. (14 % yield over these 4 steps). δ 0.35 (s, 3H), 0.82 (t, J = 8 Hz, 3H), 0.85-0.99 (m, 4H), 1.07-1.13 (m, 1H), 1.25-1.34 (m, 2H), 1.41-2.84 (m, 16H), 3.98 (s, 3H), 4.44 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.80

15 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 8 and 2 Hz, 1H), 8.37

20 (d, J = 2 Hz, 1H).

Example 18

Preparation of (11 β ,17 β)-17-cyclopropylcarbonyl-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one

25

a. (17 β)-17-(Cyclopropylcarbonyl)estra-5(10),9(11)-dien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal

K-selectride (1M in THF, 12.1 mL, 12.1 mmol) was added dropwise to a cooled solution (-78 °C) of 17-(cyclopropylcarbonyl)estra-5(10),9(11),16-trien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (3.7 g, 10.0 mmol) in THF (105 mL) under a nitrogen atmosphere while the reaction

30 temperature was kept below -70 °C. After stirring this solution for 20 minutes, a saturated

aqueous Na_2SO_4 solution was added dropwise followed by water. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (Na_2SO_4) and evaporated to dryness. The crude product was purified by column chromatography (SiO_2 , heptane/ethyl acetate, 4/1) to give
 5 (17 β)-17-(cyclopropylcarbonyl)estra-5(10),9(11)-dien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (2.1 g, 5.8 mmol, 57% yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.59 (s, 3H), 0.80-2.59 (m, 23H), 2.86 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 3.99 (s, 4H), 5.55-5.60 (m, 1H).

b. (17 β)-17-(Cyclopropylhydroxymethyl)estra-5(10),9(11)-dien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal

A solution of 17-(cyclopropylcarbonyl)estra-5(10),9(11)-dien-3-one cyclic (1,2-ethanediyl acetal) (2.1 g, 5.8 mmol) in diethyl ether (54 mL) was added slowly to a cooled (0 °C) suspension of lithium aluminium hydride (262 mg, 6.9 mmol) in diethyl ether (36 mL) under a nitrogen atmosphere. After 1 hour stirring at 0 °C a saturated aqueous Na_2SO_4 solution
 15 was added until the grey colour disappeared. Solid Na_2SO_4 was added and the mixture was filtered, washed with ethyl acetate and the filtrate evaporated to dryness to give cyclic (17 β)-17-(cyclopropylhydroxymethyl)estra-5(10),9(11)-dien-3-one 1,2-ethanediyl acetal (2.2 g, 5.8 mmol, >100% yield, product still contained some ethyl acetate). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.20-0.59 (m, 4H), 0.70 (s, 3H), 0.82-2.59 (m, 21H), 2.85 (dt, $J = 9$ and 4 Hz, 1H), 3.99 (s, 4H), 5.53-5.58 (m, 1H).

c. (5 α ,11 β ,17 β)-11-(4-Bromophenyl)-17-(cyclopropylhydroxymethyl)-5-hydroxyestr-9-en-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal

According to the procedures described in example 1 steps e and f (17 β)-17-(cyclopropylhydroxymethyl)estra-5(10),9(11)-dien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal was
 25 transformed into the title compound (26% yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.12-0.57 (m, 7H), 0.79-0.89 (m, 1H), 1.10-2.12 (m, 17H), 2.27-2.40 (m, 2H), 2.65-2.76 (m, 2H), 3.88-4.03 (m, 4H), 4.14 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H).

d. (5 α ,11 β ,17 β)-11-(4-Bromophenyl)-17-(cyclopropylcarbonyl)-5-hydroxyestr-9-en-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal

To a solution of (5 α ,11 β ,17 β)-11-(4-bromophenyl)-17-(cyclopropylhydroxymethyl)-5-hydroxyestr-9-en-3-one cyclic (1,2-ethanediyl acetal) (726 mg, 1.3 mmol) in acetone (25 mL), 4-methylmorpholine N-oxide (438 mg, 3.7 mmol) and tetra-N-propylammonium perruthenate (VII) (28 mg, 0.08 mmol) were added and the reaction mixture was stirred for 2 hours at room temperature under a nitrogen atmosphere. Silica and heptane (14 mL) were added and the mixture was stirred for 1 hour, then filtered through dicalite and washed properly with ethyl acetate. The filtrate was evaporated to dryness to give (5 α ,11 β ,17 β)-11-(4-bromophenyl)-17-(cyclopropylcarbonyl)-5-hydroxyestr-9-en-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (732 mg, 1.3 mmol, 100% yield). ¹NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.21 (s, 3H), 0.80-2.39 (m, 22H), 2.66-2.74 (m, 2H), 3.88-4.05 (m, 4H), 4.23 (d, J = 7 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 2H).

15 e. (11 β ,17 β)-11-(4-Bromophenyl)-17-cyclopropylcarbonyl-4,9-dien-3-one

According to the procedure described in example 1 step g (5 α ,11 β ,17 β)-11-(4-bromophenyl)-17-(cyclopropylcarbonyl)-5-hydroxyestr-9-en-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal was transformed into the title compound (65% yield). ¹NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.27 (s, 3H), 0.83-2.83 (m, 22H), 4.34 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 2H).

f. (11 β ,17 β)-17-Cyclopropylcarbonyl-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one
(11 β ,17 β)-11-(4-Bromophenyl)-17-cyclopropylcarbonyl-4,9-dien-3-one was transformed into crude title compound using the procedure described in example 1 step h. Purification by preparative LCMS followed by lyophilisation gave the title compound (66% yield). ¹NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.32 (s, 3H), 0.84-2.82 (m, 21H), 2.92 (d, J = 13 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8 and 5 Hz, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.86 (dt, J = 8 and 1 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 1 Hz, 1H).

30 Example 19

Preparation of (11 β ,17 β)-17-cyclopropylcarbonyl-11-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one

31.

(11 β ,17 β)-11-(4-Bromophenyl)-17-cyclopropylcarbonyl-4,9-dien-3-one was transformed into crude title compound using the procedure described in example 1 step b using 6-methoxy-3-pyridinylboronic acid as reagent. Purification by preparative LCMS followed by lyophilisation gave the title compound. (60% yield). ¹NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.32 (s, 3H), 0.83-2.81 (m, 21H), 2.91 (d, J = 13 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.44 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 8 and 2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2 Hz, 1H).

10 **Example 20**

Preparation of (11 β ,17 β)-17-cyclopropylcarbonyl-17-methyl-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one

15 **a. (17 β)-17-(Cyclopropylcarbonyl)-17-methylestra-5(10),9(11)-dien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal**

L-selectride (3.0 mL, 3.0 mmol, 1M in THF) was slowly added to a cooled (-78 °C) and stirred solution of 17-(cyclopropylcarbonyl)estra-5(10),9(11),16-trien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (500 mg, 1.4 mmol) and 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone (0.33 mL, 2.7 mmol) in dry THF (20 mL) under a nitrogen atmosphere. After 1 hour at -78 °C methyl iodide (1.7 mL, 27 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for an additional 1.5 hours while the temperature raised to -30 °C. The reaction mixture was poured into water and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution and brine, dried (MgSO₄) and the solvents were evaporated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, heptane/ethyl acetate=9/1, v/v) to give (17 β)-17-(cyclopropylcarbonyl)-17-methylestra-5(10),9(11)-dien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (255 mg 0.67 mmol, 49% yield). ¹NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.67 (s, 3H), 0.78-2.72 (m, 27H), 1.23 (s, 3H), 3.96-4.02 (m, 4H), 5.57-5.61 (m, 1H).

30 **b. 11 β ,17 β)-17-Cyclopropylcarbonyl-17-methyl-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one**

(17 β)-17-(Cyclopropylcarbonyl)-17-methylestra-5(10),9(11)-dien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal was transformed into crude title compound using the procedures described

in example 1 steps e, f, g and h. Purification by HPLC followed by lyophilisation gave the title compound. (19 % yield over these 4 steps). ¹NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.42 (s, 3H), 0.80-2.82 (m, 24H), 2.28 (s, 3H), 4.48 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 4 and 8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 2 and 8 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 2 and 4 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2 Hz, 1H).

Example 21

Preparation of (11β,16α,17β)-17-cyclopropylcarbonyl-16,17-dihydro-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]-3'H-cyclopropa[16,17]estra-4,9,16-trien-3-one

10

a. (16α,17β)-17-(Cyclopropylcarbonyl)-16,17-dihydro-3'H-cyclopropa[16,17]estra-5(10),9(11),16-trien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal

Sodium hydride (60% oil dispersion, 197 mg, 4.9 mmol) was added to a stirred solution of trimethylsulfoxonium iodide (960 mg, 1.1 mmol) in DMSO (20 mL) under a nitrogen atmosphere. After 30 minutes a solution of 17-(cyclopropylcarbonyl)estra-5(10),9(11),16-trien-3-one cyclic (1,2-ethanediyl acetal) (400 mg, 1.1 mmol) in dry THF (4 mL) was added. After 1 hour the reaction mixture was poured into ice-water and extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with brine, dried (MgSO₄) and the solvents were evaporated in vacuo. The crude product was purified by column chromatography (SiO₂, gradient heptane/ethyl acetate=9/1, v/v to heptane/ethyl acetate=3/7, v/v) to give (16α,17β)-17-(cyclopropylcarbonyl)-16,17-dihydro-3'H-cyclopropa[16,17]estra-5(10),9(11),16-trien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal (102 mg 0.25 mmol, 91% yield). ¹NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.72-2.50 (m, 28H), 0.98 (s, 3H), 3.97-4.02 (m, 4H), 5.56-5.60 (m, 1H).

25 b. (11β,16α,17β)-17-cyclopropylcarbonyl-16,17-dihydro-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]-3'H-cyclopropa[16,17]estra-4,9,16-trien-3-one

(16α,17β)-17-(cyclopropylcarbonyl)-16,17-dihydro-3'H-cyclopropa[16,17]estra-5(10),9(11),16-trien-3-one cyclic 1,2-ethanediyl acetal was transformed into crude title compound using the procedures described in example 1 steps e, f, g and h. Purification by HPLC followed by lyophilisation gave the title compound. (24 % yield over these 4 steps). ¹NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.70 (s, 3H), 0.68-2.78 (m, 23H), 3.03 (d, J = 12, 1H), 4.41 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 4 and 8 Hz, 1H), 7.49 (d, J

30

τ 8 Hz, 1H), 7.86 (dt, $J = 2$ and 8 Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 2$ and 5 Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 3$ Hz, 1H).

5 Example 22

Preparation of (11 β ,16 α ,17 β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methyl-11-[4-(3-pyridinyl)-phenyl]estra-4,9-dien-3-one 3-oxime

Hydroxylamine hydrochloride (20 mg, 0.30 mmol) and water (1 mL) were added to a stirred solution of 100 mg (0.20 mmol) of (11 β ,16 α ,17 β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methyl-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one in dioxane (2 mL). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and then extracted three times with dichloromethane. The combined organic layers were dried through a phase separate filter and evaporated to dryness. Purification of the crude product by HPLC followed by lyophilisation gave (11 β ,16 α ,17 β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methyl-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one 3-oxime as an E/Z mixture (2:1) (85 mg, 0.17 mmol, 84% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.31 and 0.32 (2x s, in total 3H), 0.83-2.95 (m, 25H), 4.37-4.42 (m, 1H), 5.89 and 6.55 (2x s, in total 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 8$ and 5 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.86 (dt, $J = 8$ and 1 Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 5$ and 1 Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 1$ Hz, 1H).

20 Example 23

Preparation of (11 β)-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]-17,24-cyclo-19,21-dinorchola-4,9-diene-3,20-dione

According to the procedures described in example 1 steps e, f, g and h 17,24-cyclo-19,21-dinorchola-5(10),9(11)-diene-3,20-dione cyclic 3-(1,2-ethanediyl acetal) (US 5 084 450) was transformed into the crude title compound. Purification by preparative HPLC followed by lyophilisation gave the title compound (18% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.47 (s, 3H), 1.24-2.82 (m, 22H), 4.48 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 8$ and 4 Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.84 (dt, $J = 8$ and 1 Hz, 1H), 8.58 (dd, $J = 4$ and 1 Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 1$ Hz, 1H).

30

Example 24

Preparation of (11 β)-11-[4-(6-methoxypyridin-3-yl)phenyl]-17,24-cyclo-19,21-dinorchola-4,9-diene-3,20-dione

Using the procedures applied in example 25 and using 6-methoxy-3-pyridinylboronic acid as borate in the last step the title compound was obtained from 17,24-cyclo-19,21-dinorchola-

- 5 5(10),9(11)-diene-3,20-dione cyclic 3-(1,2-ethanediyl acetal) (17% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.47 (s, 3H), 1.25-2.81 (m, 22H), 3.98 (s, 3H), 4.46 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.80 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.75 (dd, J = 9 and 2 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2 Hz, 1H).

10 **Example 25**

Preparation of (11 β)-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]-17,24-cyclo-19,21-dinorchola-4,9-diene-3,20-dione hydrochloride

Using the procedure described in example 2 (11 β)-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]-17,24-cyclo-19,21-dinorchola-4,9-diene-3,20-dione was transformed into (11 β)-11-[4-(3-

- 15 pyridinyl)phenyl]-17,24-cyclo-19,21-dinorchola-4,9-diene-3,20-dione hydrochloride (100% yield). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 0.45 (s, 3H), 1.33-2.80 (m, 22H), 4.50 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.69-7.72 (m, 1H), 8.25 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 1 Hz, 1H).

20

Example 26

(6 β ,11 β ,16 α ,17 β)-17-cyclopropylcarbonyl-6,16-dimethyl-11-[4-(3-pyridinyl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one

According to the procedures described in example 1 (6 β)-6-methylestra-5(10),9(11)-diene-

- 25 3,17-dione cyclic 3-(1,2-ethanediyl acetal) was transformed into the crude title compound. Purification by preparative HPLC followed by lyophilisation gave the title compound (14% yield). ¹NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.38 (s, 3H), 0.85-2.88 (m, 24H), 0.99 (d, J = 8 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 8 Hz, 3H), 4.46 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 5 and 8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 2 and 8 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 2 and 4 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 2 Hz, 1H).
- 30

Example 27

Preparation of (11 β ,16 α ,17 β)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methyl-11-[4-(pyrimidin-2-yl)phenyl]estra-4,9-dien-3-one

- 5 According to the procedure described in example 8, (11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-bromophenyl)-17-cyclopropylcarbonyl-16-methyl-estra-4,9-dien-3-one and 2-tributylstannylpyrimidina were heated for four hours at 110 °C to give the title compound (17% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.32 (s, 3H), 0.83-2.87 (m, 24H), 4.47 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.18 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 8.32-8.35 (m, 2H), 8.79 (d, J = 4.7 Hz, 2H).

10

Example 28

Progesterone receptor-B activity is a transactivation.

15

The progestagenic activity of a compound of the invention (EC₅₀ and intrinsic agonistic activity) was determined in an *in vitro* bioassay of Chinese hamster ovary (CHO) cells as described by W.G.E.J. Schoonen et al. (Angl. Hochsch. 261 (1998), 222-224).

- The antiprogestagenic activity of a compound of the invention (IC₅₀ and intrinsic antagonistic activity) was determined in a setting comparable to the agonistic assay described above, by the inhibition of the transactivation via the progesterone receptor-B of the enzyme luciferase in the presence of 0.1 nM of the inducer (16 α)-16-ethyl-21-hydroxy-19-norpregn-4-ene-3,20-dione. The efficacy of the antagonistic effect was expressed as the percentage of the effect produced by a standard antagonist, (6 β ,11 β ,17 β)-11-[4-(dimethylamino)phenyl]-4',5'-dihydro-6-methylspiro[estra-4,9-diene-17,2'(3'H)-furan]-3-one. Agonistic ligands do not inhibit transactivation of luciferase activity produced by the inducer, whereas strong and weak antiprogestagens as well as compounds with a mixed progestagenic/antiprogestagenic profile can inhibit transactivation dependent on the dose level used of the antiprogestagen or mixed-profile compound in question.

- 30 It will be recognized by those skilled in the art that, in the setting described above, the EC₅₀ determined is more or less absolute and depends on the intrinsic property of the tested compound itself; however, the IC₅₀ depends on the amount and agonistic EC₅₀ of the inducer as well as on the intrinsic property of the tested compound itself. Thus, with the

same amount of inducer, a relatively strong antagonist will be able to produce a measurable IC50 whereas a relatively weak antagonist may fail to produce a detectable result.

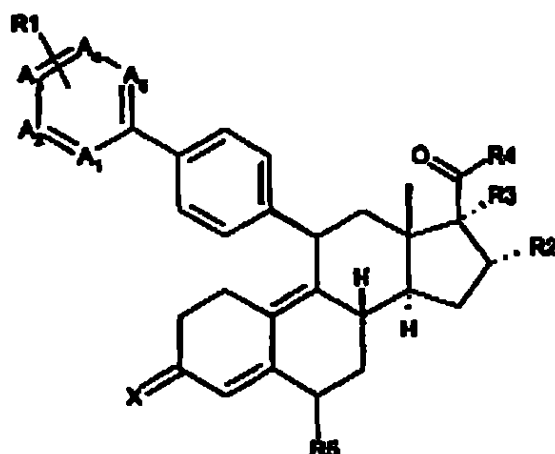
5

TABLE

Example	PRBago IC50 [M]	PRBago Eff (%)	PRBant IC50 [M]	PRBant Eff (%)
1	2E-10	49.2	2.67E-10	46.4
2	3.4E-10	44.5	3.3E-09	47
3	1.2E-10	41.5	6.28E-10	59
4	7.1E-09	46.5	4.7E-10	43
5	4.9E-10	50.5	8.48E-09	50
6	7.3E-09	54	2.8E-08	34
7	1E-09	50	3.14E-09	24
8	3.6E-10	50.5	3.64E-09	37
9	1.13E-09	54	1.3E-09	35
10	2.6E-09	49.25	1.48E-08	32.5
11	1.7E-09	56	8E-10	35
12	4E-09	56	2.5E-09	26.5
13	6.6E-10	46.8	6.10E-10	38
14	3.7E-09	49.75	2.9E-08	34.5
15	7.4E-10	41.4	9.88E-10	44.5
16	2.3E-10	34	5.96E-10	33
17	1.3E-09	42	7.89E-09	51.7
18	8.2E-10	36	7.51E-10	66
19	5.1E-10	28.3	4.77E-10	57
20	4.9E-10	37.5	1.3E-10	58
21	2E-09	18	1.4E-09	58
22	6.4E-10	43	1.47E-09	32
23	2.9E-10	17	3.25E-10	70.8
24	1.5E-10	20	5.46E-10	62
25	4.8E-10	17	1.1E-09	66
26	8.09E-10	46	2.75E-09	17
27	2.54E-09	52	3.25E-09	> 27

CLAIMS

1. A compound according to Formula I, wherein



Formula I

5

X is O, NOH, NO(1-4C)alkyl, NO(1-4C)acyl;

A1-A5 are C, substituted with R1, or N, provided that at least one and not more than three of A1-A5 are N; or

one or two of A1, A2 and A5 are N, and the others are C, substituted with R1, and A3 and A4 together represent a fused benzo ring or a fused five- or six-membered nitrogen-containing aromatic ring, both optionally substituted with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl;

10

each R1 is independently selected from H, halogen, (1-4C)alkyl and (1-4C)alkoxy;

15

R2 is H, (1-4C)alkyl, or (1-6C) alkenyl, both optionally substituted with an (6-10C)aryl group, which is optionally substituted with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl; and

R3 is H or (1-4C)alkyl, optionally substituted with one or more halogen; and

R4 is cyclopropyl or cyclopropenyl both optionally substituted with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl; or

20

R2 together with R3 forms a 3-, 4-, 5- or 6-membered carbocyclic ring; and

R4 is cyclopropyl or cyclopropenyl both optionally substituted with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl; or

R2 is H or (1-4C)alkyl; and

38

R3 together with R4 forms a 5-, 6- or 7-membered saturated or unsaturated carbocyclic ring;

R5 is H or (1-4C)alkyl;

or a pharmaceutically acceptable salt and/or hydrate form and/or prodrug thereof.

5

2. A compound according to claim 1 characterised in that A1-A5 are C, substituted with R1, or N, provided that at least one and not more than three of A1-A5 are N.

10

3. A compound according to claim 1 characterised in that one or two of A1, A2 and A5 are N, and the others are C, substituted with R1, and A3 and A4 together represent a fused benzo ring or a fused five- or six-membered nitrogen-containing aromatic ring, both optionally substituted with halogen and/or (1-4C)alkyl.

15

4. A compound according to claim 1 characterised in that R2 is H, (1-4C)alkyl or (1-6C)alkenyl, both optionally substituted with an (6-10C)aryl group, which is optionally substituted with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl; and R3 is H or (1-4C)alkyl, optionally substituted with one or more halogen; and R4 is cyclopropyl or cyclopropenyl, both optionally substituted with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl.

20

5. A compound according to claim 1, characterised in that R2 together with R3 forms a 3-, 4-, 5- or 6-membered carbocyclic ring; and R4 is cyclopropyl or cyclopropenyl, both optionally substituted with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl.

