



00 16933

**DI**  
**D.** Radicacion : 00016933 00000000 Folios: 78  
**DA** Fecha (AMD): 2003-03-08 17:01:07  
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
**VENTA DE ACTIVACION**

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

**AKZO NOBEL N.V.**

No. de identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

**Holanda**

Departamento o Estado

Dirección

**6824 BM ARNHEM**

Ciudad

**Velperweg 76**

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

**EMILIO FERRERO**

Dirección y Domicilio

**Carrera 4 No. 72-35 Piso 4o.**

Ciudad

**BOGOTA, COLOMBIA**

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

**1- Hubert JanJozef LOOZEN**

**2- Dirk LEYSEN**

**3- Jaap VAN DER LOUW**

Identificación

**1- Meerhoek 602, 5403 AC Uden, Holanda.**

Dirección

**2- Kerkstraat 26, B-3920 Lommel - Bélgica.**

**3- Pauwoog 12, 5345 En Oss, Holanda.**

Ciudad

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención

**ANDROGENOS NOVEDOSOS**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País

Fecha

No. Solicitud

EP.

08 de Marzo de 1999

99200665.0

Convención de París.

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

Colo: 11214-801-011-2

ATM/mrm. Id-61

(51) CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

**: C07J 053/000**

**U. S. A. 2300**

**A 61K 31/705 // 31/56**

## RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con el inesperado descubrimiento de esteroides para uso como andrógenos que se caracterizan por una configuración opuesta a la de los esteroides naturales, a saber 14  $\alpha$ , 17 $\beta$ . Estos esteroides según la invención son esteroides (14 $\beta$ , 17 $\alpha$ )-17-(hidroximetilo), y se encuentra que poseen una actividad andrógena común.

Se pueden usar para la preparación de agente para la anticoncepción masculina, así como también para la preparación de un medicamento para el tratamiento de insuficiencia de andrógenos.

## ANEXOS DE LA SOLICITUD

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

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

FIRMA



NOMBRE EMILIO FERRERO

CC. 438.019 de Usaquén

T.P.No. 31.929

**ANDROGENOS NOVEDOSOS**

### MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se relaciona con el campo de las hormonas esteroides. Este es un campo relativamente antiguo, en el cual se sabe que una gran cantidad de substituciones posibles en una estructura de esteroides común llevan a muchas diferentes actividades hormonales y utilidades médicas, y en el cual las relaciones estructura-actividad básicas parecen conocerse. Sorprendentemente, en este campo bastante investigado, un descubrimiento completamente nuevo conllevó a la presente invención, de acuerdo a la cual se proporcionan nuevos andrógenos.

Las hormonas esteroides naturales, como por ejemplo la testosterona y el estradiol, tienen la configuración  $14\alpha$  y  $17\beta$ . La invención reside ahora en el inesperado descubrimiento de esteroides nuevos que se caracterizan por la configuración opuesta, es decir,  $14\beta, 17\alpha$ . Estos esteroides de acuerdo a la invención son esteroides  $(14\beta, 17\alpha)$ -17-(hidroximetilo), y tienen en común una actividad andrógena. En el arte no se conoce un uso médico de tales compuestos. Los compuestos sólo figuran en descripciones sobre intermedios en la síntesis parcial de aldosterona, véase Barton, D.H. y otros, J. Chem. Soc., No. 6 de 1957, 2698-2706 (1957) y Da Silva Campos Neves, A. Chemical Abstracts 53, no 12., resumen no. 1442a (1959).

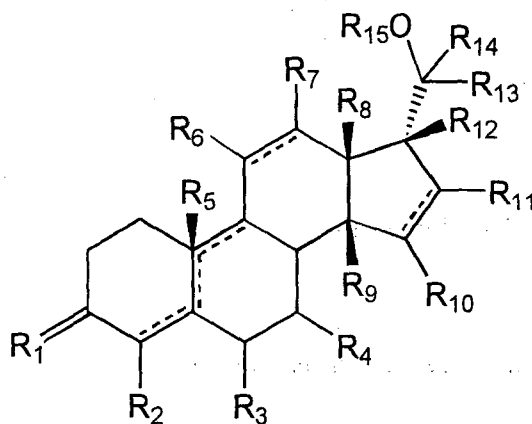
La invención de esta manera se relaciona con estos esteroides para uso como una medicina. La invención se relaciona también con formulaciones farmacéuticas que comprenden cualquiera o más de tales esteroides junto con auxiliares farmacéuticamente aceptables. Se establece una condición en que el número de átomos de carbono 11 de la estructura de esteroides no transporta, como un substituto, un grupo arilo homocíclico o heterocíclico. La última renuncia se realiza en base a EP 277 676. Esta descripción se relaciona con anti-progestagenos que tienen un substituto 11-arilo, el cual es típico para los esteroides que poseen aquella actividad. Incidentalmente, en dos ejemplos se prepara una mezcla de dos compuestos que tienen configuraciones estéricas diferentes, un componente de la mezcla siendo un compuesto que tiene una configuración  $14\beta, 17\alpha$ .