25

6. A compound according to claim 1, characterised in that R2 is H or (1-4C)alkyl; and

30

39

R3 together with R4 forms a 5-, 6- or 7-membered saturated or unsaturated carbocyclic ring.

7. A compound according to claim 2, characterised in that

5

R2 is H, (1-4C)alkyl or (1-6C)alkenyl, both optionally substituted with an (6-10C)aryl group, which is optionally substituted with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl; and

R3 is H or (1-4C)alkyl optionally substituted with one or more halogen; and

R4 is cyclopropyl or cyclopropenyl both optionally substituted with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl.

10

8. A compound according to claim 2, characterised in that

R2 together with R3 forms a 3-, 4-, 5- or 6-membered carbocyclic ring; and

R4 is cyclopropyl or cyclopropenyl, both optionally substituted with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl.

15

9. A compound according to claim 2, characterised in that

R2 is H or (1-4C)alkyl; and

R3 together with R4 forms a 5-, 6- or 7-membered saturated or unsaturated carbocyclic ring.

20

10. A compound according to claim 3, characterised in that

R2 is H, (1-4C)alkyl or (1-6C)alkenyl, both optionally substituted with an (6-10C)aryl group which is optionally substituted with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl; and

25

R3 is H or (1-4C)alkyl optionally substituted with one or more halogen; and R4 is cyclopropyl or cyclopropenyl both optionally substituted with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl.

30

11. A compound according to claim 3, characterised in that

R2 together with R3 forms a 3-, 4-, 5- or 6-membered carbocyclic ring; and

40

R4 is cyclopropyl or cyclopropenyl, both optionally substituted with one or more halogen and/or (1-4C)alkyl.

5

12. A compound according to claim 3, characterised in that
R2 is H or (1-4C)alkyl; and
R3 together with R4 forms a 5-, 6- or 7-membered saturated or unsaturated carbocyclic ring.

10

13. A compound according to claim 1, characterised in that X is O.

14. A compound according to claim 4, characterised in that R4 is cyclopropyl.

15. A compound according to claim 5, characterised in that R4 is cyclopropyl.

15

16. A compound according to claim 2, characterised in that A1, A3, A4 and A5 are C, substituted with R1, and A2 is N.

17. A compound according to claim 4, characterised in that

20

18. A compound according to claim 13, characterised in that
A1, A3, A4 and A5 are C, substituted with R1, and A2 is N;
R2 is H, (1-4C)alkyl or (1-4C)alkenyl; and
R3 is H or (1-4C)alkyl, optionally substituted with one or more halogen; and
R4 is cyclopropyl; or
R2 together with R3 forms a 3-, 4-, 5- or 6-membered carbocyclic ring; and
R4 is cyclopropyl.

25

19. A compound according to claim 13, characterised in that
A1, A3, A4 and A5 are C;
A2 is N;
R1 is H

30

28. A use according to claim 26 wherein the medicament is for hormone replacement therapy or for the treatment of a gynaecological disorder.
- 5 29. A method of contraception comprising administering a pharmaceutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-20 to a subject in need thereof.
- 10 30. A method of treating a gynaecological disorder comprising administering a pharmaceutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-20 to a subject in need thereof.

41

R2 is methyl;

R3 is H;

R4 is cyclopropyl;

R5 is H.

5

20. A compound according to claim 13, characterised in that

A1, A3, A4 and A5 are C;

A2 is N;

R1 is H

10

R2 is ethenyl;

R3 is H;

R4 is cyclopropyl;

R5 is H.

15

21. The compound of any one of claims 1-20 for use in therapy.

22. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1-20 and a pharmaceutically acceptable carrier.

20

23. A pharmaceutical composition according to claim 22 for contraception.

24. A pharmaceutical composition according to claim 22 for hormone replacement therapy.

25

25. A pharmaceutical composition according to claim 22 for the treatment of a gynaecological disorder.

26. A use of a compound according to any one of claims 1-20 for the manufacture of a medicament.

30

27. A use of a compound according to any one of claims 1-20 for the manufacture of a contraceptive.

MODULADORES DE RECEPTORES DE PROGESTERONA

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con el campo de la anticoncepción, la terapia de reemplazo hormonal (HRT) y la terapia de desórdenes ginecológicos, tanto como con terapia de adyuvantes en cáncer y otras enfermedades.

La materia del invento provee novedosos esteroides moduladores de receptores de progesterona que tiene ambas actividades moduladoras agonísticas y antagonísticas hacia el receptor de progesterona, procesos para su preparación, y su uso en terapia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Los receptores intracelulares son una clase de proteínas estructuralmente relacionadas involucradas en la regulación de la transcripción de genes. Los receptores de esteroides son un subgrupo de estos receptores, incluyendo el receptor de progesterona (PR), el receptor andrógeno (AR), el receptor estrógeno (ER), el receptor glucocorticoide (GR) y el receptor mineralcorticoide (MR). La regulación de un gen requiere el receptor intracelular y un ligando correspondiente que tenga la habilidad para fijarse selectivamente al receptor en un forma que afecte la transcripción del gen.

Los moduladores de receptores de progesterona (progestágenos y antiprogestágenos) son conocidos por jugar un importante papel en la salud de las mujeres. El ligando natural para PR es la hormona esteroide progesterona, pero compuestos sintéticos han sido hechos los cuales pueden servir como ligandos (ver, por ejemplo Jones et al. U.S. Patente No. 5,688,810).

Las progesteronas son actualmente ampliamente usadas para la anticoncepción hormonal y en HRT. Otras aplicaciones clínicas importantes de las progesteronas son el tratamiento de desórdenes ginecológicos (por ejemplo, endometriosis, dismenorrea, sangrado uterino disfuncional, síndrome premenstrual severo), cáncer de seno, brotes de calor y desórdenes anímicos, y soporte luteal durante IVF. Adicionalmente, ellas son aplicadas en combinación con otras hormonas y/o otras terapias que incluyen, sin limitarse, agentes quimioterapéuticos, tales como agentes citotóxicos y citostáticos, modificadores inmunológicos tales como interferones e interleukinas, hormonas de crecimiento u otras citoquinas, terapias hormonales, cirugía y terapia de radiación.

Las progestágenos esteroidales actuales han sido probados como muy seguros y son bien tolerados. Algunas veces, sin embargo, efectos secundarios (por ejemplo, sensos sensibles, dolores de cabeza, depresión, y ganancia de peso) han sido reportados como atribuibles a estos progestágenos esteroidales, solos o en combinación con compuestos estrogénicos. Adicionalmente, ligandos esteroidales para un receptor con frecuencia muestran reactividad cruzada con otros receptores esteroidales. Muchos progestágenos también se fijan por ejemplo al receptor andrógeno, mientras que muchos antiprogestágenos tienen afinidad por el receptor glucocoticoide.

Antiprogestágenos en combinación con progestágenos son también útiles en regímenes de anticoncepción y reemplazo hormonal como se describe por ejemplo, en WO 99/25360 y WO 97/49407. Sería en consecuencia útil encontrar compuestos que tengan ambas propiedades progestagénicas y antiprogestagénicas dentro de una molécula.

WO 99/45022 describe 20-keto- Δ^{11} -aristeroides los cuales tienen o actividad antagonística o agonística hacia el receptor de progesterona. De los muchos

compuestos descubiertos en WO 99/45022, tres o cuatro compuestos tienen ambas actividades antagonista y agonista. Ninguno de estos compuestos tiene un sustituyente en la posición 16; en la posición 17 α , ellos tienen un sustituto acetiloxi, acetiloximetil o metoximetil.

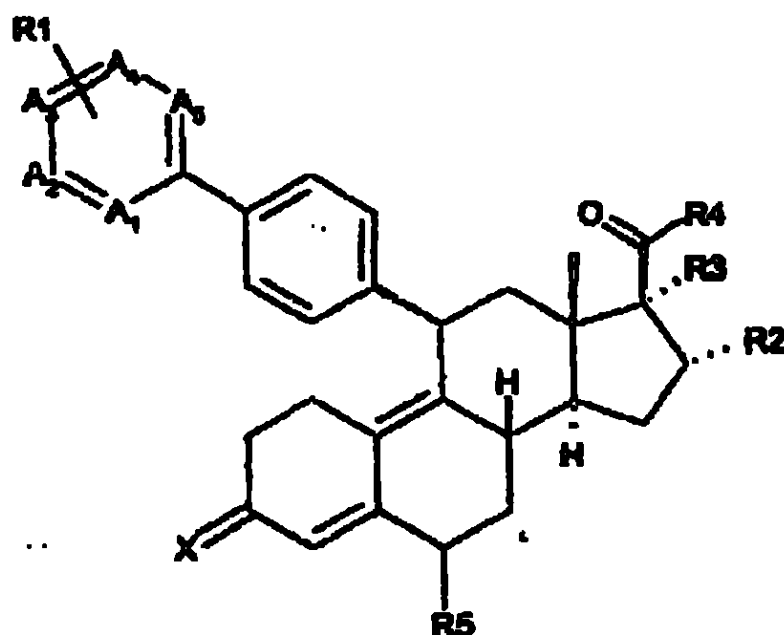
Los compuestos descritos en EP 348481 contienen un sustituyente 4-[(3-piridil)fenil] en la posición 11 β y no tienen sustituyente en la posición 16; ninguno de estos compuestos poseen un sustituyente ciclopropilcarbonil o ciclopropenilcarbonil en la posición 17, ni un sustituyente spirocicloalkanona o spirocicloalkanona en la posición 17. El compuesto de la EP 349481 tiene solo propiedades antiprogesterónicas.

La invención actual descubre ahora sorprendentemente que novedosos compuestos esteroideos con un sustituyente (11 β)-[4-(aza-aryl)fenil] en combinación con una variedad de sustituyentes en las posiciones 16 y 17 muestran un perfil mezclado de actividad PR agonista y PR antagonista (referido a partir de aquí como perfil P/AP mezclado) dentro de un compuesto. Estos compuestos son particularmente útiles para anticoncepción, HRT y el tratamientos de desórdenes ginecológicos.

Cook et al. (Life Science 52 (1993), 155 -162) describe la posibilidad de que un esteroide al cual tiene un perfil antiprogesterónico con un sustituyente acetiloxi en la posición 17 α puede ser convertido en un compuesto de perfil combinado eliminado este sustituyente, mientras que la introducción de un sustituyente en la posición 16 α convierte el compuesto en un agonista completo. Sorprendentemente, este no es el caso de los novedosos compuestos descubiertos en esta invención, los cuales uniformemente tienen perfiles mezclados con varias combinaciones (incluyendo hidrógeno) de sustituyentes 16 α - y 17 α -.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Esta invención provee un compuesto de la estructura de la Formula I



Formula I

Donde

X es O, NOH, NO(1-4C)alquil, NO(1-4C)acil;

A1-A5 son C, sustituido con R1, o N, previéndose que al menos uno y no mas de tres de A1-A5 son N; o

uno o dos de A1, A2 y A5 son N, y los otros son C, sustituidos con R1, y A3 y A4 conjuntamente representan un anillo benzo fusionado o un anillo aromático que contiene nitrógeno de cinco-o seis- miembros fusionado, ambos opcionalmente sustituidos con uno o mas halógeno y/o (1-4C)alquil;

cada R1 es independientemente seleccionado de H, halógeno, (1-4C)alquil y (1-4C)alkoxi;

R2 es H, (1-4C)alquil o (1-6C)alkenil, ambos opcionalmente sustituidos con un grupo (6-10C)aril, el cual es opcionalmente sustituido con un o más halógenos y/o (1-4C)alquil; y

R3 es H o (1-4C)alquil, opcionalmente sustituido con uno o mas átomos de halógeno; y

R4 es ciclopropil o ciclopropenil, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos y/o (1-4C)alquil; o

R2 junto con R3 forman un anillo carbocíclico de 3-, 4-, 5-, o 6-miembros

R4 es ciclopropil o ciclopropenil, ambos opcionalmente sustituidos con uno o mas halógenos y/o (1-4C)alquil; o

R2 es H o (1-4C) alquil; y

R3 junto con R4 forman un anillo carbocíclico saturado o no saturado de 5-, 6- ó 7-miembros

R5 es H o (1-4C)alquil;

o una sal farmacéuticamente aceptable y/o forma hidrato y/o prodrug de ellos.

En una incorporación, A1-A5 son C, sustituido con R1, o N, previéndose que al menos uno y no mas de tres de A1-A5 son N.

En otra incorporación, uno o dos de A1, A2, y A5 son N, y los otros son C, sustituidos con R1, y A3 y A4 juntos representan una anillo de benzo fusionado un anillo que contiene nitrógeno fusionado, ambos opcionalmente sustituidos con halógeno y/o (1-4C) alquil.

En una incorporación, R2 es H, (1-4C) alquil o (1-6C)alquenil, ambos opcionalmente sustituidos con un grupo (5-10C)aril, el cual es opcionalmente sustituido con uno o mas halógenos y/o (1-4C)alquil; y R3 es H o (1-4C)alquil, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; y R4 es ciclopropil o ciclopropenil, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos y/o (1-4C)alquil.

En otra incorporación, R2 junto con R3 forman un anillo carbocíclico de 3-, 4-, 5-, o 6-miembros; y R4 es ciclopropil o ciclopropenil ambos opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos y/o (1-4C)alquil.

En una incorporación mas, R2 es H o (1-4C) alquil; y R3 junto con R4 forman un anillo carbocíclico saturado o no saturado de 5-, 6- ó 7- miembros.

En una incorporación específica, X es O.

En otra incorporación específica, R4 es ciclopropil.

En una incorporación específica mas, A1, A3, A4 y A5 son C, sustituido con R1, y A2 es N.

En una incorporación R2 es H, (1-4C)alquil o (1-4C)alkenil.

En una incorporación específica, X es O, A1, A3, A4 y A5 son C, sustituido con R1, y A2 es N; R2 es H, (1-4C)alquil o (1-4C)alkenil; R3 es H o (1-4C)alquil, opcionalmente sustituido con uno o más halógenos; y R4 es ciclopropil; o R2 junto con R3 forman un anillo carbocíclico de 3-, 4-, 5-, o 6-miembros; y R4 es ciclopropil.

En una incorporación particular, X es O, A1, A3, A4 y A5 son C; A2 es N; R1 es H; R2 es metil; R3 es H; R4 es ciclopropil; y R5 es H.

En otra incorporación particular, X es O, A1, A3, A4 y A5 son C; A2 es N; R1 es H; R2 es etenil; R3 es H; R4 es ciclopropil; y R5 es H.

Los compuestos de esta invención son previstos para usar en terapia.

La invención provee una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En otra incorporación, una composición farmacéutica es prevista para anticoncepción. En otra incorporación, una composición farmacéutica es prevista para terapia de reemplazo hormonal. En una incorporación mas, una composición farmacéutica es prevista para el tratamiento de un desorden ginecológico.

La invención involucra además un uso de un compuesto de la invención para la manufactura de un medicamento. En una incorporación, un uso de un compuesto de la invención es para la manufactura de un anticonceptivo. En otra incorporación, un uso de un compuesto de la invención es para la manufactura de un medicamento para terapia de reemplazo hormonal o para el tratamiento de un desorden ginecológico.

La invención provee además un método de anticoncepción que incluye la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la invención a una individuo que lo requiere.

La invención provee además un método de tratar un desorden ginecológico que incluye la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la invención a una individuo que lo requiere.

Compuestos de la Formula I donde X es NOH, NO(alquil) y NO(acil) fueron preparados de compuestos de Formula I donde X es O mediante el tratamiento con H_2NOH , $H_2NO(alquil)$ o $H_2NO(acil)$ o sales de estos aminos.

Como se representa en el Esquema 1 compuestos de la Formula I donde X es O (Formula I en Esquema 1) fueron preparados de compuestos de la Formula II. En este esquema Pg fue un grupo protector adecuado de la función carbonil en la

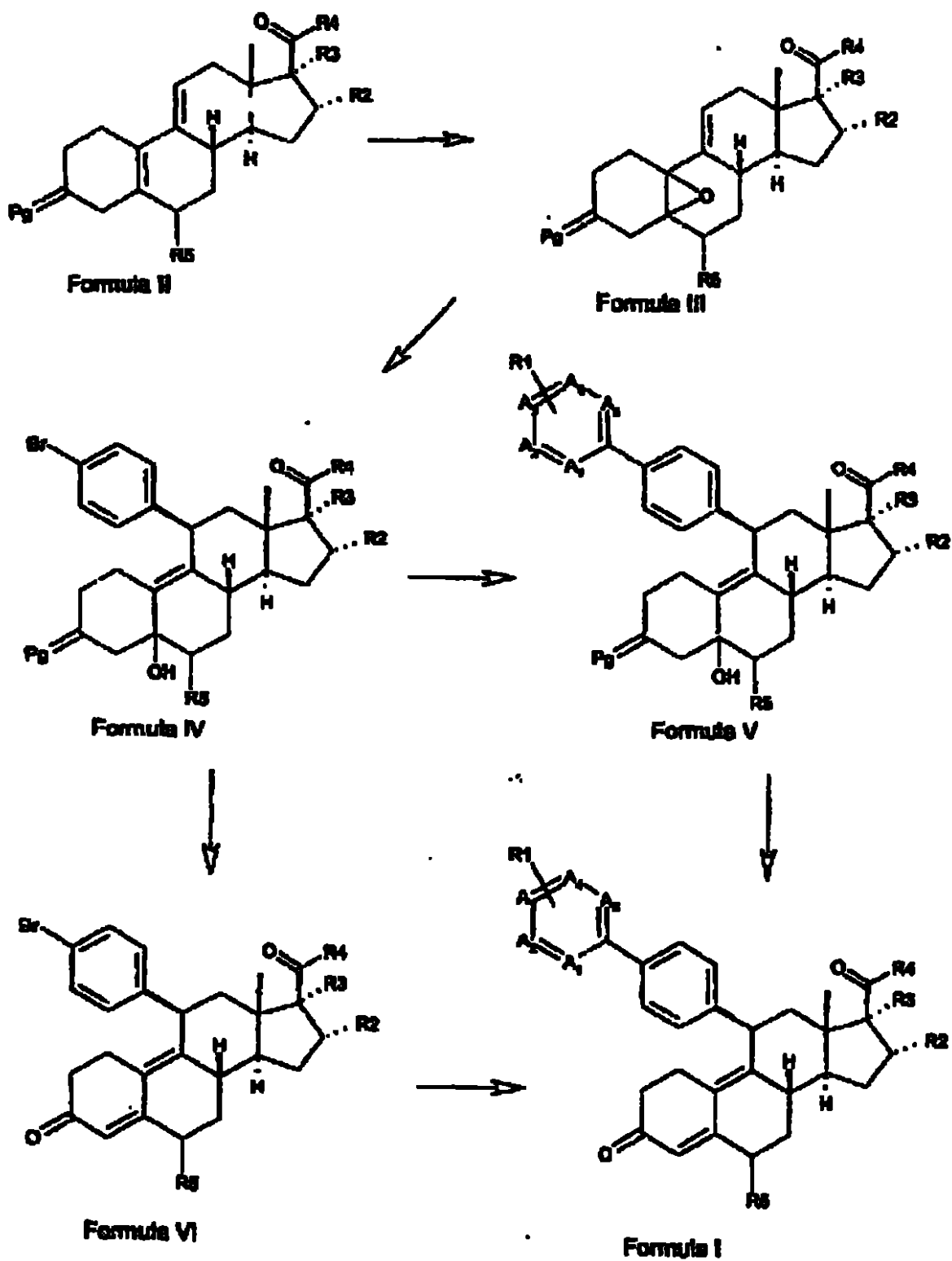
posición 3 de los esteroides. Muchos grupos protectores conocidos en el arte son descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" por Greene T.W y Wuts P.G.M (John Wiley & Sons, New York). Grupos protectores del tipo adecuado son los quetales; en particular son adecuados los quetales cíclicos tales como 1,3-dioxolanos. El grupo carbonil en la posición 17 del esteroide fue usado como tal en esta secuencia de reacción, o fue enmascarado en la forma de un equivalente sintético tal como un grupo hidroximetil (el cual en un momento posterior en la síntesis fue oxidado de vuelta a un carbonil). Otra opción es la protección del carbonil mediante un grupo protector quetal.

Compuestos de la Formula II fueron oxidados a un epóxido de Formula III usando varios métodos conocidos en el arte tales como tratamiento con peróxido de hidrógeno en la presencia de trifluoroacetofenona. El tratamiento de tal epóxido con bromuro de (4-bromofenil)magnesio en la presencia de una sal Cu(I) adecuada como cloruro de cobre(I) produjo compuestos de la Formula IV. Compuestos de la Formula IV fueron transformados a compuestos de la Formula V usando reacciones de emparejamiento cruzado mediadas por paladio tales como las reacciones Suzuki, Stille y Negishi. Remoción del grupo protector de los compuestos de la Formula V usando métodos conocidos en el arte tal como, en el caso de quetales, ácidos acuosos arrojaron compuestos de la Formula I. Tales métodos de desprotección pueden ser aplicados a compuestos de la Formula IV para dar compuestos de la Formula VI. Los últimos compuestos pueden ser transformados a compuestos de la Formula I usando reacciones de emparejamiento cruzado mediadas por paladio.

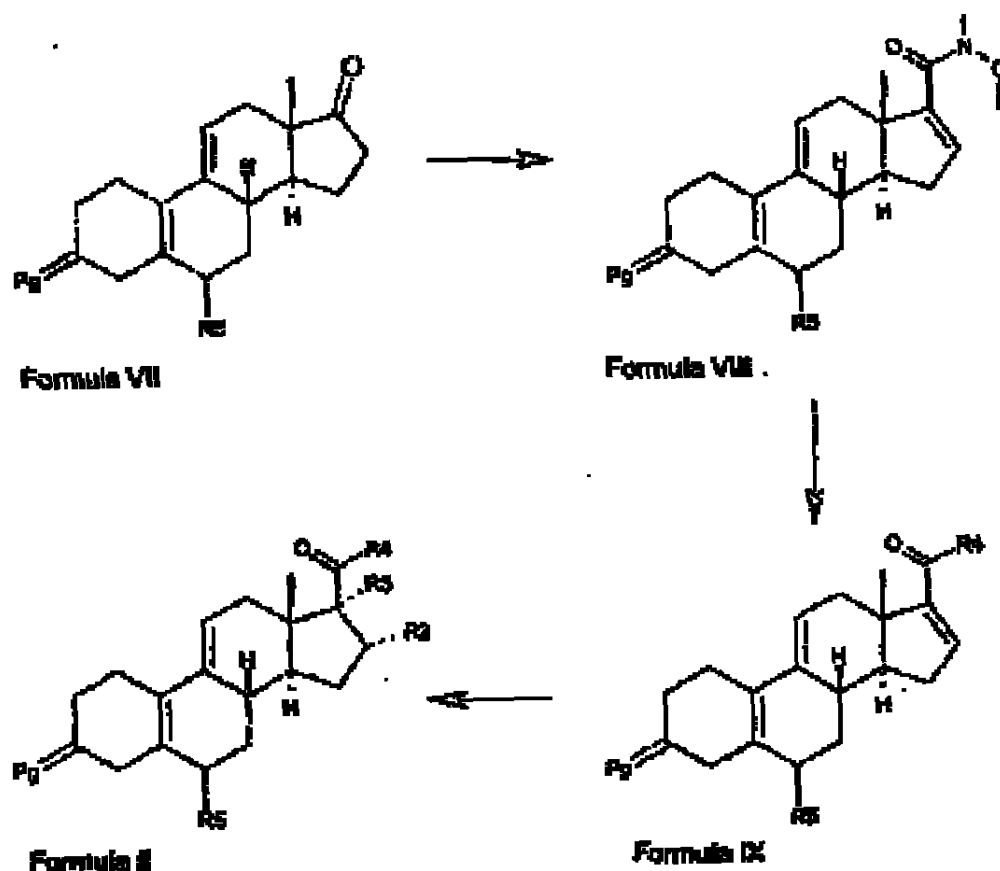
Compuestos de la Formula II en la cual R₄ es ciclopropil o ciclopropenil fueron preparados de compuestos de Formula VII como se representa en el Esquema 2. Compuestos de la Formula VII son descritos en la literatura (por ejemplo van der Heuvel, M.J. y Groen, M.B. Rec. Trav. Chim. Pay-Bas, 112, 107(1993),

EP289073, EP277676, DE3617883, EP548041, EP582338). Compuestos de la Fórmula VII fueron transformados en enol triflato usando una base y un reagente de triflación. Un ejemplo de una combinación adecuada de reagentes es hexametildisilazano de litio como base seguido de la adición de N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) como agente de triflación. Los enol triflato resultantes fueron transformados en compuestos de Fórmula VIII usando una carbonilación mediada por paladio en la presencia de N,O-dimetilhidroxilamina. El tratamiento de compuestos de la Fórmula VIII con ciclopropil-Grignard, ciclopropilato, ciclopropenil-Grignard, o ciclopropenilato produjo compuestos de Fórmula IX. El tratamiento de los últimos compuestos con compuestos de R²-litrato o R²-Grignard en la presencia de una sal de Cu(I) adecuada seguido de apagado con agua arrojó compuestos de Fórmula II donde R³ es H; alternativamente, apagado con una reagente alquilante tal como yoduro de metil o similar produce compuestos de Fórmula II donde R³ es alquil.

Compuestos de la Fórmula II donde R³ junto con R⁴ forman un anillo carbocíclico de 5 miembros pueden ser preparados usando el método descrito en la Patente U.S. No. 5,084,450. En general, compuestos de la Fórmula II donde R³ junto con R⁴ forman un anillo carbocíclico de 5-, 6-, o 7- miembros pueden ser preparados de compuestos de la Fórmula VII usando los métodos descritos por Mash, E.A. et al. en J. Org. Chem. 55, 2045 (1990). En esta publicación el método fue aplicado para transformar una cetona en compuesto spiro de 6 miembros. Este método puede ser extendido a compuestos spiro de 5- o 7- miembros mediante el uso de éter 4-iodobutil *tert*-butildimetilsilil o éter 6-iodobutil *tert*-butildimetilsilil en vez de éter 5-iodopentil *tert*-butilmetilsilil aplicado en la publicación para preparar un compuesto spiro de 6 miembros.



ESQUEMA 1



ESQUEMA 2

Un compuesto de acuerdo a la invención es un compuesto como se definió arriba en la Formula I, una sal de él, un hidrato de él y/o un prodrug de él.

En esos casos en que un compuesto de la invención contiene un átomo de nitrógeno de basicidad adecuada, el compuesto puede ser usado como una base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable.

El término sal farmacéuticamente aceptable representa esas sales que son, dentro del ámbito del juicio médico, adecuadas para ser usadas en contacto con los tejidos de humanos y/o animales sin una toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y son conmensurables con una relación beneficio/riesgo razonable. Sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en el arte.

Elas pueden ser obtenidas durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la invención, o separadamente mediante la reacción de la función de base libre con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, o con un ácido orgánico tal como por ejemplo ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico, ácido malónico, ácido fumarico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiónico, ácido acético, ácido metanosulfónico y similares.

Los prodrugs representan productos que son rápidamente transformados in vivo al compuesto parental de la fórmula anterior, por ejemplo por hidrólisis en el estómago y/o en la sangre, metabolismo en el hígado u otro proceso conocido a aquellos hábiles en el arte. Por ejemplo, aquellos hábiles en el arte reconocerán que los compuestos de la Fórmula I donde X es H₂ puede esperarse que sean metabolizados al compuesto análogo donde X es O, que muestra actividad in vitro aún si el prodrug donde X es H₂ no la muestra.

Los términos usados en la definición de los compuestos de la invención de acuerdo a la Fórmula I tienen los siguientes significados:

-(1-4C)alquil es un grupo alquil ramificado o no ramificado que tiene 1 - 4 átomos de carbono, por ejemplo metil, etil, propil, isopropil, butil, sec-butil o tert-butil;

-(1-4C)alkoxi significa (1-4C)alquiloxi, donde (1-4C)alquil tiene el significado definido arriba.

-(1-6C)alquenil es un grupo alquonil ramificado o no ramificado que tiene 1 - 6 átomos de carbono, tal como etenil, 1-metil-etenil, 2-propenil, 2-butenil y similares.

-(1-10)aril es un grupo aromático carbocíclico que tiene 6 - 10 átomos de carbono, tal como fenil, 1-naftil o 2-naftil;

-(1-4C)acil es un grupo alquilcarbonil que tiene 1 - 4 átomos de carbono, tal como formil, acetil o propionil;

-aza-*aril* significa un sistema de anillo aromático monocíclico o bicíclico, en el cual al menos uno de los anillos contiene al menos un átomo de anillo de nitrógeno.

Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, piridil, pirimidinil, quinolinil, naftiridil y similares;

-carbocíclico, cuando se menciona en el contexto de un anillo, significa que todos los átomos que constituyen el anillo son átomos de carbono;

-spirocicloalcano es un sustituyente consistente de un grupo alcanediil del cual los dos átomos terminales están enlazados al mismo átomo de carbono, formando así un sistema de anillo spiro;

-spirocicloalkeno es un sustituto consistente de un grupo alquenediil del cual los dos átomos terminales están enlazados al mismo átomo de carbono, formando así un sistema de anillo spiro;

-los prefijos (1-4C), (2-4C) etc, tienen el significado usual para restringir el significado del grupo indicado a aquellos con 1 a 4, 2 a 4 etc, átomos de carbono;

-halógeno se refiere a fluor, cloro, bromo y yodo;

-spirocicloalkanona es un anillo spirocicloalcano donde uno de los átomos de carbono está formando un grupo carbonil;

spirocicloalkenona es un anillo spirocicloalkeno donde uno de los átomos de carbono está formando un grupo carbonil.

La afinidad y eficacia del receptor de progestágeno de los compuestos de acuerdo a la invención los hacen adecuados para su uso en el control de fertilidad y reproducción; por ejemplo, en la anticoncepción femenina, y además para HRT femenina, el tratamiento de desórdenes ginecológicos, como componentes de la anticoncepción masculina y en métodos de diagnóstico focalizados en la cantidad y/o localización de los receptores de progesterona en diferentes tejidos. Para el último propósito puede ser preferido hacer variantes marcadas isotópicamente de los compuestos de acuerdo a la invención.

Los compuestos de la invención pueden ser además útiles para el tratamiento de endometriosis, menorragia, menometrorragia, dismenorrea, acné, fibroides, osteoporosis así como otros desórdenes de los huesos, reparación de fracción de hueso, sarcopenia, escalofrío, envejecimiento de la piel, disfunción sexual femenina, síntomas de postmenopausia, arterioesclerosis, anemia aplásica, lipodistrofia, efectos secundarios de quimioterapia, tumores (localizados por ejemplo en el seno, ovario o útero) y otros.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados en conjunción con estrógenos, andrógenos, progestágenos, antiprogestágenos, y otros compuestos adecuados tales como ácido fólico, vitaminas, minerales etc.

Los métodos para determinar la fijación de receptor así como los ensayos in vivo e in vitro para determinar la actividad biológica de los compuestos son bien conocidos. En general, el receptor expresado (o una parte funcional de él) es tratado con un compuesto de la invención y la fijación o la estimulación o la inhibición de una respuesta funcional es medida.

Para medir una respuesta funcional, DNA aislado codificando el gen receptor de progesterona, preferiblemente el receptor humano, es expresado en células anfitrionas adecuadas. Tal células podría ser la célula de Ovario de Hamster Chino (CHO), pero otras células son también adecuadas. Preferiblemente las células son de origen mamífero. Los métodos para construir líneas de células que expresan receptores de progesterona recombinados son bien conocidos en el arte (Sambrook et al. *Molecular Cloning: a Laboratory Manual*, Cold Springs Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, última edición). La expresión del receptor es lograda mediante la expresión del DNA que codifica la proteína deseada.

Las técnicas para mutagénesis sitio-dirigida, ligadura de secuencias adicionales, PCR, y construcción de sistemas de expresión adecuados son todas, por ahora, bien conocidas en el arte. Porciones o todo el DNA que codifica la proteína deseada pueden ser construido sintéticamente usando técnicas de fase sólida estándar, preferiblemente para incluir sitios de restricción para facilidad de la ligadura. Elementos de control adecuados para la transcripción y traducción de las secuencias codificantes incluidas pueden ser provistos a través de secuencia codificadoras de DNA. Como es bien conocido, ahora están disponibles sistemas de expresión que son compatibles con una amplia variedad de anfitriones, incluyendo anfitriones procarióticos tales como bacterias y anfitriones eucariótico, tales como levadura, células de plantas, células de insectos, células de mamíferos, células de aves y similares.

Las células que expresan el receptor son luego contactadas con un compuesto de la invención para observar la fijación, o la estimulación o la inhibición de una respuesta funcional.

Alternativamente, citosol aislado que contiene el receptor expresado puede ser usado para medir fijación de un compuesto de la invención.

Para las mediciones de fijación compuestos radiactiva o fluorescentemente marcados pueden ser usados. Como compuesto de referencia, la hormona nativa, u otros compuestos que se fijan al receptor, pueden ser usados. Como una alternativa, ensayos de competencia de fijación pueden ser realizados también. Otros ensayos involucran la separación selectiva de compuestos agonistas/antagonistas mezclados de receptores de progesterona de la invención mediante la determinación de la regulación del gen mRNA objetivo natural receptor-modificada, por ejemplo, genes regulados por el receptor a través de la fijación del receptor en la región promotora del gen. Los niveles de gen mRNA objetivo serán reducidos o incrementados, dependiendo del efecto inhibitor o estimulador del compuesto de la invención sobre la fijación al receptor.

Adicionalmente a la mediciones directas de niveles de mRNA en las células expuestas, pueden ser usadas células que adicionalmente a la trasfección con el DNA que codifica el receptor han sido también trasfectadas con un segundo DNA que codifica un gen reportero, la expresión del cual responde a la fijación del receptor hacia elementos sensibles en el promotor del gen reportero particular. Tales elementos sensibles podrían ser elementos hormona-sensibles clásicos, bien conocidos en el arte y descritos por ejemplo en Beato, M, Chalepakidis, G. Schauer, M, Slater, EP J.Steroid Biochem. 5(1989)737-47 o podría ser construido en tal forma que ellos estén conectados a elementos sensibles novedosos. En general, la expresión de gen reportero puede ser controlada por cualquier elemento de respuesta que reaccione a la fijación de receptor de progesterona. Genes reportero adecuados son por ejemplo, LacZ, fosfatasa alcalina, luciferasa de luciérnaga y proteína verde fluorescente.

Para seleccionar compuestos de la invención con un efecto modulador mezclado sobre el receptor de progesterona, la prueba en el modo agonístico debe resultar en una actividad intrínseca entre cerca de 15 % y cerca del 85 % de la actividad máxima cuando (16 α)-16-etil-21-hidroxi-19-norpregn-4-ene-3,20-diona es usada como referencia. Mas aún, esta actividad agonística máxima debe ser alcanzada a una concentración de 10^{-6} o menos, y preferiblemente a una concentración de 10^{-8} o menos.

En el modo antagonístico, la prueba debe resultar en una actividad intrínseca de entre cerca de 85 % y cerca del 15 % de la actividad máxima cuando (6 β , 11 β , 17 β)-11-[4-(dimetilamino)fenil]-4',5'-dihidro-6-metilspiro[estra-4,9-diene-17,2'(3'H)-furan]-3-uno es usado como referencia.

Un criterio adicional es el valor IC_{50} , el cual debe ser $< 10^{-6}$ M, preferiblemente $< 10^{-8}$ M. Será entendido por aquellos hábiles en el arte que para los compuestos de la presente invención con un perfil P/AP mezclado es entendido que tendrán un

perfil variando de una combinación de actividad agonística intrínseca mínima de cerca del 15% y una actividad antagonística máxima de cerca del 85 % o una combinación de actividad agonística intrínseca máxima de cerca del 85% y una actividad antagonística mínima de cerca del 15 %. Aquellos hábiles en el arte también reconocerán que, debido a la variación biológica en el ensayo, no es siempre necesariamente el caso de que la actividad agonística intrínseca y la actividad antagonística intrínseca sumen exactamente el 100%.

Los practicantes hábiles reconocerán adicionalmente que los valores EC_{50} e IC_{50} deseables son dependientes del compuesto de la invención que este siendo probado. Por ejemplo, un compuesto con un EC_{50} que es menor de 10^{-8} M es, generalmente, considerado un candidato para selección en un medicamento. Preferiblemente este valor es menor de 10^{-9} M. Sin embargo, un compuesto que tiene un mas alto EC_{50} y/o IC_{50} , pero tiene una adecuada selectividad (o una combinación de selectividad agonística y antagonística) por el receptor particular, puede ser todavía un candidato para selección en un medicamento.

Básicamente cualquier ensayo de transactivación en células de mamíferos (línea de células o cultivo primario) que pueda suministrar información acerca de la posible activación del receptor puede ser usada para el propósito de seleccionar ligandos potentes y adecuados. El valor adicional de usar varios sistemas de células, con células que se originan de diferentes órganos, es que información sobre el potencial de especificidad de tejido de los ligandos es obtenida. Sin limitación, ejemplos de células frecuentemente usadas para este propósito son, además de las células CHO, por ejemplo células T47D, células MCF7, células ECC-1, células HeLa, cultivos primarios de células endometriales, y células pituitarias.

Rutas adecuadas para la administración de los compuestos de la invención (también llamados componentes activos) son administración oral, rectal, nasal, topical, (que incluye trasdermal, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica) o administración a través de un implante. En una incorporación específica, los compuestos pueden ser administrados oralmente. La cantidad exacta y el régimen de administración del ingrediente activo, o una composición farmacéutica de él, será necesariamente dependiente de los efectos terapéuticos que se quieren alcanzar (por ejemplo, anticoncepción, HRT, endometriosis) y pueden variar con el compuesto en particular, la ruta de administración, y la edad y condición del individuo a quien el medicamento va a ser administrado.

En general, la administración parenteral requiere de cantidades más bajas que en otros métodos de administración que son más dependientes de la adsorción. Sin embargo, una dosis para humanos probablemente contiene de 0.0001- 25 mg por kg de peso. La dosis deseada puede ser presentada como una dosis o como múltiples sub-dosis administradas a intervalos apropiados a través del día o, en caso de las receptoras femeninas, como dosis para ser administradas a intervalos apropiados (diariamente) a través del ciclo menstrual.

La presente invención se relaciona así a una composición farmacéutica que incluye un compuesto de acuerdo a la Fórmula 1 mezclado con auxiliares farmacéuticos adecuados, y opcionalmente con otros agentes terapéuticos. Los auxiliares deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la composición y no ser dañinos a los receptores de ellos.

Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas adecuadas para administración oral, rectal, nasal, topical, (que incluye trasdermal, bucal y sublingual), vaginal o parenteral (que incluye subcutánea, intramuscular,

intravenosa o intradérmica) o administración a través de un implante. Estas composiciones pueden ser preparadas por métodos conocidos en el arte de la farmacia, por ejemplo, usando métodos tales como esos descritos en Gennaro et al. *Remington's Pharmaceutical Sciences* (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, ver especialmente la Parte 8: *Pharmaceutical Preparations and Their Manufacture*)

Tales métodos incluyen el paso de llevar en asociación el ingrediente activo con cualquier agente auxiliar. El agente(s) auxiliar, también llamado ingrediente(s) accesorio, incluye esos convencionales en el arte (Gennaro *supra*) , tales como vehículos, llenantes, aglutinantes, diluyentes, desintegrantes, lubricantes, colorantes, agentes saborizantes, anti-oxidantes y agentes humectantes.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración oral pueden ser presentadas como dosificaciones discretas tales como píldoras, tabletas, grageas o cápsulas, o como polvos o granulados, o como una solución o suspensión. El ingrediente activo puede también ser presentado como un bolus o una pasta. La composición puede además ser procesada en un supositorio o enema para administración rectal.

La invención incluye además una composición farmacéutica, como se describió aquí antes, en combinación con el material de empaque, que incluye instrucciones para el uso de la composición para el uso como se describió aquí antes.

Para la administración parenteral, las composiciones adecuadas incluyen inyección estéril de solución acuosa y no acuosa. Las composiciones pueden ser presentadas en contenedores de dosis-única o multi-dosis, por ejemplo vials sellados o ampollitas, y pueden ser almacenadas en una condición seca-congelada (liofilizada) que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por

ejemplo agua, antes de usarse. Composiciones o formulaciones adecuadas para la administración por inhalación nasal incluyen polvo fino o niebla la cual puede ser generada por medio de dosis medidas en aerosoles presurizados, nebulizadores o insufladores.

Los compuestos de la invención pueden ser también administrados en la forma de dispositivos consistentes de un núcleo del material activo, encamisado por una membrana reguladora de tasa liberadora. Tales implantes van a ser aplicados subcutáneamente o localmente, y liberarán el ingrediente activo a una tasa aproximadamente constante durante un periodo de tiempo relativamente largo, por ejemplo dos semanas a años. Métodos para la preparación de los dispositivos farmacéuticos implantables como tales son conocidos en el arte, por ejemplo como se describe en EP 303,306.

Los compuestos de la invención pueden también ser administrados en la forma de un anillo vaginal tal como se describe en EP 876815.