Los compuestos anteriores de la invención se caracterizan bastante con referencia al requerimiento de que tienen un grupo 17-hidroximetilo, y que la configuración sea  $14\beta$  y  $17\alpha$ .

En otras palabras, la naturaleza exacta de cualquier sustituto opcional en cualquier átomo de carbono de la estructura de esteroides, o en cualquier grupo sustituto, no es particularmente crítico para la invención. La persona de conocimiento común en el arte de la química de esteroides se encuentra muy informada acerca de cuáles sustitutos son prácticamente aplicables.

Debe notarse que en los esteroides pasados que tienen la configuración anormal  $14\beta, 17\alpha$  recibieron algo de atención en el arte de la química orgánica. Véase por ejemplo la publicación de más de treinta años de edad de Crabbé, P. y otros, Can. J. Chem. 46, 349 (1967). Este documento menciona incidentalmente un esteroide ( $14\beta, 17\alpha$ )-17-(hidroximetilo), a saber 20-hidroxi- $14\beta, 17\alpha$ -19-norpregn-4-en-3-ona como intermedio químico. Similarmente, otros esteroides ( $14\beta, 17\alpha$ )-17-(hidroximetilo) conocidos como compuestos químicos *per se*, son ( $3\beta, 5\alpha, 14\beta, 17\alpha$ )-pregna-3,20-diol y ( $3\beta, 14\beta, 17\alpha$ )-pregna-5,9(11)-dieno-3,20-diol, véase Shoppee CW y otros, Helv. Chim. Acta, 27, 246 (1944) y J. Chem. Soc., 3610 (1962), y ( $14\beta, 17\alpha$ )-20-hidroxi-19-norpregn-4-en-3-ona, véase Crabbe P y otros, Can. J. Chem., 46, 349 (1968). Estos compuestos conocidos se niegan aquí en el grado en que la invención se relaciona con compuestos químicos.

La invención se relaciona particularmente con esteroides que satisfacen la fórmula estructural I proporcionada abajo, o sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, prodrogas y precursores de ellas.



Formula I

en donde

$R_1$  es O, (H,H), (H,OR), NOR, con R siendo hidrógeno, alquilo ( $C_{1-6}$ ), acilo ( $C_{1-6}$ );

R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), o halógeno;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), (C<sub>2-6</sub>) alquenilo, o (C<sub>2-6</sub>) alquinilo;

R<sub>4</sub> es hidrógeno, halógeno, o ciano; o R<sub>4</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>) o alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cada uno substituido opcionalmente por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), oxo, halógeno, o ciano;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, o alquilo (C<sub>1-6</sub>);

R<sub>6</sub> es hidrógeno, (C<sub>1-6</sub>) alcoxi, o halógeno; o R<sub>6</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>), alquinilo (C<sub>2-6</sub>), un grupo alquilideno (C<sub>1-6</sub>), o un grupo alquenilideno (C<sub>2-6</sub>), cada uno opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), oxo, halógeno, o ciano;

R<sub>7</sub> es hidrógeno, o alquilo (C<sub>1-6</sub>);

R<sub>8</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>);

R<sub>9</sub> es hidrógeno, halógeno o ciano; o R<sub>9</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>), o alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cada uno opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), oxo, halógeno, o ciano;

R<sub>10</sub> es hidrógeno, alcoxi (C<sub>1-6</sub>), halógeno, o ciano; o R<sub>10</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>) o alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cada uno opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), oxo, halógeno, o ciano; o R<sub>10</sub> junto con R<sub>11</sub> y los átomos de carbono en los cuales se colocan forman un anillo de ciclopropano;

R<sub>11</sub> es hidrógeno, alcoxi (C<sub>1-6</sub>), halógeno, o ciano; o R<sub>11</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>) o alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cada uno opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), oxo, halógeno, o ciano; o R<sub>11</sub> junto con R<sub>10</sub> y los átomos de carbono en los cuales se colocan forman un anillo de ciclopropano;

R<sub>12</sub> es hidrógeno, hidroxí, halógeno, o ciano; o R<sub>12</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>), alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cada uno opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), oxo, halógeno, o ciano;

R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son independientemente hidrógeno, ciano, o fenilo, el último opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), alquilo (C<sub>1-4</sub>) o halógeno; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son independientemente alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), cicloalquenilo (C<sub>5-6</sub>) o alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cada uno opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), fenilo, oxo, halógeno, o ciano; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> junto con los átomos de carbono en los cuales se colocan forman un anillo de cicloalcano (C<sub>3-6</sub>) o un anillo de cicloalqueno (C<sub>5-6</sub>);

R<sub>15</sub> es hidrógeno, SO<sub>3</sub>H, (C<sub>1-6</sub>) alquilo, (C<sub>1-15</sub>) acilo; y

las líneas punteadas indican enlaces opcionales.