Los compuestos de la invención pueden ser producidos por varios métodos conocidos en el arte de la química orgánica en general. Mas específicamente las rutas de síntesis ilustradas en las anteriores y siguientes esquemas y ejemplos pueden ser usados. En los esquemas y ejemplos las siguientes abreviaturas son usadas:

THF: tetrahidrofuran
DMF: N,N-dimetilformamida
NaHCO₃: Hidrogenarbonato de sodio
NH₄Cl: cloruro de amonio
Na₂S₂O₃: tiosulfato de sodio
SiO₂: dióxido de sílice (gel de sílica)
Na₂SO₄: sulfato de sodio

Mg SO₄: sulfato de magnesio
LCMS: cromatografía líquida/espectrometría de masa
HPLC: cromatografía líquida de alto desempeño.
NMR: resonancia magnético nuclear.
M: molar

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Preparación de (11 β , 18 α , 17 β)-17-ciclopropilcarbonil-16-metil-11-[4-(3-piridinil)-fenil]estra-4,9-dien-3-uno

a. 1,2-etanodiol acetat 17-[(Trifluorometil)sulfonil]oxi]estra-5(10),9(11),16-trien-3-uno cíclico

Hexametildisilazano de litio (1M en THF, 478 mL, 478 mmol) fue adicionado a THF (1L) y enfriado a -40 °C bajo una atmósfera de nitrógeno. Una solución de 3-(1,2-etanodiol acetat) estra-5(10),9(11)-dieno-3,17-diona cíclico (50 g, 159 mmol) en THF seco (500 mL) fue adicionado por goteo mientras la temperatura de la reacción se elevaba lentamente hasta -15 °C. Después de agitarse 30 minutos a -15 °C, N-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (62.5 g, 175 mmol) fue adicionado por cochedas y la mezcla de reacción fue agitada durante 3 horas a 0 °C. Una solución acuosa de NHCO₃ saturada fue adicionada por goteo (exotérmica) seguida de agua. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída tres veces con acetato de etil. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (Na₂SO₄) y evaporadas hasta secado.. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (SiO₂, heptano/acetato de etil, 4/1) para dar 1,2 etanodiol acetat 17-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]estra-5(10),9(11),16-trien-3-uno cíclico (90.1 g, 159 mmol, 100 % de rendimiento, todavía incluyendo

algún solvente). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.91 (s, 3H), 1.20-2.55 (m, 16H), 3.98 (s, 4H), 5.52 (m, 1H), 5.59 (m, 1H).

b. N-metoxi-N-metil-3,3-[1,2-etanodiolbis(oxi)]oxo-estra-5(10),9(11),16-trieno-17-carboxamida

Trietilamina (221 mL, 1.59 mol), trietilfosfina (8.67 g, 2.25 mmol) y N,O-dimetilhidroxilamina. HCl (82.2 g, 843 mmol) fue adicionado a una solución de 1,2-~~etanodiol~~ acetal 17-[[trifluorometil]sulfonyl]ox]estra-5(10),9(11),16-trien-3-uno cíclico (70.9 g, 159 mmol) en DMF (1.5 L). Monóxido de carbono fue pasado a través de la solución durante 10 minutos, luego acetato de paladio(II) (2.98 g, 12.7 mmol) fue adicionado y la mezcla de reacción fue agitada de un día para otro a 60 °C bajo un atmósfera de CO. La mezcla de reacción fue vertida dentro de una solución acuosa de NH_4Cl saturad y extraída tres veces con acetato de etil. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (Na_2SO_4) y evaporadas hasta secado. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (SiO_2 , heptano/acetato de etil, 2/1) para obtener N-metoxi-N-metil-3,3-[1,2-~~etanodiol~~bis(oxi)]estra-5(10),9(11),16-trieno-17-carboxamida (59.7 g, 139 mmol, 87 % de rendimiento, todavía conteniendo algún solvente). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.97 (s, 3H), 1.25-2.58 (m, 16H), 3.25 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.99 (s, 4H), 5.58 (m, 1H), 6.41 (m, 1H).

c. 1,2 etanodiol acetal 17-(Ciclopropilcarbonyl)estra-5(10),9(11),16-trien-3-uno cíclico

Una solución de bromuro de ciclopropil (22.3 mL, 278 mmol) en éter dietil (20 mL) fue lentamente adicionada a una suspensión enfriada (0 °C) de litio liturado (5.8 g, 834 mmol) en éter (380 mL) (exotérmica) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue agitada durante 90 minutos mientras la temperatura se

elevó a la temperatura ambiente. La solución de este litio fue lentamente adicionada a una solución enfriada (0 °C) de N-metoxi-N-metil-3,3-[1,2-etanodifilbis(oxd)]estra-5(10),9(11),16-triene-7-carboxamida (59.7 g, 139 mmol) en THF (260 mL). Después de agitar esta mezcla durante 2 horas a 0 °C, una solución acuosa de NH₄Cl saturada fue adicionada por goteo (exotérmica) seguida de agua. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída tres veces con acetato de etil. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (Na₂SO₄) y evaporadas hasta secado. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (SiO₂, heptano/acetato de etil, 4/1) para obtener 1,2 etanodiil acetal 17-(Ciclopropilcarbonil)estra-5(10),9(11),16-trien-3-uno cíclico (33.9 g, 93 mmol, 67 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.82-2.67 (m, 24H), 3.99 (s, 4H), 5.59 (m, 1H), 6.88 (m, 1H).

d. 1,2 etanodiil acetal (16α, 17β)-17-(ciclopropilcarbonil)-16-metilestra-5(10),9(11),16-dien-3-uno cíclico

Cloruro de metilmagnesio (3 M en THF, 92.6 mL, 278 mmol) fue adicionado a una solución agitada y enfriada (0 °C) de acetato de cobro(II) (1.7 g, 9.3 mmol) en THF (1L) bajo una atmósfera de nitrógeno. Una solución de 1,2 etanodiil acetal 17-(Ciclopropilcarbonil)estra-5(10),9(11),16-trien-3-uno cíclico (33.9 g, 93 mmol) y cloruro de trimetilsilil (58.5 mL, 463 mmol) en THF (500 mL) fue adicionada por goteo mientras la temperatura fue mantenida a 0 °C. Después de 1 hora otro equivalente de cloruro de metilmagnesio fue adicionado por goteo y la agitación fue continuada durante 30 minutos a 0 °C. Una solución acuosa de NH₄Cl saturada fue adicionada por goteo seguida de agua. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída tres veces con acetato de etil. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (Na₂SO₄) y evaporadas hasta secado para dar 1,2 etanodiil acetal (16α, 17β)-17-(ciclopropilcarbonil)-16-metilestra-5(10),9(11),16-dien-3-uno cíclico (32.6 g, 88

mmol, 93 % de rendimiento) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.61 (s, 3H), 0.80-2.79 (m, 26H), 3.88 (s, 4H), 5.53 (m, 1H).

e. 1,2 etanodil acetal (5 α ,10 α ,16 α ,17 β)-17-(ciclopropilcarbonil)-5,10-epoxi-16-metilestr-9(11)-en-3-uno cíclico.

A una solución agitada de 1,2 etanodil acetal (16 α , 17 β)-17-(Ciclopropilcarbonil)-16-metilestr-5(10),9(11),16-dien-3-uno cíclico (32.9 g, 86 mmol) en diclorometano (500 mL), piridina (2.1 mL, 26.7 mmol), trifluoroacetofenona (12.1 mL, 86.1 mmol) y peróxido de hidrógeno (30 % en agua, 96.1 mL) fueron adicionados. El sistema de dos fases resultante fue vigorosamente agitado a temperatura ambiente durante 2 días. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída dos veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas dos veces con solución acuosa de NH_4Cl saturada, lavadas con salmuera, secadas (Na_2SO_4) y evaporadas hasta secado. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (SiO_2 , heptano/acetato de etil, 5/1) para obtener 1,2 etanodil acetal (5 α ,10 α ,16 α ,17 β)-17-(ciclopropilcarbonil)-5,10-epoxi-16-metilestr-9(11)-en-3-uno cíclico (27.9 g, 70.1 mmol, 81 % de rendimiento, 16 % de β -epóxido presente). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.61 (s, 3H), 0.81-2.78 (m, 26H), 3.87-3.96 (m, 4H), 6.02 (m, 1H).

f. 1,2 etanodil acetal (5 α ,11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-bromofenil)-17-(ciclopropilcarbonil)-5-hidroxi-16-metilestr-9-en-3-uno cíclico.

Un grano de todo fue adicionado a magnesio (8.4 g, 350 mmol) y calentado por 1 minuto. Una solución de 1,4-dibromobenceno (85.1 g, 350 mmol) y unas pocas gotas de 1,2-dibromoetano en THF (400 mL) fueron adicionadas por goteo bajo un atmósfera de nitrógeno mientras la temperatura fue mantenida a 45 °C. Después de 1 hora de agitación a 45 °C esta suspensión Grignard fue adicionada a una

solución enfriada (-40 °C) de 1,2 etanodiol acetal (5 α ,10 α ,16 α ,17 β)-17-(ciclopropilcarbonil)-5,10-epoxi-16-metilestr-9(11)-en-3-uno cíclico (27.9 g, 70.1 mmol) y cloruro de cobre(I) en THF (550 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno mientras la temperatura se mantuvo a -40 °C. La mezcla de reacción fue agitada por 2 horas mientras la temperatura se elevó a la temperatura ambiente. Una solución acuosa de NH₄Cl saturada fue adicionada por goteo (exotérmica) seguida por agua. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída tres veces con acetato de etil. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa de NaHCO₃ y salmuera, secadas (Na₂SO₄) y evaporadas hasta secado. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (SiO₂, heptano/acetato de etil, 2/1) para obtener 1,2 etanodiol acetal (5 α ,11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-bromofenil)-17-(ciclopropilcarbonil)-5-hidroxi-16-metilestr-9-en-3-uno cíclico (30.0 g, 54.1 mmol, 77 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.24 (s, 3H), 0.80-2.71 (m, 26H), 3.89-4.05 (m, 4H), 4.23 (d, J = 6 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.05-7.09, (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H).

g. (11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-bromofenil)-17-ciclopropilcarbonil-16-metilestra-4,8-dien-3-uno.

Ácido clorhídrico 2 N (81.1 mL, 162 mmol) fue adicionado a una solución de obtener 1,2 etanodiol acetal (5 α ,11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-bromofenil)-17-(ciclopropilcarbonil)-5-hidroxi-16-metilestr-9-en-3-uno cíclico (30.0 g, 54.1 mmol) en acetona (600 mL). Después de agitar esta solución durante 10 minutos a temperatura ambiente, una solución acuosa de NaHCO₃ saturada fue adicionada. La mezcla de reacción fue extraída tres veces con acetato de etil. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (Na₂SO₄) y evaporadas hasta secado. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (SiO₂, heptano/acetato de etil, 2/1) para obtener (11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-bromofenil)-17-ciclopropilcarbonil-16-metilestra-4,8-dien-3-uno (17.6 g, 35.7 mmol,

66 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.30 (s, 3H), 0.84-2.78 (m, 24H), 4.34 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H) 5 7.02-7.05 (m, 2H) 5 7.37-7.41 (m, 2H).

h. (11 β ,16 α ,17 β)-17-ciclopropilcarbonil-16-metil-11-[4-(3-piridinil)fenil]estra-4,9-dien-3-uno.

(11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-bromofenil)-17-ciclopropilcarbonil-16-metilestra-4,9-dien-3-uno (10 g, 20.3 mmol), ácido 3-piridinilborónico (3.7 g, 30.4 mmol), fosfato de potasio (5.2 g, 24.3 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (442 mg, 0.61 mmol) y trifenilarsina (426 mg, 1.4 mmol) fueron disueltos en una mezcla de dioxano (240 mL) y agua (30 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 horas a 100 °C y luego enfriada hasta temperatura ambiente.. Agua fue adicionada y la mezcla fue extraída tres veces con acetato de etil. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (MgSO_4) y evaporadas hasta secado. Purificación por cromatografía de columna (SiO_2 , heptano/acetato de etil, 2/1 a 1/2) dio un producto crudo (8.3 g, 16.9 mmol) el cual fue cristalizado desde acetonitrilo/agua para dar (11 β ,16 α ,17 β)-17-ciclopropilcarbonil-16-metil-11-[4-(3-piridinil)fenil]estra-4,9-dien-3-uno (5.5 g, 11.2 mmol, 55 % de rendimiento) mp 206 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.35 (s, 3H) 5 0.86-2.86 (m, 24H), 4.46 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 10$ y 8 Hz, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.88 (dt, $J = 10$ y 4 Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 6$ y 4 Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 4$ Hz, 1H).

Ejemplo 2

Preparación de Clorhidrato de (11 β ,16 α ,17 β)-17-ciclopropilcarbonil-16-metil-11-[4-(3-piridinil)fenil]estra-4,9-dien-3-uno

A una solución de (11 β ,16 α ,17 β)-17-ciclopropilcarbonil-16-metil-11-[4-(3-piridinil)fenil]estra-4,9-dien-3-uno (40 mg, 0.081 mmol) en acetonitrilo (1 mL)

fueron adicionados ácido clorhídrico 2N (40 µL) y agua (5 mL). Liofilización de esta mezcla dio Clorhidrato de (11β,16α,17β)-17-ciclopropilcarbonil-16-metil-11-[4-(3-piridinil)fenil]estra-4,9-dien-3-uno en rendimiento cuantitativo (40 mg, 0.08 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.34 (s, 3H), 0.80-2.85 (m, 24H) 4.47 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.31-7.35 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.64 (dd, J = 8 y 5 Hz, 1H), 8.18 (dt, J = 8 y 1 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 1 Hz, 1H).

Ejemplo 3

Preparación de (11β,16α,17β)-17-ciclopropilcarbonil-11-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-16-metilestra-4,9-dien-3-uno

La reacción de (11β,16α,17β)-11-(4-bromofenil)-17-ciclopropilcarbonil-16-metilestra-4,9-dien-3-uno y ácido 6-metoxi-3-piridinilborónico usando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 paso h arrojó el compuesto del título (54 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.35 (s, 3H), 0.84-0.89 (m, 6H), 1.08-1.15 (m, 1H), 1.33-1.39 (m, 1H), 1.45-1.54 (m, 1H), 1.62- 1.70 (m, 2H), 1.91-1.97 (m, 1H), 2.01-2.08 (m, 1H), 2.24-2.53 (m, 8H), 2.58-2.64 (m, 2H), 2.68-2.85 (m, 3H), 3.98 (s, 3H), 4.44 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 8.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7 Hz, 2H), 7.75-7.79 (m, 1H), 8.36-8.38 (m, 1H).

Ejemplo 4

Preparación de (11β,16α,17β)-11-[4-(6-cloropiridin-3-il)fenil]-17-ciclopropilcarbonil-16-metilestra-4,9-dien-3-uno

Para preparar el compuesto del título desde (11β,16α,17β)-11-(4-bromofenil)-17-ciclopropilcarbonil-16-metilestra-4,9-dien-3-uno y ácido 6-cloro-3-piridinilborónico al procedimiento descrito en el ejemplo 1 paso h fue ligeramente modificado. La mezcla de reacción fue calentada durante 4 horas y 2 equivalentes adicionales de ácido 6-cloro-3-piridinilborónico fueron adicionados en 4 porciones. Purificación

por LCMS seguido de liofilización dio el producto (11 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.34 (s, 3H), 0.84-2.84 (m, 24H), 4.45 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.38 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.82 (dd, $J = 8$ y 3 Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 3$ Hz, 1H).

Ejemplo 5

Preparación de (11 β ,16 α ,17 β)-17-ciclopropilcarbonil-11-[4-(6-fluoropiridin-3-il)fenil]-16-metilestra-4,9-dien-3-uno

(11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-Bromofenil)-17-ciclopropilcarbonil-16-metilestra-4,9-dien-3-uno y ácido 6-fluoro-3-piridinilborónico fueron usados como se describe en el ejemplo 1 paso h. Purificación por LCMS seguido de liofilización dio el producto (65 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.34 (s, 3H), 0.80-2.85 (m, 24H), 4.45 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.00 (dd, $J = 8$ y 3 Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.95 (dt, $J = 8$ y 3 Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 3$ Hz, 1H).

Ejemplo 6

Preparación de (11 β ,16 α ,17 β)-17-ciclopropilcarbonil-16-metil-11-[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]estra-4,9-dien-3-uno

(11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-Bromofenil)-17-ciclopropilcarbonil-16-metilestra-4,9-dien-3-uno y pinacolato de ácido 5-metoxi-3-piridinilborónico fueron usados como se describió en el ejemplo 1 paso h. Purificación por LCMS seguido de liofilización dio el producto (41 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.35 (s, 3H), 0.80-2.86 (m, 24H), 3.92 (s, 3H), 4.46 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 3$ y 1 Hz, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 8.28 (d, $J = 3$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 1$ Hz, 1H).

Ejemplo 7

Preparación de (11 β ,16 α ,17 β)-17-ciclopropilcarbonil-16-metil-11-[4-(3-quinolidinil)fenil]estra-4,9-dien-3-uno

(11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-Bromofenil)-17-ciclopropilcarbonil-16-metilestra-4,9-dien-3-uno y pinacolato de ácido quinolina-3-borónico fueron calentados durante 3 horas de acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 paso h. Purificación por LCMS seguido de liofilización dio el compuesto del título (18 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.38 (s, 3H), 0.78-2.89 (m, 24H), 4.49 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.56 (dt, J = 7 y 1 Hz, 1H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.72 (dt, J = 8 and 1 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8 y 1 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 3 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 3 Hz, 1H).

Ejemplo 8

Preparación de (11 β ,16 α ,17 β)-17-ciclopropilcarbonil-16-metil-11-[4-(4-piridazinil)fenil]estra-4,9-dien-3-uno

n-Butillitio (2.76 mL, 6.9 mmol, 2.5 M en hexano) fue adicionado por goteo a una solución enfriada (0 °C) de diisopropilamina (0.97 mL, 6.9 mmol) en tetrahidrofuran (2 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de agitarse por 30 minutos la mezcla de reacción fue enfriada a -78 °C y una solución de piridazina (452 μ L, 6.3 mmol) y cloruro de tributilín (1.9 mL, 6.9 mmol) fueron adicionados simultáneamente mientras la temperatura fue mantenida por debajo de -70 °C. La mezcla de reacción fue agitada durante 2 horas a -78 °C; subsecuentemente, una solución acuosa de NH₄Cl saturada fue adicionada y la mezcla de reacción fue extraída tres veces con acetato de etil. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas (MgSO₄) y evaporadas hasta secado. El producto crudo fue purificado mediante LCMS para obtener tributilstannilpiridazina (197 mg, 0.53 mmol, rendimiento del 8%). Esta tributilstannilpiridazina (183 mg, 0.49 mmol), (11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-Bromofenil)-17-ciclopropilcarbonil-16-metilestra-4,9-dien-3-

uno (100 mg, 0.20 mmol) y cloruro de bis(trifonilfosfina)paladio(II) fueron disueltos en dioxano (3 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue agitada de un día para otro a 110 °C y luego enfriada a temperatura ambiente. Agua fue adicionada y la mezcla fue extraída tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un filtro separador de fase y evaporada hasta secado. Purificación por LCMS seguida de liofilización dio (11 β ,16 α ,17 β)-17-ciclopropilcarbonil-16-metil-11-[4-(4-piridazinil)fenil]estra-4,9-dien-3-uno (78 mg, 0.16 mmol, 79 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.33 (s, 3H), 0.85-2.84 (m, 26H), 4.48 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.33-7.37 (m, 2H), 7.60-7.64 (m, 3H), 9.21 (dd, J = 5 y 1 Hz, 1H), 9.46 (dd, J = 3 y 1 Hz, 1H). El mismo compuesto del título fue también obtenido usando 4-tributilstannilpiridazina preparada de acuerdo al procedimiento descrito en Eur. J. Org. Chem. 2885 – 2896 (1998) y Tetrahedron Letters 38,5791 – 5794 (1997).

Ejemplo 9

Preparación de (11 β ,16 α ,17 β)-17-ciclopropilcarbonil-16-metil-11-[4-(pirazin-2-il)fenil]estra-4,9-dien-3-uno

De acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 8, (11 β ,16 α ,17 β)-17-ciclopropilcarbonil-16-metilestra-4,9-dien-3-uno y 2-tributilstannilpirazina fueron calentados en un microondas a 135 °C (150W, 25 minutos) para dar el compuesto del título (35 % de rendimiento) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.33 (s, 3H), 0.84-2.86 (m, 24H), 4.47 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.30-7.34 (m, 2H), 7.92-7.96 (m, 2H), 8.49 (d, J = 3 Hz, 1H), 8.61 (dd, J = 3 y 1 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 1 Hz, 1H).

Ejemplo 10

Preparación de (11 β ,16 α ,17 β)-17-ciclopropilcarbonil-16-metil-11-[4-(2-piridinil)fenil]estra-4,9-dien-3-uno

(PPh₃)₂PdCl₂ (4 mg, 0.006 mmol), dicloruro de paladio ferroceno (8 mg, 0.009 mmol) y bromuro de 2-piridilzina (2 mL, 1.0 mmol) fueron adicionados a una solución de (11β,16α,17β)-11-(4-Bromofenil)-17-ciclopropilcarbonil-16-metilestra-4,9-dien-3-uno (200 mg, 0.41 mmol) en THF (4 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción fue agitada durante 5 horas a 80 °C y luego enfriada hasta temperatura ambiente. Una solución acuosa de NH₄Cl saturada fue adicionada y la mezcla fue extraída tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un filtro separador de fase y evaporadas hasta secado. Purificación mediante HPCL seguida de liofilización dio (11β,16α,17β)-17-ciclopropilcarbonil-16-metil-11-[4-(2-piridinil)fenil]estra-4,9-dien-3-uno (80 mg, 0.16 mmol, 40% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.33 (s, 3H), 0.80-2.87 (m, 24H), 4.46 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.68-7.77 (m, 2H), 7.89-7.92 (m, 2H), 8.67 (dt, J = 5 y 1 Hz, qH).

Ejemplo 11

Preparación de (11β,16α,17β)-17-ciclopropilcarbonil-16-metil-11-[4-(5-metilpiridil-2-il)fenil]estra-4,9-dien-3-uno

El compuesto del título (rendimiento del 40%) fue preparado de (11β,16α,17β)-11-(4-Bromofenil)-17-ciclopropilcarbonil-16-metilestra-4,9-dien-3-uno y bromuro de 5-metil-2-piridinilzinc usando el procedimiento descrito en el ejemplo 10. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.33 (s, 3H), 0.80-2.86 (m, 27H), 4.45 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.52-7.60 (m, 2H), 7.85-7.88 (m, 2H), 8.48-8.50 (m, 1H).

Ejemplo 12

Preparación de (11β,16α,17β)-17-ciclopropilcarbonil-16-metil-11-[4-(4-piridinil)fenil]estra-4,9-dien-3-uno

(11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-Bromofenil)-17-ciclopropilcarbonil-16-metilestra-4,9-dien-3-uno y ácido 4-piridinilborónico fueron aplicados como se describió en el ejemplo 1 paso h. Purificación por HPLC seguida por cristalización (acetonitrilo/agua) dio el producto (44 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.33 (s, 3H), 0.84-2.85 (m, 24H), 4.46 (d, J= 7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.48-7.50 (m, 2H), 7.55-7.59 (m, 2H), 8.63-8.65 (m, 2H).

Ejemplo 13

Preparación de (11 β ,16 α ,17 β)-17-ciclopropilcarbonil-16-etenil-11-[4-(3-piridinil)fenil]estra-4,9-dien-3-uno

a. 1,2 etanodiil acetal (16 α ,17 β)-17-(Ciclopropilcarbonil)-16-etenilestra-5(10),9(11)-dien-3-uno cíclico

La reacción de 1,2 etanodiil acetal 17-(Ciclopropilcarbonil)estra-5(10),9(11),16-trien-3-uno cíclico y cloruro de vinilmagnesio de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 paso d arrojó el compuesto del título (48 % de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.63 (s, 3H), 0.80- 2.66 (m, 21H), 2.71 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.30-3.39 (m, 1H), 3.99 (s, 4H), 4.84-4.97 (m, 2H), 5.54-5.58 (m, 1H), 5.71-5.81 (m, 1H).

b. (11 β ,16 α ,17 β)-17-ciclopropilcarbonil-16-etenil-11-[4-(3-piridinil)fenil]estra-4,9-dien-3-uno.

1,2 etanodiil acetal (16 α ,17 β)-17-(Ciclopropilcarbonil)-16-etenilestra-5(10),9(11)-dien-3-uno cíclico fue transformado en el compuesto del título crudo usando los procedimientos descritos en el ejemplo 1 pasos e, f, g y h. Purificación mediante LCMS preparativo seguida de liofilización dio el compuesto del título (15 % de rendimiento sobre estos 4 pasos). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.38 (s, 3H), 0.84-

0.99 (m, 3H), 1.08-1.15 (m, 1H), 1.46-2.88 (m, 16H), 3.26-3.35 (m, 1H), 4.47 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4.88-4.97 (m, 2H), 5.70-5.79 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 8$ y 5 Hz, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.86 (dt, $J = 8$ y 1 Hz, 1H), 8.58 (dd, $J = 5$ y 1 Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 1$ Hz, 1H).

Ejemplo 14

Preparación de $(11\beta, 16\alpha(E), 17\beta)$ -17-ciclopropilcarbonil-16-(2-feniletetil)-11-[4-(3-piridinil)fenil]estra-4,9-dien-3-uno

En la purificación de $(11\beta, 16\alpha, 17\beta)$ -17-ciclopropilcarbonil-16-etetil-11-[4-(3-piridinil)fenil]estra-4,9-dien-3-uno el compuesto del título fue aislado como un producto secundario (2 % de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.41 (s, 3H), 0.83-1.15 (m, 4H), 1.50-2.91 (m, 16H), 3.43-3.53 (m, 1H), 4.49 (d, $J =$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 6.12 (dd, $J = 16$ y 8 Hz, 1H), 6.32 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.26-7.40 (m, 7H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.85-7.91 (m, 1H), 8.58-8.61 (m, 1H), 8.83-8.87 (m, 1H).

Ejemplo 15

Preparación de $(11\beta, 16\alpha, 17\beta)$ -17(ciclopropilcarbonil)-16-etetil-11-[4-(6-metoxipiridin-3-yl)fenil]estra-4,9-dien-3-uno

1,2-Etanodiol acetal $(16\alpha, 17\beta)$ -17-(ciclopropilcarbonil)-16-etenilestra-5(10),9(11)-dien-3-uno cíclico fue transformado en el compuesto crudo del título utilizando los procedimientos descritos en el ejemplo 1 pasos e, f, g y h (utilizando ácido 6-metoxi-3-piridinilborónico en el último paso). Purificación por cristalización desde heptano dio el compuesto del título. (24% de rendimiento sobre estos 4 pasos), mp. 197 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.39 (s, 3H), 0.84-2.87 (m, 20H), 3.26-3.34 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.45 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4.88 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 4.95 (d, J

= 16 Hz, 1H), 5.70-5.81 (m, 2H), 6.81 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 8 y 3 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 3 Hz, 1H).

Ejemplo 16

Preparación de (11 β ,16 α ,17 β)-17(ciclopropilcarbonil)-16-etil-11-[4-(3-piridinil)-fenil]-estra-4,9-dien-3-uno

a. 1,2-Etanodiol acetal (16 α ,17 β)-17-(ciclopropilcarbonil)-16-etilestra-5(10),9(11)-dien-3-uno cíclico

Reacción de 1,2-etanodiol acetal 17-(ciclopropilcarbonil)estra-5(10),9(11)-trien-3-uno cíclico y cloruro de otilmagnesio de acuerdo con el procedimiento descrito en el ejemplo 1 paso d proporciona el compuesto del título (67% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.60 (s, 3H), 0.80-2.64 (m, 28H), 3.99 (s, 4H), 5.54-5.58 (m, 1H).

b. (11 β ,16 α ,17 β)-17(Ciclopropilcarbonil)-16-etil-11-[4-(3-piridinil)fenil]-estra-4,9-dien-3-uno

1,2-Etanodiol acetal (16 α ,17 β)-17-(ciclopropilcarbonil)-16-etilestra-5(10),9(11)-dien-3-uno cíclico fue transformado en el compuesto crudo del título utilizando los procedimientos descritos en el ejemplo 1 pasos e, f, g y h. Purificación por preparativo LCMS seguido por liofilización da el compuesto del título. (22% de rendimiento sobre estos 4 pasos). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.35 (s, 3H), 0.82 (t, J = 7 Hz, 3H), 0.87-0.98 (m, 3H), 1.07-1.14 (m, 1H), 1.25-1.34 (m, 2H), 1.41-1.64 (m, 5H), 1.91-1.99 (m, 1H), 2.03-2.11 (m, 1H), 2.24-2.85 (m, 10H), 4.46 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 7 y 5 Hz, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.46 (dt, J = 8 y 1 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 5 y 1 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 3 Hz, 1H).

Ejemplo 17

Preparación de (11 β ,16 α ,17 β)-17(ciclopropilcarbonil)-16-etil-11-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-estra-4,9-dien-3-uno

1,2-Etanodil acetal (16 α ,17 β)-17-(ciclopropilcarbonil)-16-etilestra-5(10),9(11)-dien-3-uno cíclico fue transformado en el compuesto crudo del título utilizando los procedimientos descritos en el ejemplo 1 pasos e, f, g y h utilizando ácido 6-metoxipiridinilborónico en el último paso. Purificación por cromatografía de columna da el compuesto del título. (14% de rendimiento sobre estos 4 pasos. δ 0.35 (s, 3H), 0.82 (t, J= 8 Hz, 3H), 0.85-0.99 (m, 4H), 1.07-1.13 (m, 1H), 1.25- 1.34 (m, 2H), 1.41-2.84 (m, 16H), 3.98 (s, 3H), 4.44 (d, J= 7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.80 (d, J= 8 Hz, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.77 (dd, J= 8 y 2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2 Hz, 1H).

Ejemplo 18

Preparación de (11 β ,16 α ,17 β)-17(ciclopropilcarbonil)-11-[4-(3-piridinil)-fenil]-estra-4,9-dien-3-uno

a. 1,2-Etanodil acetal (17 β)-17-(ciclopropilcarbonil)estra-5(10),9(11)-dien-3-uno cíclico

K-selectride (1M en THF, 12.1 mL, 12.1 mol) fue adicionada por goteo a una solución congelada (-78°C) de 1,2-etanodil acetal 17-(ciclopropilcarbonil)estra-5(10),9(11),16-trien-3-uno cíclico (3.7 g, 10.0 mmol) en THF (105 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno mientras la temperatura de reacción fue mantenida bajo -70°C. Después de agitar esta solución por 20 minutos, una solución acuosa de Na₂SO₄ fue adicionada por goteo seguida por agua. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa fue extraída tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secada (Na₂SO₄) y

evaporada hasta sequedad. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (SiO_2 , acetato de heptano/etilo, 4/1) para obtener 1,2-etanodiil acetal (17 β)-17-(ciclopropilcarbonil)estra-5(10),9(11)-dien-3-uno cíclico (2.1 g, 5.8 mmol, 57% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.59 (s, 3H), 0.80-2.59 (m, 23H), 2.86 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 3.99 (s, 4H), 5.55-5.80 (m, 1H).

b. 1,2-Etanodiil acetal (17 β)-17-(ciclopropilhidroximetil)estra-5(10),9(11)-dien-3-uno cíclico

Una solución de (1,2-etanodiil acetal) 17-(ciclopropilcarbonil)estra-5(10),9(11)-dien-3-uno cíclico (2.1 g, 5.8 mmol) en dietil éter (54 mL) fue adicionada lentamente a una suspensión congelada (0°C) de hidruro de litio aluminio (262 mg, 6.9 mmol) en dietil éter (36 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora de agitación a 0°C una solución acuosa de Na_2SO_4 fue adicionada hasta que el color gris desapareció. Se adicionó Na_2SO_4 sólido y la mezcla fue filtrada, lavada con acetato de etilo y el filtrado evaporado hasta la sequedad para obtener 1,2-etanodiil acetal (17 β)-17-(ciclopropilhidroximetil)estra-5(10),9(11)-dien-3-uno cíclico (2.2 g, 5.8 mmol, >100% de rendimiento, producto todavía contiene algo de acetato de etilo). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.20-0.59 (m, 4H), 0.70 (s, 3H), 0.82-2.59 (m, 21H), 2.85 (dt, $J = 9$ y 4 Hz, 1H), 3.99 (s, 4H), 5.53-5.58 (m, 1H).

c. 1,2-Etanodiil acetal (5 α ,11 β ,17 β)-11-(4-bromofenil)-17-(ciclopropilhidroximetil)-5-hidroxiestr-9-en-3-uno cíclico

De acuerdo a los procedimientos descritos en ejemplo 1 pasos e y f 1,2-etanodiil acetal (17 β)-17-(ciclopropilhidroximetil)estra-5(10),9(11)-dien-3-uno cíclico fue transformado en el compuesto del título (26% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.12-0.57 (m, 7H), 0.79-0.89 (m, 1H), 1.10-2.12 (m, 17H), 2.27-2.40 (m,

2H), 2.65-2.76 (m, 2H), 3.88-4.03 (m, 4H), 4.14 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4.34 (s, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.32-7.36 (m, 2H).

d. 1,2-Etanodiil acetal (5 α ,11 β ,17 β)-11-(4-bromofenil)-17-(ciclopropilcarbonil)-5-hidroxiestr-9-en-3-uno cíclico

A una solución (1,2-Etanodiil acetal) (5 α ,11 β ,17 β)-11-(4-bromofenil)-17-(ciclopropilhidroximotil)-5-hidroxiestr-9-en-3-uno cíclico (726 mg, 1.3 mmol) en acetona (25 mL), 4-metilmorfolina N-óxido (438 mg, 3.7 mmol) y perrutenato de tetra-N-propilamonio (VII) (28 mg, 0.08 mmol) fue adicionado y la mezcla de reacción fue agitada por 2 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Sílica y heptano (14 mL) fueron adicionados y la mezcla fue agitada por 1 hora, después filtrada a través de dicálita y lavada adecuadamente con acetato de etilo. El filtrado fue evaporado hasta la sequedad para dar 1,2-etanodiil acetal (5 α ,11 β ,17 β)-11-(4-bromofenil)-17-(ciclopropilcarbonil)-5-hidroxiestr-9-en-3-uno cíclico (732 mg, 1.3 mmol, 100% de rendimiento). ^1NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.21 (s, 3H), 0.80-2.39 (m, 22H), 2.66-2.74 (m, 2H), 3.88-4.05 (m, 4H), 4.23 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 7.06-7.10 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 2H).

e. (11 β ,17 β)-11-(4-Bromofenil)-17-ciclopropilcarbonil-4,9-dien-3-uno

De acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 1 paso g 1,2-etanodiil acetal (5 α ,11 β ,17 β)-11-(4-bromofenil)-17-(ciclopropilcarbonil)-5-hidroxiestr-9-en-3-uno cíclico fue transformado en el compuesto del título (65% de rendimiento). ^1NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.27 (s, 3H), 0.83-2.83 (m, 22H), 4.34 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 7.02-7.07 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 2H).

f. (11 β ,17 β)-17-Ciclopropilcarbonil-11-[4-(3-piridinil)fenil]estra-4,9-dien-3-uno

(11 β ,17 β)-11-(4-Bromofenil)-17-ciclopropilcarbonil-4,9-dien-3-uno fue transformado en el compuesto crudo del título utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 paso h. Purificación por preparativo LCMS seguido por liofilización da el compuesto del título (66% de rendimiento). ¹NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.32 (s, 3H), 0.84-2.82 (m, 21H), 2.92 (d, J = 13 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.27-7.32 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 8 y 5 Hz, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.86 (dt, J = 8 y 1 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 1 Hz, 1H).

Ejemplo 19

Preparación de (11 β ,17 β)-17-ciclopropilcarbonil-11-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-estra-4,9-dien-3-uno

(11 β ,17 β)-11-(4-Bromofenil)-17-ciclopropilcarbonil-4,9-dien-3-uno fue transformado en el compuesto crudo del título utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 1 paso h utilizando ácido 6-metoxi-3-piridinilborónico como reagente. Purificación por preparativo LCMS seguida por liofilización da el compuesto del título. (60% de rendimiento). ¹NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.32 (s, 3H), 0.83-2.81 (m, 21H), 2.91 (d, J = 13 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 4.44 (d, J = 7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.22-7.26 (m, 2H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 8 y 2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2 Hz, 1H).

Ejemplo 20

Preparación de (11 β ,17 β)-17-ciclopropilcarbonil-17-metil-11-[4-(3-piridinil)fenil]-estra-4,9-dien-3-uno

a. 1,2-Etanodiol acetal (17 β)-17-(ciclopropilcarbonil)-17-metilestra-5(10),9(11)-dien-3-uno cíclico

L-selectride (3.0 mL, 3.0 mmol, 1M en THF) fue adicionada lentamente a una solución congelada (-78°C) y agitada de 1,2-etanodiol acetal 17-(ciclopropilcarbonyl)estra-5(10),9(11),16-trien-3-uno cíclico (500 mg, 1.4 mmol) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (0.33 mL, 2.7 mmol) en THF seco (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 1 hora a -78°C fue adicionado yoduro de metilo (1.7 mL, 27 mmol). La mezcla de reacción fue agitada por 1.5 horas adicionales mientras la temperatura fue incrementada hasta -30°C. La mezcla de reacción fue vertida dentro de agua y extractada con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera, secada (MgSO₄) y los solventes fueron evaporados en vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (SiO₂, heptano/acetato de etilo=9/1, v/v) para obtener 1,2-etanodiol acetal (17β)-17-(ciclopropilcarbonyl)-17-metilestra-5(10),9(11)-dien-3-uno cíclico (225 mg, 0.67 mmol, 49% de rendimiento). ¹NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.67 (s, 3H), 0.78-2.72 (m, 27H), 1.23 (s, 3H), 3.96-4.02 (m, 4H), 5.57-5.81 (m, 1H).

b. 11 β ,17β)-17-Ciclopropilcarbonyl-17-metil-11-[4-(3-piridinil)fenil]estra-4,9-dien-3-uno

1,2-Etanodiol acetal (17β)-17-(ciclopropilcarbonyl)-17-metilestra-5(10),9(11)-dien-3-uno cíclico fue transformado en el compuesto crudo del título utilizando los procedimientos descritos en el ejemplo 1 pasos e, f, g y h. Purificación por HPLC seguida por liofilización da el compuesto del título. (19% de rendimiento sobre estos 4 pasos). ¹NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.42 (s, 3H), 0.80-2.82 (m, 24H), 2.28 (s, 3H), 4.48 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.30 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 4 y 8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.85 (dt, J = 2 y 8 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 2 y 4 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.77 (dd, J = 8 y 2 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2 Hz, 1H).

Ejemplo 21

Preparación de (11 β ,16 α ,17 β)-17-ciclopropilcarbonil-16,17-dihidro-11-[4-(3-piridinil)fenil]-3'H-ciclopropa[16,17]estra 4,9,16-trien-3-uno

a. 1,2-Etanodiol acetal (16 α ,17 β)-17-(ciclopropilcarbonil)-16,17-dihidro-3'H-ciclopropa[16,17]estra-5(10),9(11),16-trien-3-uno cíclico

Hidruro de sodio (60% dispersión de aceite, 197 mg, 4.9 mmol) fue adicionado a una solución agitada de yoduro de trimetilsulfoxonio (960 mg, 1.1 mmol) en DMSO (20 mL) bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 30 minutos una solución de (1,2-etanodiol acetal) 17-(ciclopropilcarbonil)estra-5(10),9(11),16-trien-3-uno cíclico (400 mg, 1.1 mmol) en THF seco (4 mL) fue adicionada. Después de 1 hora la mezcla de reacción fue vertida dentro de agua helada y extraída con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas (MgSO_4) y los solventes fueron evaporados en vacío. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna (SiO_2 , gradiente heptano/acetato de etilo=8/1, v/v a heptano/acetato de etilo=3/7, v/v) para dar 1,2-etanodiol acetal (16 α ,17 β)-17-(ciclopropilcarbonil)-16,17-dihidro-3'H-ciclopropa[16,17]estra-5(10),9(11),16-trien-3-uno cíclico (102 mg 0.25 mmol, 91% de rendimiento). ^1NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.72-2.50 (m, 28H), 0.98 (s, 3H), 3.97-4.02 (m, 4H), 5.56-5.60 (m, 1H).

b. (11 β , 16 α ,17 β)-17-ciclopropilcarbonil-16,17-dihidro-11-[4-(3-piridinil)fenil]-3'H-ciclopropa[16,17]estra-4,9,16-trien-3-uno

1,2-Etanodiol acetal (16 α ,17 β)-17-(ciclopropilcarbonil)-16,17-dihidro-3'H-ciclopropa[16,17]estra-5(10),9(11),16-trien-3-uno cíclico fue transformado en el compuesto crudo del título utilizando los procedimientos descritos en el ejemplo 1 pasos e, f, g y h. Purificación por HPLC seguida por liofilización da el compuesto del título.

(24% de rendimiento sobre estos 4 pasos). ^1NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.70 (s, 3H), 0.68-2.78 (m, 23H), 3.03 (d, $J = 12$, 1H), 4.41 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 4$ y 8 Hz, 1H), 7.49 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7.86 (dt, $J = 2$ y 8 Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 2$ y 5 Hz, 1H), 8.83 (d, $J = 3$ Hz, 1H).

Ejemplo 22

Preparación de 3-oxima (11 β ,16 α ,17 β)-17-ciclopropilcarbonil-16-metil-11-[4-(3-piridinil)-fenil]estra-4,9-dien-3-uno

Hidrocloreto de hidroxilamina (20 mg, 0.30 mmol) y agua (1 mL) fueron adicionados a una solución agitada de 100 mg (0.20 mmol) de (11 β ,16 α ,17 β)-17-ciclopropilcarbonil-16-metil-11-[4-(3-piridinil)fenil]estra-4,9-dien-3-uno en dioxano (2 mL). La mezcla de reacción fue agitada de un día para otro a temperatura ambiente y después extractada tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas fueron secadas a través de un filtro separador de fases y evaporada hasta la sequedad. Purificación del producto crudo por HPLC seguido por liofilización da 3-oxima (11 β ,16 α ,17 β)-17-ciclopropilcarbonil-16-metil-11-[4-(3-piridinil)fenil]estra-4,9-dien-3-uno como una mezcla E/Z. (2:1) (85 mg, 0.17 mmol, 84% de rendimiento). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.31 y 0.32 (2x s, en total 3H), 0.63-2.95 (m, 25H), 4.37-4.42 (m, 1H), 5.88 y 6.55 (2x s, en total 1H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 8$ y 5 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.86 (dt, $J = 8$ y 1 Hz, 1H), 8.57 (dd, $J = 5$ y 1 Hz, 1H), 8.84 (d, $J = 1$ Hz, 1H).

Ejemplo 23

Preparación de (11 β)-11-[4-(3-piridinil)fenil]-17,24-ciclo-19,21-dinorchola-4,9-dieno-3,20-diona

De acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 pasos e, f, g y h 3-(1,2-etanodil acetil) 17,24-ciclo-19,21-dinorchola-5(10),9(11)-dieno-3,20-diona

(US 5 084 450) fue transformado en el compuesto crudo del título. Purificación por el preparativo HPLC seguido por liofilización da el compuesto del título (18% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.47 (s, 3H), 1.24-2.82 (m, 22H), 4.48 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 8$ and 4 Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.84 (dt, $J = 8$ y 1 Hz, 1H), 8.58 (dd, $J = 4$ and 1 Hz, 1H), 8.82 (d, $J = 1$ Hz, 1H).

Ejemplo 24

Preparación de (11 β)-11-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-17,24-ciclo-19,21-dinorchola-4,9-dieno-3,20-diona

Utilizando los procedimientos aplicados en el ejemplo 25 y utilizando ácido 6-metoxi-3-piridinilborónico como borato en el último pasos el compuesto del título fue obtenido a partir de 3-(1,2-estanodiol acetal) 17,24-ciclo-19,21-dinorchola-5(10),9(11)-dieno-3,20-diona (17% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.47 (s, 3H), 1.25-2.81 (m, 22H), 3.98 (s, 3H), 4.46 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.75 (dd, $J = 9$ y 2 Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 2$ Hz, 1H).

Ejemplo 25

Preparación de Clorhidrato de (11 β)-11-[4-(3-piridinil)fenil]-17,24-ciclo-19,21-dinorchola-4,9-dieno-3,20-diona

Utilizando el procedimiento descrito en el ejemplo 2 (11 β)-11-[4-(3-piridinil)fenil]-17,24-ciclo-19,21-dinorchola-4,9-dieno-3,20-diona fue transformada en clorhidrato de (11 β)-11-[4-(3-piridinil)fenil]-17,24-ciclo-19,21-dinorchola-4,9-dieno-3,20-diona (100% de rendimiento). ^1H NMR (600 MHz, CDCl_3): δ 0.45 (s, 3H), 1.33-2.80 (m, 22H), 4.50 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 7.30-7.33 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 2H),

43 74 7A

7.69-7.72 (m, 1H), 8.25 (d, J = 7 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 5 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 1 Hz, 1H).

Ejemplo 26

(6 β ,11 β ,16 α ,17 β)-17-(ciclopropilcarbonil)-8,16-dimetil-11-[4-(3-piridinil)fenil]estra-4,9-dien-3-uno

De acuerdo a los procedimientos descritos en el ejemplo 1 3-(1,2-etanodiil acetal) (6 β)-6-metilestra-5(10),9(11)-diono-3,17-diona cíclico fue transformado en el compuesto crudo del título. Purificación por preparativo HPLC seguida por liofilización da el compuesto del título (14% de rendimiento). ¹NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.38 (s, 3H), 0.85-2.88 (m, 24H), 0.99 (d, J = 8 Hz, 3H), 1.32 (d, J = 8 Hz, 3H), 4.46 (d, J = 8 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 7.27 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 5 y 8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 2 y 8 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 2 y 4 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 2 Hz, 1H).

Ejemplo 27

Preparación de (11 β ,16 α ,17 β)-17-ciclopropilcarbonil-16-metil-11-[4-(pirimidin-2-il)fenil]estra-4,9-dien-3-uno

De acuerdo al procedimiento descrito en el ejemplo 8, (11 β ,16 α ,17 β)-11-(4-bromofenil)-17-ciclopropilcarbonil-16-metilestra-4,9-dien-3-uno y 2-tributilstannilpirimidina fueron calentados por cuatro horas a 110°C para dar el compuesto del título (17% de rendimiento). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.32 (s, 3H), 0.83-2.87 (m, 24H), 4.47 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 7.18 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 8.32-8.35 (m, 2H), 8.79 (d, J = 4.7 Hz, 2H).

Ejemplo 28

Actividad del receptor-B de progesterona en una transactivación.

La actividad progestagénica de un compuesto de la invención (EC_{50} y actividad agonística intrínseca) fue determinada en un bioensayo in vitro de células ováricas de Hamster Chino (CHO) como es descrito por W.G.E.J. Schoonen y otros. (Anal. Biochem. 261(1998), 222-224).

La actividad antiprogestagénica de un compuesto de la invención (IC_{50} y actividad agonística intrínseca) fue determinada en un arreglo comparable al ensayo agonístico descrito arriba, por la inhibición de la transactivación a través del receptor-B de progesterona de la encima luciferasa en la presencia de 0.1 nM del inductor (16 α)-16-etil-21-hidroxi-19-norpregn-4-ene-3,20-diona. La eficacia del efecto antagonístico fue expresada como el porcentaje del efecto producido por un antagonista estándar, (6 β ,11 β ,17 β)-11-[4-dimetilamino]fenil]-4',5'-dihidro-6-metilspiro[estra-4,9-dieno-17,2'(3'H)-furan]-3-uno. Los ligandos agonísticos no inhiben la transactivación de la actividad de la luciferasa producida por el inductor, mientras que antiprogestágenos fuertes y débiles al igual que compuestos con un perfil mezclado progestagénico/antiprogestagénico pueden inhibir la transactivación dependiendo del nivel de dosis utilizado del antiprogestágeno o del compuesto de perfil mezclado en cuestión.

Debe ser reconocido por aquellos especializados en el arte que, en el arreglo descrito arriba, el EC_{50} determinado es más o menos absoluto y depende de la propiedad intrínseca del compuesto mismo ensayado; sin embargo, el IC_{50} depende de la cantidad y EC_{50} agonístico del inductor así como de la propiedad intrínseca del compuesto mismo ensayado. Así, con la misma cantidad de inductor, un antagonista relativamente fuerte puede ser capaz de producir IC_{50} medible mientras que un antagonista relativamente débil puede fallar para producir un resultado detectable.

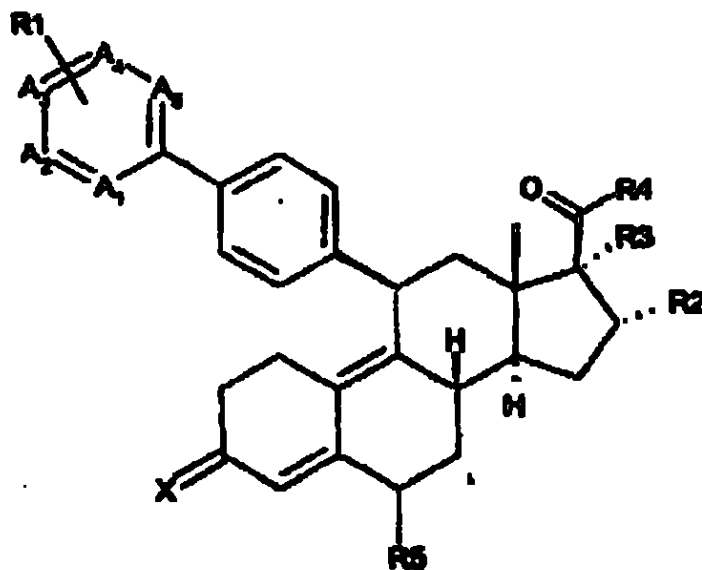
TABLE

Ejemplo	PRBago EC50 (M)	PRBago Eff (%)	PRBant EC50 (50)	PRBant Eff (%)
1	2E-10	49.2	2.67E-10	46.4
2	3.4E-10	44.5	3.3E-09	47
3	1.2E-10	41.5	6.28E-10	59
4	1.1E-09	46.5	4.7E-10	43
5	4.9E-10	50.5	8.48E-09	50
6	1.3E-09	54	2.8E-08	34
7	1E-09	50	3.14E-09	24
8	3.6E-10	50.5	3.64E-09	37
9	1.13E-09	54	1.3E-09	35
10	2.6E-09	49.25	1.48E-08	32.5
11	1.7E-08	58	8E-10	35
12	4E-09	56	2.5E-09	26.5
13	8.8E-10	46.8	6.10E-10	38
14	5.7E-09	49.75	2.9E-08	34.5
15	7.4E-10	41.4	9.80E-10	44.5
16	2.3E-10	34	5.96E-10	53
17	1.3E-09	42	7.89E-09	51.7
18	8.2E-10	38	7.51E-10	66
19	5.1E-10	28.3	4.27E-10	57
20	4.9E-10	37.5	1.3E-10	58
21	2E-09	18	1.4E-09	58
22	8.4E-10	43	1.47E-08	32
23	2.9E-10	17	3.25E-10	70.8
24	1.5E-10	20	5.46E-10	62
25	4.8E-10	17	1.1E-09	66
26	8.09E-10	46	2.75E-09	17
27	2.54E-09	52	3.25E-09	>27

45 77

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo a la Formula I, donde



Formula I

X es O, NOH, NO(1-4C)alquil, NO(1-4C)acil;

A1-A5 son C, sustituido con R1, o N, previéndose que al menos uno y no mas de tres de A1-A5 son N; o

uno o dos de A1, A2 y A5 son N, y los otros son C, sustituidos con R1, y A3 y A4 conjuntamente representan un anillo benzo fusionado o un anillo aromático que contiene nitrógeno de cinco-o seis- miembros fusionado, ambos opcionalmente sustituidos con uno o mas halógeno y/o (1-4C)alquil;

cada R1 es independientemente seleccionado de H, halógeno, (1-4C)alquil y (1-4C)alkoxi;

R2 es H, (1-4C)alquil o (1-6C)alkenil, ambos opcionalmente sustituidos con un grupo (6-10C)aril, el cual es opcionalmente sustituido con un o más halógenos y/o (1-4C)alquil; y

R3 es H o (1-4C)alquil, opcionalmente sustituido con uno o mas átomos de halógeno; y

R4 es ciclopropil o ciclopropenil, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos y/o (1-4C)alquil; o

R2 junto con R3 forman un anillo carbocíclico de 3-, 4-, 5-, o 6-miembros

R4 es ciclopropil o ciclopropenil, ambos opcionalmente sustituidos con uno o mas halógenos y/o (1-4C)alquil; o

R2 es H o (1-4C) alquil; y

R3 junto con R4 forman un anillo carbocíclico saturado o no saturado de 5-, 6- o 7-miembros;

R5 es H o (1-4C)alquil;

o una sal farmacéuticamente aceptable y/o forma hidrato y/o prodrug de ellos

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado en que A1 – A5 son C, sustituido con R1, o N, previéndose que al menos uno y no mas de tres de A1 – A5 son N.

3. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado en que uno o dos de A1, A2 y A5 son N, y los otros son C, sustituidos con R1, y A3 y A4 conjuntamente representan un anillo benzo fusionado o un anillo aromático que contiene nitrógeno de cinco-o seis- miembros fusionado, ambos opcionalmente sustituidos con uno o mas halógeno y/o (1-4C)alquil;

4. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado en que R2 es H, (1-4C)alquil o (1-6C)alkenil, ambos opcionalmente sustituidos con un grupo (6-10C)aril, al cual es opcionalmente sustituido con un o más halógenos y/o (1-4C)alquil; y

R3 es H o (1-4C)alquil, opcionalmente sustituido con uno o mas átomos de halógeno; y

R4 es ciclopropil o ciclopropenil, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos y/o (1-4C)alquil

5. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado en que

R2 junto con R3 forman un anillo carbocíclico de 3-, 4-, 5-, o 6-miembros y R4 es ciclopropil o ciclopropenil, ambos opcionalmente sustituidos con uno o mas halógenos y/o (1-4C)alquil.

6. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado en que R2 es H o (1-4C) alquil; y R3 junto con R4 forman un anillo carbocíclico saturado o no saturado de 5-, 6- o 7- miembros.
7. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, caracterizado en que R2 es H, (1-4C)alquil o (1-6C)alkenil, ambos opcionalmente sustituidos con un grupo (6-10C)aril, el cual es opcionalmente sustituido con un o más halógenos y/o (1-4C)alquil; y R3 es H o (1-4C)alquil, opcionalmente sustituido con uno o mas átomos de halógeno; y R4 es ciclopropil o ciclopropenil, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos y/o (1-4C)alquil.
8. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, caracterizado en que R2 junto con R3 forman un anillo carbocíclico de 3-, 4-, 5-, o 6-miembros y R4 es ciclopropil o ciclopropenil, ambos opcionalmente sustituidos con uno o mas halógenos y/o (1-4C)alquil.
9. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, caracterizado en que R2 es H o (1-4C) alquil; y R3 junto con R4 forman un anillo carbocíclico saturado o no saturado de 5-, 6- o 7- miembros.
10. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 3, caracterizado en que

R2 es H, (1-4C)alquil o (1-6C)alkenil, ambos opcionalmente sustituidos con un grupo (6-10C)aril, el cual es opcionalmente sustituido con un o más halógenos y/o (1-4C)alquil; y

R3 es H o (1-4C)alquil, opcionalmente sustituido con uno o mas átomos de halógeno; y

R4 es ciclopropil o ciclopropenil, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos y/o (1-4C)alquil.

11. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 3, caracterizado en que R2 junto con R3 forman un anillo carbocíclico de 3-, 4-, 5-, o 6-miembros y R4 es ciclopropil o ciclopropenil, ambos opcionalmente sustituidos con uno o mas halógenos y/o (1-4C)alquil.
12. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 3, caracterizado en que R2 es H o (1-4C) alquil; y R3 junto con R4 forman un anillo carbocíclico saturado o no saturado de 5-, 6- o 7- miembros.
13. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado en que X es O.
14. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 4, caracterizado en que en que R4 es ciclopropil.
15. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 5, caracterizado en que en que R4 es ciclopropil.
16. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, caracterizado en que en que A1, A3 , A4 y A5 son C, sustituidos con R1, y A2 es N.

17. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 4, caracterizado en que
18. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 13, caracterizado en que
- A1, A3, A4 y A5 son C, sustituidos con R1, y A2 es N;
- R2 es H, (1-4C)alquil o (1-6C)alkenil; y
- R3 es H o (1-4C)alquil, opcionalmente sustituido con uno o mas átomos de halógeno; y
- R4 es ciclopropil; o
- R2 junto con R3 forman un anillo carbocíclico de 3-, 4-, 5-, o 6-miembros y
- R4 es ciclopropil.
19. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 13, caracterizado en que
- A1, A3, A4 y A5 son C,
- A2 es N;
- R1 es H
- R2 es metil;
- R3 es H;
- R4 es ciclopropil;
- R5 es H.
20. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 13, caracterizado en que
- A1, A3, A4 y A5 son C,
- A2 es N;
- R1 es H
- R2 es etenil;
- R3 es H;
- R4 es ciclopropil;
- R5 es H.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 -20 para uso en terapia.
 22. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 -20 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
 23. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 22 para anticoncepción.
 24. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 22 para terapia de reemplazo hormonal.
 25. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 22 para el tratamiento de desórdenes ginecológicos.
 26. El uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de la reivindicaciones 1-20 para la manufactura de un medicamento.
 27. El uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de la reivindicaciones 1-20 para la manufactura de un anticonceptivo.
 28. El uso de acuerdo a la reivindicación 26 donde el medicamento es para terapia de reemplazo hormonal o para el tratamiento de un desorden ginecológico.
 29. Un método de anticoncepción que incluye administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 - 20 a un individuo que lo requiere.
-

30. Un método de tratar u desorden ginecológico que incluye administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 – 20 a un individuo que lo requiere.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP2005/051265

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07J43/00 C07J53/00 A61K31/58 A61P15/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07J

Documentation searched other than minimum documentation in the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, ENBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Reference to claim No.
A	WO 99/45022 A (RES TRIANGLE INST) 10 September 1999 (1999-09-10) cited in the application page 6, line 20 - page 8, line 4; claims 1-3, 10, 16, 17	1-30
A	DD 290 198 A (ADW DDR) 23 May 1991 (1991-05-23) page 2, line 1 - line 7 page 3, line 6 - line 7 * page 4, formula IV *	1-30



Further documents are listed in the continuation of section C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

* "E" earlier document not published on or after the international filing date

* "L" document which may show doubts on priority claim(s) or which is cited to assist in the publication date of another claim or other special reason (as specified)

* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

* "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the invention but cited to understand the principle or theory underlying the invention

* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

* "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 July 2005

Date of mailing of the international search report

21/07/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1, 8001 Postfach 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Te. 31 801 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2005/051265

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 30 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP2005/051265

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9945022 A	10-09-1999	US 6020328 A	01-02-2000
		AU 767660 B2	20-11-2003
		AU 2871599 A	20-09-1999
		BR 9908598 A	02-10-2001
		CA 2322862 A1	10-09-1999
		CN 1298409 A	06-06-2001
		EP 1060186 A1	20-12-2000
		JP 2002505334 T	19-02-2002
		MX PA00008738 A	21-05-2004
		WO 9945022 A1	10-09-1999
DD 290198 A	23-05-1991	DD 290198 A5	23-05-1991



Intellectual Property
Department

BY FAX & MAIL

The International Bureau of WIPO
84, chemin des Colombettes
1211 GENEVA 20
SWITZERLAND

ALREADY SENT
BY FAX

URGENT

Your reference

Our reference
Assignment
N.V. Organon

Direct line
Tel. +31 28 366 17 42
Fax. +31 28 366 68 87

Antcom
August 31, 2006

Re.: PCT Recording of Changes in the International application
(PCT Rule 92b/s)

Dear Sirs,

Please be informed that the under-referenced International patent applications have been assigned from Akzo Nobel N.V. to N.V. Organon. As proof of this, you find enclosed the duly signed Declaration of Assignment.

International Application No.	Priority Date	IPC Class.	Pub. No.
EP2005/051160	14-Mar-05	2004.832	
EP2005/051265	18-Mar-05	2004.833	
EP2005/051169	18-Mar-05	2004.834	

We herewith request you to have these changes recorded at the WIPO records.

Please note that the convention period (30 months from priority date) expires on 18 September 2006, 25 September 2006, and 24 September 2006, respectively !

Please send all correspondence concerning this case for the attention of Mr. Kraak, H. at the following address:
N.V. Organon
Global Patent Department
P.O. Box 20
NL-5340 BH Oss
The Netherlands

fls/krap

Akzo Nobel N.V.
Volkerweg 70
P.O. Box 9300
6500 EB Arnhem
The Netherlands
Tel. +31 (0)26 386 4433
Fax. +31(0)26 386 3225
Trade reg. no. 09037309

Page 2 of 2

Further, we are sending you a copy of the G.A. 59 of Akzo Nobel N.V. and a copy of the General Power of Attorney of N.V. Organon.

If you require additional information or formal documents, do not hesitate to contact us

Yours sincerely,



P.C. Schaikwijk
(The professional representative)

Enclosures:

- Declaration of Assignment (2 pages)
- Copy of G.A. 59 of Akzo Nobel N.V. (2 pages)
- Copy General Power of Attorney of N.V. Organon (1 page)

88

DECLARATION OF ASSIGNMENT APPLICATION

Hereby the first undersigned (Assignor)

Akzo Nobel N.V.
having its registered office at
Velperweg 76
NL-6524 SM Arnhem
The Netherlands

does assign to the second undersigned (Assignee)

N.V. Organon
having its registered office at
Kloosterstraat 6
NL-5349 AB Oss
The Netherlands

who does accept this assignment, and all rights, title and interest in and to the International Patent Applications, details of which are set out in the attached schedule, including the rights thereunder in any or all of the designated Contracting States, the right to apply for and obtain Letters Patent in its own name and the rights of priority under the Paris Convention.

First undersigned: Akzo Nobel N.V.


Name: P.C. Schalkwijk
Title: Holder of Proxy
Place: Arnhem
Date: August 31, 2006


P.H. van Doursen
Holder of Proxy

Second undersigned: N.V. Organon


Name: P.C. Schalkwijk
Title: Holder of Proxy
Place: Arnhem
Date: August 31, 2006


P.H. van Doursen
Holder of Proxy

SCHEDULE

Akzo Nobel N.V. (Assignor)
and
N.V. Organon (Assignee)

INTERNATIONAL PATENT APPLICATION

Applicant	Inventor	Priority Date	Priority Number
EP2005/051150	14-Mar-05	2004.832	
EP2005/051285	18-Mar-05	2004.833	
EP2005/051189	18-Mar-05	2004.834	

Expediente No		No de Folio
Item	No de unidades	
1	CD	
2	DVD	
3	REVISTA	
4	LIBRO	
5	PERIODICO	
6	DISQUETES	
7	SOBRE DE MANILA	
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA X	←
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO	
10	OTROS:	
Observaciones: O.K. Fm		

91 92

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

817 : 800176081-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rod: 08-095222-00000-0000
Fec: 2006-09-21 17:28:07 Dep. 2020 NUECREACIONES
TOL 11 PATENTEN
ENC: 378 PASERACIONAL
Act 411 PRESENTACION
Folios 92

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 36 - 71,891
FECHA : SEPTIEMBRE 18 DE 2006

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	No. PASO	FECHA PAG	Gr. PASO
CANELITA ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	40872210	18/09/2006	49,331,100.00

CONCEPTO

CANT. REENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005 01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

06 00299-841-001-9



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-095222- -00000-0000
Reg. 2006-09-21 17:24:07 Dep. 2006 NUEVAS CREACIONES
Tm. 11 PATENTE Y
DISEÑO INDUSTRIAL
AN 411 PRESENTACION Pag. 00.52

92

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PATENTE DE INVENCION (X)	MODELO DE UTILIDAD ()	USUARIO ()	RADICADOR ()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	(X)	(X)	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(X)	(X)	()
-Descripción de la invención.	(X)	(X)	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	(X)	(X)	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	(X)	(X)	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()	()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

21 SET 2006

94

93

CAVELIER
ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3811

Teléfono: (57-1) 211 8850

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

BOGOTÁ, D.C. 10-12-2006
Rad: OC-095222-00001-0000
Fee: 2006-10-12 17:08:38 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra : PATENTE/II
Eva. 370 FASE NACIONAL
Asi 329 CTOMFORMACION Folios: 8

Trámite: 011
Evento: 379
Actuación: 329

Referencia : Expediente No. 00095222
Asunto : Solicitud de patente para MODULADORES DE RECEPTORES DE PROGESTERONA
Solicitante : N.V. ORGANON
Fecha de Solicitud : 21 de septiembre de 2006

Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto identificado en la referencia, atentamente presento junto con este escrito los siguientes documentos:

Documento de cesión mediante el cual los inventores ceden la invención MODULADORES DE RECEPTORES DE PROGESTERONA a favor de N.V. ORGANON debidamente legalizado por Apostilla junto con su respectiva traducción oficial.

Forma PCT/IB/306 donde se relaciona el cambio de solicitante de AKZO NOBEL N.V. a N.V. ORGANON.

Atentamente solicito que se continúe con su tramitación.

Bogotá,
Señora Jefe


EMILIO FERRERO
T.P.A No. 31.829

COLO 00299-841-001-9
JDF/JDF/
ID-000573/WPCL0299
Cns M-2006-00011573

CAVELIER

ABOGADOS
EDIFICIO 838
CAMERA 13 A 725
PASEO DE LA LIBERTAD

374

2004.833 CO

CESION

ASSIGNMENT

Yo, (nosotros) abajo firmado (a)

I (we), the undersigned

HAMERSMA
Johannes, Antonius, Maria

REWINKEL
Johannes, Bernardus, Maria

domiciliado(a) en

of

All Residing at:

N.V. Organon
P.O. Box 20
6340 BH Oss
The Netherlands

Declamo (nosotros) bajo juramento que el/los(a) y el/los(a) inventos (os) de la

patent (we) truly state to be state and true invention(s) of the inventor

nosotros:

PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS

Moduladores de receptores de
progesterona

el/los(a) en todos los casos que el/los(a) y el/los(a) inventos (os) de la

state in fact, the design, without prior notice or limitation in favor of

naturales, a favor de la sociedad

N.V. ORGANON

constituido y existente en conformidad con la ley de

a corporation constituted and existing in conformity with the laws of

Residencia en

Residence in

Kloosterstraat 8
6340 AB OSS
The Netherlands

Todos los derechos sobre estos o dicho inventos y que la misma compañía queda
habilitada para solicitar en su nombre la patente de invención en un momento en
la República de Colombia.

All rights inherent to said invention and that the above mentioned company hereby
is enabled to apply, in its name, for the corresponding patent invention, in the
Republic of Colombia

Dado y firmado legalmente and Signed this

en la

Firma

Firma

HAMERSMA
Johannes, Antonius, Maria

REWINKEL
Johannes, Bernardus, Maria

7-9-2006

CAVELIER ABOGADOS
EDIFICIO 838
CAMERA 13 A 725
PASEO DE LA LIBERTAD

73

AUTENTICACION NOTARIAL (INDIVIDUAL)

A las _____ días del mes de _____ de
200__ ante mí, Notario Público de _____
acompañado(a) personalmente _____

a quien(es) doy fe de conocer y ver consta que es(en) la(s) persona(s)
dueño(s) del documento que presenta, y quien(es) tiene(n) capacidad
legal para otorgarlo.

NOTARIAL AUTHENTICATION (INDIVIDUAL)

On this 21 day of September 2006
before me, a Notary Public of The Hague (The Netherlands)
personally appeared Jam Himmerson and
Jam Reinherd

to me known, and known to me to be the person(s) who executed this
aforegoing document, and who has (have) legal capacity to execute it.

Notario Público / Notary Public _____



APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: _____
This public document
2. has been signed by _____
3. acting in the capacity of _____
4. bears the seal/stamp of _____

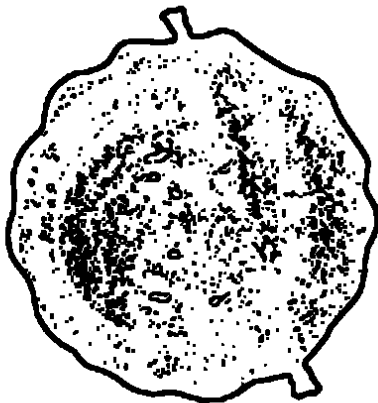
Certified

- | | |
|---------------------|---------------------|
| 5. at _____ | 6. the _____ |
| 7. by _____ | |
| 8. No. _____ | |
| 9. Seal/stamp _____ | 10. Signature _____ |

Seen by me, Mr. Robbert Alexander Gallas, civil-law notary practising in The Hague, for the authentication of the signatures on the attached document of:

- Mr Johannes Antonius Maria Hamersma, born on the eighteenth of June nineteenhundred fifty-six in Velsen, The Netherlands, residing at Oss, The Netherlands, holder of a Dutch passport, number M15333715; and
- Mr Johannes Bernardus Maria Rewinkel, born on the twenty-third day of June nineteenhundred sixty-one in Gendringen, The Netherlands, residing at Oss, The Netherlands, holder of a Dutch passport, number NB6178909,

The Hague, the twenty-first day of September twothousandsix.



All instructions are carried out on the basis of an agreement as meant in Section 400 of Book 7 of the Dutch Civil Code by Pels Rijcken & Droogleever Fortuijn N.V., a public limited liability company (NV). The public limited liability company uses besides its statutory name, the name Pels Rijcken. The agreement is subject to the terms of business registered with the District Court at The Hague. A limitation of liability is included in these terms of business. The terms of business will be provided on request. Those can also be accessed at www.pelsrijcken.nl. Designated account notaries: 21.30.13.495.

4

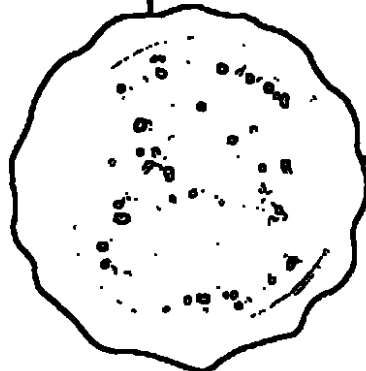
A P O S T I L L E

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: THE NETHERLANDS
This public document
2. Has been signed by Mr. R.A. Gallas
3. acting in the capacity of notary at 's-Gravenhage
4. bears the seal/stamp of aforesaid notary

Certified

5. at The Hague G. on 22 September 2006
6. by the clerk of the court (Rechtsbank)
7. no. 2666-4481/6
8. Seal/stamp:
9. Signature:



J.A. van der Meer
[Handwritten signature]

97

TRADUCCIÓN OFICIAL 258/2006 DE UN DOCUMENTO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, REALIZADA POR EDUARDO CALADO NOGUERA, TRADUCTOR OFICIAL AUTORIZADO POR RESOLUCIÓN 541 DEL 27 DE FEBRERO DE 1976 POR EL MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEBIDAMENTE REGISTRADO ANTE EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES DE COLOMBIA. DE ACUERDO CON DICHO DOCUMENTO JOHANNES, ANTONIUS, MARIA HAMERSMA Y JOHANNES, BERNARDUS, MARÍA REWINKEL, RESIDENTES TODOS EN N.V. ORGANON, P.O. BOX 20, 5340 BE OSS, HOLANDA DECLARAN BAJO JURAMENTO SER LOS INVENTORES ÚNICOS Y VERDADEROS DE LA INVENCION MODULADORES DE RECEPTORES DE PROGESTERONA. ADEMÁS QUE CREEN SIN RESERVAS NI LIMITACIONES EN FAVOR DE N.V. ORGANON UNA SOCIEDAD CONSTITUIDA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE HOLANDA, DOMICILIADA EN KLOOSTERSTRAAT 6, 5349 AB OSS, HOLANDA, TODOS LOS DERECHOS INHERENTES A DICHA INVENCION Y QUE LA CITADA COMPAÑIA QUEDA FACULTADA PARA SOLICITAR EN SU NOMBRE LA PATENTE CORRESPONDIENTE EN LA REPUBLICA DE COLOMBIA. DADO Y FIRMADO POR JOHANNES ANTONIUS MARIA HAMERSMA Y JOHANNES BERNARDUS, MARIA REWINKEL

1 DE SEPTIEMBRE DE 2006

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (INDIVIDUAL)

Hoy 21 de septiembre de 2006, ante mí, notario público de LA HAYA, Holanda, comparecieron personalmente Johannes HAMERSMA y JBM Rewinkel a quienes doy fe de conocer y me consta que son las personas firmantes del documento que precede, y quienes tienen capacidad legal para otorgarlo.

Firmado: R.A. Gallas, notario

PELS RIJCKEN & DROOGLEEVER, abogados y notarios

Visto por mí Robbert Alexander Gallas, notario de ley civil que practica en La Haya, para la autenticación de las firmas que en documento adjunto aparecen de:

179

JOHANNES ANTONIUS MARIA HAMERSMA, nacido el 19 de junio de 1956 en Velsen, Holanda, residente den Oss, Holanda, portador de un pasaporte holandés, número M15333715 y

JOHANNES BERNARDUS MARIA REMINKEL, nacido el 23 de junio de mil novecientos sesenta y uno en Gendringen, Holanda, residente en Oss, Holanda, portador de un pasaporte holandés número NE6178309 La Haya, veintiuno de septiembre de 2006.

Firma ilegible

SELLO: R. A. GALLAS, NOTARIO DE LA HAYA

Todas las instrucciones se cumplen con base en un convenio de acuerdo con la Sección 40C del Libro 7 del Código civil holandés por Peis Rijken & Drooglaever Portuijn N.V una empresa de responsabilidad limitada. Dicha empresa de responsabilidad limitada usa además de su nombre legal, el nombre Peis Rijken. El convenio está sujeto a los términos de negocios registrados ante el tribunal del distrito de LA Haya. Una limitación de responsabilidad se incluye en estos términos de negocios, los cuales serán suministrados si así se solicita. Se puede igualmente acceder a ellos en la dirección www.pelsrijcken.nl. Cuenta designada de notarios: 21.30.13.495.

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAÍS: HOLANDA

Este documento público

2. ha sido firmado por R.A. GALLAS

3. quien actúa en su calidad de NOTARIO DE LA HAYA

4. lleva el sello/estampilla de dicho notario

CERTIFICADO

5. en La Haya 6. el 22 de septiembre de 2006

7. por el oficial de la corte

8. 2006-4451/4

9. Sello/estampilla:

10. Firma: J.A.VEN DE (PALABRA ILEGIBLE)

COLO-00299-841-001-9

WFOLOC2G ID.8168

Bogotá, 6 de octubre de 2006.

Eduardo Calado N.

Eduardo Calado N.
"TRADUCTOR GUBERNAMENTAL"
CIBS - BPSA
Dec. 641. Febrero 25 1979

NO SE SUPE
RECEBERSE POR TELEFONO

2006 OCT 9 12:07

Jefe de LEGISLACIONES
COGOTA D.C.

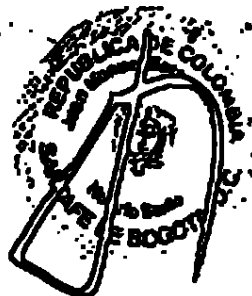
RECIBIDO
COGOTA
2006 OCT 9 10:10
Jefe de LEGISLACIONES
COGOTA D.C.

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Eduardo Calado Riquelme

CONCORDA CON LA FIRMA REGISTRADA POR
EL ELIJO EN ESTA NOTARIA
SANTAFE DE BOGOTA

09 OCT 2006



From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT**NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE**(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Date of mailing (day/month/year) 14 September 2006 (14.09.2006)	To KRAAK, H. N.V. Organon Global Patent Department P.O. Box 20 NL-5340 BH Oss PAYS-BAS
Applicant's or agent's file reference 2004.833_WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/EP2005/051265	International filing date (day/month/year) 18 March 2005 (18.03.2005)

☒ The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address AKZO NOBEL N.V. Velpurweg 76 NL-6824 BM Arnhem Netherlands	State of Nationality NL	State of Residence NL
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

☒ The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☒ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address N.V. ORGANON Hoostersiraat 8 NL-5349 AB Oss Netherlands	State of Nationality NL	State of Residence NL
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:
ASSIGNMENT - The person identified in Box 1 has assigned all its rights to the person identified in Box 2 then should be added to the record as applicant for all designated States except the United States of America.

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 92 70	Authorized officer Descloux Sylvaine Facsimile No. +41 22 338 89 70 Telephone No. +41 22 338 84 37
---	---

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 36
BOGOTÁ B. COLOMBIA

Teléfono: 7-11 347 3611
Telefax: (57-1) 211 9680
(57-1) 540 0880
Fax in U.S. +57 381 9080

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
HIST. 015-1195722- 00302-0000
FOL 26/05-11-09 17:11:45 Dep. 3010 NUEVAS CREACIONES
TIC 11 PATENTEYS
ENC. 376 FASE NACIONAL

Señora Jefe de la

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Superintendencia de Industria y Comercio

B. S. D.

Trámite : 011

Evento : 378

Actuación: 411

Referencia : Expediente No. 05.095.222
Asunto : Solicitud de patente para MODULADORES DE
RECEPTORES DE PROGESTERON
Solicitante : N.V. ORGANON

1. Yo, EMILIO FERRERO, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, N.V. ORGANON, presento con este memorial el siguiente documento:

> Copia del Reporte de Examen Preliminar sobre Patentabilidad expedido en relación con la invención que se tramita en el expediente de la referencia.

Se acompaña este documento de su correspondiente traducción al español.

2. Comedidamente solicito se tenga en cuenta este documento al momento de ser tomada una decisión en este asunto.

3. Toda vez que ya fueron aportados al expediente los documentos exigidos por los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, respetuosamente solicito se ordene la publicación de la solicitud de la referencia.

Señora Jefe,

Emilio Ferrero -

EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

COLO 00299-841-001-9
SCT/SCT/ID-000581/NPCL0299
Cns M-2006-00012742

From the INTERNATIONAL BUREAU

103

PCT**NOTIFICATION CONCERNING
TRANSMITTAL OF COPY OF INTERNATIONAL
PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(CHAPTER 1 OF THE PATENT COOPERATION
TREATY)**

(PCT Rule 44bis.1(c))

To:

**KRAAK, H.
N.V. Organon
Global Patent Department
P.O. Box 20
NL-5340 BH Oss
PAYS-BAS**

Date of mailing (day/month/year)

05 October 2006 (05.10.2006)

Applicant's or agent's file reference:

2004.833 WO

IMPORTANT NOTICE

International application no.

PCT/FP2005/051265

International filing date (day/month/year)

18 March 2005 (18.03.2005)

Priority date (day/month/year)

25 March 2004 (25.03.2004)

Applicant

N.V. ORGANON et al

The International Bureau transmits herewith a copy of the international preliminary report on patentability (Chapter 1 of the Patent Cooperation Treaty)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Broyards
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Agnes Wittmann-Regis

Facsimile No. +41 22 338 82 70

e-mail: pct@wipo.int

Form PCT/FP/226 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

104

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference 2604.833 WO	FOR FURTHER ACTION		See item 4 below
International application No. PCT/EP2005/051265	International filing date (day/month/year) 18 March 2005 (18.03.2005)	Priority date (day/month/year) 25 March 2004 (25.03.2004)	
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237			
Applicant: N.V. ORGANON			

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 7 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter II) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | |
|---|---|
| ☒ Box No. I | Basics of the report |
| ☐ Box No. II | Priority |
| ☒ Box No. III | Non establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability |
| ☐ Box No. IV | Lack of unity of invention |
| ☒ Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |
| ☐ Box No. VI | Certain documents cited |
| ☐ Box No. VII | Certain defects in the international application |
| ☐ Box No. VIII | Certain observations on the international application |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.7(c) and 92bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 24(3), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis.2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 91 70	Date of issuance of this report 26 September 2005 (26.09.2005)
	Authorized officer Agnes Wittmann-Regis e-mail: pat@wipo.int

Form PCT/ISA/373 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

105

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

REC'D 20 JUL 2005

PCT WIPO PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY (PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2005/051265

International filing date (day/month/year)
18.03.2005

Priority date (day/month/year)
25.03.2004

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
C07J43/00, C07J53/00, A61K31/58, A61P15/18

Applicant:
AKZO NOBEL N.V.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statements
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 55.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523655 apm d
Fax: +49 89 2369 - 4465

Authorized Officer

Seymour, L

Telephone No. +49 89 2369-3594



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/051265

106

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - ☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☐ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☐ contained in the international application as filed.
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/051283

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
- ☒ claims Nos. all with respect to prodrugs and claim 30 with respect to industrial applicability

Because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 30 with respect to industrial applicability relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
- ☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. all with respect to prodrugs
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:
 - the written form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
 - the computer readable form ☐ has not been furnished
 - ☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-Bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2005/051265

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-30
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-30
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-28
	No: Claims	29

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Claim 30 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(i) PCT).

The present claims do not fulfill the requirements of Article 6 PCT to such an extent as to render a meaningful search impossible. The functional term "prodrug" does not enable the skilled person to determine which technical features are necessary to perform the stated function. It is thus unclear which specific compounds fall within the scope of said claim. Consequently, the search was restricted to prodrugs of the compounds of formula I as defined on page 10, lines 11-13 of the present description (i.e. wherein $X = H_2$).

Note: claim 17 is incomplete.

Re Item V

1. The following documents are referred to in this communication:
D1: WO-A-99 45022 D2: DD-A-290 198
2. Novelty (Article 33(2) PCT)

The present compounds differ from those disclosed in D1 in the substituents R3/R4 (nomenclature as in application).

The compounds of D2 lack the aza-aryl substituent at position 4 of the phenyl group.

3. Inventive step (Article 33(3) PCT)

The problem underlying the present application lies in the provision of further mixed profile progesterone receptor agonists and antagonists (see present description, p. 2, l. 26 - 30).

Document D1 discloses certain compounds having this activity profile (see p. 6, l. 20 - p. 8, l. 4 and Tables 3 and 4), but none of these bear an aza-aryl substituent at position 4 of the phenyl moiety; in addition, they differ from the present compounds in the substituents at position 17.

Document D2 discloses compounds having affinity for the progesterone receptor (p. 3, l. 6-7 and compound IV), which differ from the present compounds in the substituent at position 4 of the phenyl group. The combination of the teaching of D2 with that of D1 would not have led the skilled person to the present compounds, since the former does not refer to a mixed activity profile and only discloses one of the structural modifications that would be required to the compounds of D1 in order to arrive at the present compounds.

It has been shown in the table on p. 36 of the present description that a representative selection of the present compounds solve the above-mentioned problem. An inventive step can therefore be acknowledged.

4. Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

Claim 29 does not meet the requirements of Article 33(4) PCT, since it refers to a private use, in so far as it applies to humans, and it is therefore not considered to be industrially applicable.

For the assessment of the present claim 30 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR SOBRE PATENTABILIDAD

(Capítulo I del Tratado de Cooperación de Patentes)

(Regla PCT 44 bis)

Archivo de Referencia del Apicante o Agente

2004.833 WO

PARA ACCION COMPLEMENTARIA

Ver el ítem 4 abajo

Aplicación Internacional No

PCT/EP2005/051265

Fecha de presentación Internacional (día/mes/año)

18 de marzo de 2005 (18.03.2005)

Fecha de Prioridad (día/mes/año)

25 de marzo de 2004 (25.03.2005)

Clasificación Internacional de Patente (8va Edición a menos que se indique una edición mas antigua)

Ver información relevante en la Forma PCT/ISA/237

Apicante

N.V ORGANON

1. Este reporte internacional preliminar sobre patentabilidad (Capítulo I) es expedido por la Oficina Internacional en nombre de la Autoridad Internacional de Búsqueda Preliminar bajo la Regla 44 bis.1(a).
2. Este REPORTE consiste de un total de 7 hojas, incluyendo esta hoja de portada.

En las hojas anexas, cualquier referencia a la opinión escrita de la Autoridad Internacional de Búsqueda Preliminar debe ser leída como una referencia al reporte internacional preliminar sobre patentabilidad (Capítulo I), a cambio.

3. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítemes

- | | |
|--|---|
| ☒ Casilla No I | Base del Reporte |
| ☐ Casilla No II | Prioridad |
| ☒ Casilla No III | No establecimiento de opinión en relación a novedad,
pasos de invención y aplicación industrial |
| ☐ Casilla No II | Carencia de unidad de la invención |
| ☒ Casilla No V | Declaración razonada bajo Artículo 35 (2) con respecto
a novedad, pasos de invención o aplicabilidad
industrial; citas y explicaciones soportando tal
declaración. |
| ☐ Casilla No VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ Casilla No VII | Ciertos defectos en la aplicación internacional |
| ☐ Casilla No VIII | Ciertas Observaciones sobre la aplicación
internacional |

4. La Oficina Internacional comunicará este reporte a las oficinas designadas de acuerdo con las Regla 44 bis.3 (c) y 93 bis.1. pero no, excepto donde el solicitante haga un requerimiento expreso bajo el Artículo 23(2), antes de la expiración de los 30 meses desde la fecha de prioridad (Regla 44bis.2)

Fecha de Expedición de este reporte

26 de septiembre de 2006 (26.09.2006)

Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No +41 22 338 82 70

Oficial Autorizado

Agnes Wittmann-Regis
e-mail: pt06@wipo.int

Forma PCT/IB/373 (Enero 2004)

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

PCT

De: LA OFICINA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220

**OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA
INTERNACIONAL**

(Regla PCT 43 bis. 1)

Fecha de puesta al correo (día/mes/año)

Ver forma PCT/ISA/220 (segunda hoja)

Archivo de Referencia del Apicante o Agente

Ver forma PCT/ISA/220

PARA ACCION COMPLEMENTARIA

Ver párrafo 2 abajo

Aplicación Internacional No

PCT/EP2005/051265

Fecha de presentación Internacional (día/mes/año)

18.03.2005

Fecha de Prioridad (día/mes/año)

25.03.2004

Clasificación Internacional de Patente (IPC) o clasificación nacional e IPC

C07J43/00, C01J53/00, A61K31/58, A61P15/18

Apicante

AKZO NIVEL N.V

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítemes

- | | |
|--|---|
| ☒ Casilla No I | Base del Reporte |
| ☐ Casilla No II | Prioridad |
| ☒ Casilla No III | No establecimiento de opinión en relación a novedad,
pasos de invención y aplicabilidad industrial |
| ☐ Casilla No IV | Carencia de unidad de la invención |

- ☒ Casilla No V Declaración motivada bajo Regla 35 (2) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones soportando tal declaración.
- ☐ Casilla No VI Ciertos documentos citados
- ☐ Casilla No VII Ciertos defectos en la aplicación internacional
- ☒ Casilla No VIII Ciertas Observaciones sobre la aplicación internacional

2. ACCION COMPLEMENTARIA

Si una exigencia por un examen preliminar internacional es formulada, esta opinión será usualmente considerada como una declaración escrita de la Autoridad Internacional de Examen Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica donde el aplicante escoja una Autoridad diferente de esta para ser el IPEA y la escogida IPEA haya notificado a la Oficina Internacional bajo la Regla 66.1bis(b) que la opinión escrita de esta Autoridad de Búsqueda Internacional no será considerada.

Si esta opinión es, como se previó arriba, considerada como un opinión escrita de la IPEA, el aplicante es invitado a someter al IPEA un respuesta escrita junto, donde sea apropiado, con enmiendas, antes de la expiración de los 3 meses desde la fecha de envío de la forma PCT/ISA/220 o antes de la expiración de los 22 meses desde la fecha de prioridad, cualquiera que sea el que expire mas tarde.

Para opciones complementarias , ver Forma PCT/ISA/220

3. Para detalles complementarios , ver notas a la Forma PCT/ISA/220

Nombre y dirección de correo de la ISA
European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 – O Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Oficial Autorizado
Seymour, L
Teléfono No : +49 89 2399-8694

Forma PCT/ISA/237 (hoja de portada) (Enero de 2004)

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Aplicación Internacional No

PCT/EP2005/051265

Casilla No I. Bases de esta Opinión

1. En relación al idioma, esta opinión ha sido establecida sobre la base de la aplicación internacional en el idioma en el cual fue presentada, a menos que se indique de otra manera en este ítem.

☐ Esta opinión ha sido establecida sobre la base de una traducción del idioma original al , que es la lengua de la traducción suministrada para los propósitos de la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3(a) y 23.1 (b))

2. Con respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia amino ácida expuesta en la aplicación internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido sobre la base de

a. tipo de material

☐ un listado de secuencia

☐ tabla (s) relacionada a un listado de secuencia

b. Formato del material

☐ en papel

☐ en forma electrónica

c. Momento de presentación/suministro

☐ contenida en la Aplicación Internacional al presentarse

☐ presentada junto con la Aplicación Internacional en forma electrónica

☐ presentada subsecuentemente a esta Autoridad para los propósitos de búsqueda

3. ☐ Adicionalmente, en el caso de que mas de una versión o copia del listado de secuencia y/o tabla relacionada haya sido relacionada o suministrada, la declaración requerida de que la información en las copias subsecuentes o adicionales es idéntica a aquella en la aplicación que se presentó o no va mas allá de la aplicación como se presentó, como sea apropiado, fue suministrada.

4. Comentarios adicionales:

Forma PCT/ISA/237 (Enero 2004)

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Aplicación Internacional No

PCT/EP2005/051265

Casilla No III. No establecimiento de opinión en relación con novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial

Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucra un paso inventivo (por no ser obvio), o es aplicable industrialmente no ha sido examinada con respecto de

☐ La totalidad de la aplicación internacional

☒ Las reivindicaciones Nos. todas con respecto a prodrugs y la reivindicación 30 con respecto a aplicabilidad industrial

Porqué

☒ La aplicación internacional mencionad , o las reivindicaciones referidas Nos. 30 con respecto a aplicabilidad Industrial se relaciona con la siguiente materia objeto que no requiere de un examen preliminar internacional. (Especificar)

Ver hoja separada

☐ La descripción, reivindicaciones o dibujos (indicar abajo los elementos particulares) o las reivindicaciones mencionadas Nos son tan poco claras que no se puede formular una opinión significativa (especificar)

☐ Las reivindicaciones, o las reivindicaciones mencionadas Nos están tan inadecuadamente soportadas por la descripción que no se puede formular una opinión significativa.

☒ Un reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido para la totalidad de la aplicación o las reivindicaciones mencionadas Nos. Toas con respecto a prodrugs.

☐ El listado de nucleótidos y/o secuencias amino ácidas no cumple con el estándar establecido en el Anexo C de las instrucciones administrativas en que

La forma escrita ☐ No ha sido suministrada
☐ No cumple con el estándar.

La forma leíble por computador
☐ No ha sido suministrada
☐ No cumple con el estándar

☐ Las tablas relacionadas con los nucleótidos y/o las secuencia amino ácidas, si están en una forma leíble por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos establecidos para ello en el AnexoC-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver hojas separadas para detalles adicionales

Forma PCT:ISA/237 (Enero de 2004)

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Aplicación Internacional No

PCT/EP2005/051265

Casilla N V. Declaración motivada baj Regla 43bis.1 (a) c n respecto a novedad, pasos de Invención o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones soportando tal declaración.

1. Declaración

Novedad (N)

SI: Reivindicaciones 1 - 30

NO: Reivindicaciones

Paso Inventivo (IS)

SI: Reivindicaciones 1- 30

NO: Reivindicaciones

Aplicación Industrial (IA)

SI: Reivindicaciones 1- 28

NO: Reivindicaciones 29

2. Citas y explicaciones

Ver hoja separada

Forma PCT/ISA/237 (Enere de 2004)

**OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)**

Aplicación Internacional No

PCT/EP2005/051265

Re Item III

La reivindicación 30 se relaciona con una materia objeto que esta Autoridad considera que esta cubierta por las estipulaciones de la Regla PCT 67.1 (iv). Consecuentemente, no se formulará una opinión con respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de esta reivindicación (Artículo PCT 34(4)(a)(I))

Las reivindicaciones actuales no satisfacen el requerimiento del Artículo PCT 6 en una medida tal que hacen imposible una investigación significativa. El término funcional "prodrug" no permite a una persona experta determinar cuales son los

rasgos técnicos necesarios para realizar la función declarada. Así, no es claro cuales compuestos específicos caen dentro del objeto de la reivindicación mencionada. Consecuentemente, la búsqueda fue restringida a prodrugs de los compuestos de la formula I como es definida en la página 10, líneas 11 –1 3 de la descripción actual. (es decir, donde $X=H_2$)

Nota: La reivindicación 17 está incompleta.

Re ítem V

1. Los siguientes documentos son referidos en esta comunicación

D1: WO-A-99 45022 D2: DD-A-290 198

2. Novedad (Artículo PCT 33(2))

Los compuestos actuales difieren de esos descubiertos en D1 en los sustituyentes R3/R4 (nomenclatura como en la aplicación)

Los compuestos de D2 carecen del sustituyente aza-aril en la posición 4 del grupo fenil.

3. Paso Inventivo (Artículo PCT 33(3))

El problema esencial de la actual aplicación radica en la estipulación de agonista y antagonistas receptores de progesterona de perfil mezclado adicionales (ver la descripción actual, p 2, l. 26 – 30)

Forma PCT/ISA/237 (Hoja separada) (Hoja 1)(EPO-enero de 2004)

El documento D1 descubre ciertos compuestos que tienen un perfil activo (ver p.6, l.20 – p. 8, l. 4 y Tablas 3 y 4), pero ninguna de estas soportan un sustituyente de aza-aril en la posición 4 del moiety de fenil; adicionalmente,

ellas difieren de los compuestos actuales en los sustituyentes en la posición 17.

El documento D2 descubre compuestos que tienen una afinidad por el receptor de progesterona (p.3, l. 6-7 y compuesto IV), los cuales difieren de los compuestos actuales en el sustituyente en la posición 4 del grupo fenil. La combinación de las enseñanzas de D2 con D1 no habrían llevado a una persona hábil a los compuestos actuales, puesto que los primeros no hacen referencia a un perfil de actividad mezclado y solo descubre una de las modificaciones estructurales que se requerirían en los compuestos de D1 para llegar a los compuestos actuales.

Se ha mostrado en la tabla de la p.36 de la actual descripción que una selección representativa de los actuales compuestos resuelven el problema arriba mencionado. Un paso inventivo puede en consecuencia ser reconocido.

4. Aplicabilidad Industrial (Artículo PCT 33(4))

La reivindicación 29 no cumple los requerimientos del Artículo PCT 33(4), puesto que hace referencia a un uso privado, en tanto cuanto se aplica a humanos, y en consecuencia no se considera que sea industrialmente aplicable.

Para la evaluación de la actual reivindicación 30 sobre la cuestión de si es industrialmente aplicable, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad puede también depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable la materia objeto de reivindicaciones para el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones para un compuesto conocido por primer uso en tratamiento

médico y el uso de tal compuesto para la manufactura de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Forma PCT/ISA/237 (Hoja separada) (Hoja 2)(EPO-enero de 2004)



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

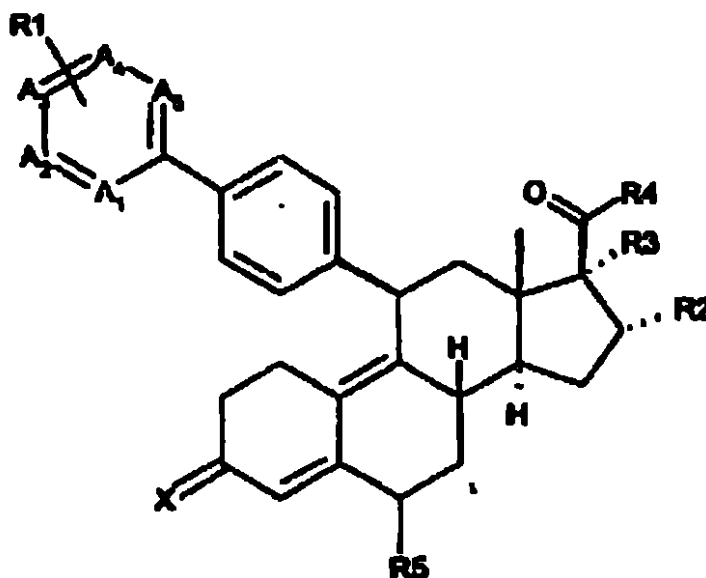
Red: 06-085272-00003-0000
Espacio: 10/2006-11-09 17:12:55 (C) ALA RECREACIONES
TIA 11 PATENTE 11
Ene 17a FASEVALCITALI
Adi 329 C/ INFORMAC UN FeCot: 9

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2 SOLICITANTE	Nombre: N.V. ORGANON Dirección: Kloosterstraat 6, Oss NL-5349 AB, Holanda Nacionalidad o Domicilio: Oss NL-5349 AB Lugar de Constitución: Holanda Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@camyp.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: caveller@caveller.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 438.019 TP 31.929
4 Número de expediente: <u>06.095.222</u>		
5 Descripción de la corrección o modificación solicitada: <u>Por error involuntario la reivindicación 17 no fue incluida en forma</u> <u>completa. De acuerdo con lo anterior, adjunto nuevo capítulo</u> <u>reivindicatorio debidamente corregido incluyendo la reivindicación</u> <u>mencionada. Por lo tanto, solicito a este Despacho efectuar el</u> <u>correspondiente examen de patentabilidad sobre este nuevo capítulo.</u>		
6 Comprobante de pago No. <u>06-81,646</u> Fecha: <u>23 de octubre de 2006</u>		
7 Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por valor de \$95.000.00 ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.		
8 NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA: <u>Emilio Ferrero</u> C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo a la Formula I, donde



Formula I

X es O, NOH, NO(1-4C)alquil, NO(1-4C)acil;

A1-A5 son C, sustituido con R1, o N, previéndose que al menos uno y no mas de tres de A1-A5 son N; o

uno o dos de A1, A2 y A5 son N, y los otros son C, sustituidos con R1, y A3 y A4 conjuntamente representan un anillo benzo fusionado o un anillo aromático que contiene nitrógeno de cinco-o seis- miembros fusionado, ambos opcionalmente sustituidos con uno o mas halógeno y/o (1-4C)alquil;

cada R1 es independientemente seleccionado de H, halógeno, (1-4C)alquil y (1-4C)alkoxi;

R2 es H, (1-4C)alquil o (1-6C)alkenil, ambos opcionalmente sustituidos con un grupo (6-10C)aril, el cual es opcionalmente sustituido con un o más halógenos y/o (1-4C)alquil; y

R3 es H o (1-4C)alquil, opcionalmente sustituido con uno o mas átomos de halógeno; y

R4 es ciclopropil o ciclopropenil, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos y/o (1-4C)alquil; o

R2 junto con R3 forman un anillo carbocíclico de 3-, 4-, 5-, o 6-miembros

R4 es ciclopropil o ciclopropenil, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos y/o (1-4C)alquil; o

R2 es H o (1-4C) alquil; y

R3 junto con R4 forman un anillo carbocíclico saturado o no saturado de 5-, 6- o 7-miembros;

R5 es H o (1-4C)alquil;

o una sal farmacéuticamente aceptable y/o forma hidrato y/o prodrug de ellos

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado en que A1 – A5 son C, sustituido con R1, o N, previéndose que al menos uno y no mas de tres de A1 – A5 son N.

3. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado en que uno o dos de A1, A2 y A5 son N, y los otros son C, sustituidos con R1, y A3 y A4 conjuntamente representan un anillo benzo fusionado o un anillo aromático que contiene nitrógeno de cinco-o seis- miembros fusionado, ambos opcionalmente sustituidos con uno o mas halógeno y/o (1-4C)alquil;

4. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado en que R2 es H, (1-4C)alquil o (1-6C)alkenil, ambos opcionalmente sustituidos con un grupo (6-10C)aril, el cual es opcionalmente sustituido con un o más halógenos y/o (1-4C)alquil; y

R3 es H o (1-4C)alquil, opcionalmente sustituido con uno o mas átomos de halógeno; y

R4 es ciclopropil o ciclopropenil, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos y/o (1-4C)alquil

5. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado en que

- R2 junto con R3 forman un anillo carbocíclico de 3-, 4-, 5-, o 6-miembros y
R4 es ciclopropil o ciclopropenil, ambos opcionalmente sustituidos con uno
o mas halógenos y/o (1-4C)alquil.
6. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado en que
R2 es H o (1-4C) alquil; y
R3 junto con R4 forman un anillo carbocíclico saturado o no saturado de 5-,
6- o 7- miembros.
7. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, caracterizado en que
R2 es H, (1-4C)alquil o (1-6C)alkenil, ambos opcionalmente sustituidos con
un grupo (6-10C)aril, el cual es opcionalmente sustituido con un o más
halógenos y/o (1-4C)alquil; y
R3 es H o (1-4C)alquil, opcionalmente sustituido con uno o mas átomos de
halógeno; y
R4 es ciclopropil o ciclopropenil, ambos opcionalmente sustituidos con uno
o más halógenos y/o (1-4C)alquil.
8. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, caracterizado en que
R2 junto con R3 forman un anillo carbocíclico de 3-, 4-, 5-, o 6-miembros y
R4 es ciclopropil o ciclopropenil, ambos opcionalmente sustituidos con uno
o mas halógenos y/o (1-4C)alquil.
9. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, caracterizado en que
R2 es H o (1-4C) alquil; y
R3 junto con R4 forman un anillo carbocíclico saturado o no saturado de 5-,
6- o 7- miembros.
10. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 3, caracterizado en que

R2 es H, (1-4C)alquil o (1-6C)alkenil, ambos opcionalmente sustituidos con un grupo (6-10C)aril, el cual es opcionalmente sustituido con un o más halógenos y/o (1-4C)alquil; y

R3 es H o (1-4C)alquil, opcionalmente sustituido con uno o mas átomos de halógeno; y

R4 es ciclopropil o ciclopropenil, ambos opcionalmente sustituidos con uno o más halógenos y/o (1-4C)alquil.

11. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 3, caracterizado en que R2 junto con R3 forman un anillo carbocíclico de 3-, 4-, 5-, o 6-miembros y R4 es ciclopropil o ciclopropenil, ambos opcionalmente sustituidos con uno o mas halógenos y/o (1-4C)alquil.
12. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 3, caracterizado en que R2 es H o (1-4C) alquil; y R3 junto con R4 forman un anillo carbocíclico saturado o no saturado de 5-, 6- o 7- miembros.
13. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizado en que X es O.
14. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 4, caracterizado en que en que R4 es ciclopropil.
15. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 5, caracterizado en que en que R4 es ciclopropil.
16. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 2, caracterizado en que en que A1, A3, A4 y A5 son C, sustituidos con R1, y A2 es N.

17. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 4, caracterizado en que

R₂ es H, alquilo (C₁₋₄) o alquenilo (C₁₋₄)

18. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 13, caracterizado en que

A1, A3, A4 y A5 son C, sustituidos con R1, y A2 es N;

R2 es H, (1-4C)alquil o (1-6C)alquenil; y

R3 es H o (1-4C)alquil, opcionalmente sustituido con uno o mas átomos halógeno; y

R4 es ciclopropil; o

R2 junto con R3 forman un anillo carbocíclico de 3-, 4-, 5-, o 6-miembros y R4 es ciclopropil.

19. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 13, caracterizado en que

A1, A3, A4 y A5 son C,

A2 es N;

R1 es H

R2 es metil;

R3 es H;

R4 es ciclopropil;

R5 es H.

20. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 13, caracterizado en que

A1, A3, A4 y A5 son C,

A2 es N;

R1 es H

R2 es etenil;

R3 es H

R4 es ciclopropil;

R5 es H.

21. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 -20 para uso en terapia.
22. Una composición farmacéutica que incluye un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 -20 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
23. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 22 para anticoncepción.
24. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 22 para terapia de reemplazo hormonal.
25. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 22 para el tratamiento de desórdenes ginecológicos.
26. El uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de la reivindicaciones 1-20 para la manufactura de un medicamento.
27. El uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de la reivindicaciones 1-20 para la manufactura de un anticonceptivo.
28. El uso de acuerdo a la reivindicación 26 donde el medicamento es para terapia de reemplazo hormonal o para el tratamiento de un desorden ginecológico.
29. Un método de anticoncepción que incluye administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 - 20 a un individuo que lo requiere.

30. Un método de tratar u desorden ginecológico que incluye administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 - 20 a un individuo que lo requiere.

COMPTONERÍA DE INGENIERIA Y COMERCIO

NIT : 5.170.212

RECIBO OFICIAL N° 002 : 06 01.641
FECHA : 23 DE 2004

TUBERIA PERMANENTE CON CONTRATO COMERCIO
Rad: 04-045272-00003-0000
FOX 230-21-09 17.1265 Dep 2009 ALICERACIONES
12 11 PALENTIA
Ese 47% PAS. MANUTEN
ALBA GONZALEZ FOLIO 9

0000 CONCEPTOS 0000

CONCEPTO	TIPO FASE	UNIDAD	CUENTA	N.º 1420	FECHA FOLIO	N.º 1420
CAJETER PABEROS	RECONSTRUCCION	MANO DE OBRERA	520-20110-6	5077071	23/10/2004	40,813,540.30

0000 C O N C E P T O S 0000

CONCEPTO	TIPO FASE	UNIDAD	CUENTA	N.º 1420	FECHA FOLIO	N.º 1420
1. 2005 02 03 CAMBIO DE NORMALIDAD - FOLIO 104	1.º FASEO Y LINEA COMERCIALES					95,000.00
	TOTAL :					13,440.00

50% ADICIONA Y CREDITO POR TITULO

RECIBIBLE : _____

FORMA DE CASH APPLICADO AL COMPTONERIA S.A. _____

CPLO 00299 841 001 9

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

131

Folio 222

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
N.V. ORIANON

REFERENCIA	Radicación No.	6 90222
	Solicitud internacional	PCT/EP2005/051265
	Fecha inicio fase nacional	25/10/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	2604
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

15 FEB 2007

ALIX CALMENZA CESPEDER DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

laraso