El término alquilo ( $C_{1-6}$ ) como se usa en la definición de la fórmula I quiere decir un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene 1-6 átomos de carbono, como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo, y hexilo. Similarmente, el término alquilo ( $C_{1-4}$ ) quiere decir un grupo alquilo que tiene 1-4 átomos de carbono. Algunos grupos alquilo tienen 1-4 átomos de carbono, y los grupos alquilo más preferidos son metilo y etilo.

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

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

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

El término alquenilideno ( $C_{2-6}$ ) significa un grupo alquenilideno ramificado o no ramificado que posee 2-6 átomos de carbono. Algunos grupos alquenilideno preferidos tienen 2-4 átomos de carbono, como por ejemplo etenilideno.

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

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

El término alcoxi ( $C_{1-6}$ ) significa un grupo alquiloxi que posee 1-6 átomos de carbono, como metiloxi, etiloxi, propiloxi, isopropiloxi, butiloxi, isobutiloxi, butiloxi terciario, pentiloxi, y hexiloxi. Similarmente, el término alcoxi ( $C_{1-4}$ ) significa un grupo alquiloxi que posee 1-4 átomos de carbono. Algunos grupos alquiloxi preferidos tienen 1-4 átomos de carbono, y más preferido es el metiloxi.

El término acilo ( $C_{1-15}$ ) significa un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico que posee desde 1-15 átomos de carbono, como formilo, acetilo, propanoilo, butirilo, 2-

metilpropanoilo, pentanoilo, pivaloilo, hexanoilo, y así sucesivamente. Dentro de la definición de acilo ( $C_{1-15}$ ) se incluyen también

[( $C_{3-6}$ ) cicloalquil]carbonilo,

[( $C_{5-6}$ ) cicloalquenilo]carbonilo,

benzoilo,

[[( $C_{1-12}$ ) alquilo]( $C_{3-6}$ ) cicloalquil]carbonilo,

[[( $C_{2-12}$ ) alquenilo]( $C_{3-6}$ ) cicloalquil]carbonilo,

[[( $C_{2-12}$ ) alquinilo]( $C_{3-6}$ ) cicloalquil]carbonilo,

[[( $C_{1-10}$ ) alquilo]( $C_{5-6}$ ) cicloalquenilo]carbonilo,

[[( $C_{2-10}$ ) alquenilo]( $C_{5-6}$ ) cicloalquenilo]carbonilo,

[[( $C_{2-10}$ ) alquinilo]( $C_{5-6}$ ) cicloalquenilo]carbonilo,

alquilbenzoilo ( $C_{1-9}$ ),

alquenilbenzoilo ( $C_{2-9}$ ),

alquinilbenzoilo ( $C_{2-9}$ ).

También incluidos dentro de la definición de acilo ( $C_{1-15}$ ) se encuentran los grupos acilo derivados de ácidos dicarboxílicos, como hemi-maloilo, hemi-succinoilo, hemi-glutarilo, y así sucesivamente. Se prefiere hemi-succinoilo.

El término halógeno significa flúor, cloro, bromo, o yodo. Cuando halógeno es un sustituto en un grupo alquilo, como en la definición  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $R_6$ ,  $R_{9-14}$ , se prefieren Cl y F, siendo F el más preferido.

Se entiende que los derivados del esteroide (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetilo) de la invención tienen las configuraciones naturales 5 $\alpha$ , 8 $\beta$ , 9 $\alpha$ , 10 $\beta$ , 13 $\beta$ .

Los derivados del esteroide (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetilo) de esta invención tienen las configuraciones naturales 5 $\alpha$ , 8 $\beta$ , 9 $\alpha$ , 10 $\beta$ , 13 $\beta$ , y posee también uno o más átomos de carbono de quiral adicionales. Los compuestos pueden obtenerse por lo tanto como un diastereómero puro, o como una mezcla de diastereómeros. Los métodos para obtener los diastereómeros puros son bastante conocidos en el arte, por ejemplo cristalización o cromatografía.



Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de la fórmula I son aquellas en donde el contraión es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, las sales de los ácidos de acuerdo a la fórmula I [es decir, compuestos en donde  $R_1$  es  $(H,OSO_3H)$  o en donde  $R_{15}$  es  $SO_3H$ ] también pueden usarse, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable. Todas las sales, sean farmacéuticamente aceptables o no, se incluyen dentro del ámbito de la presente invención. Algunos ejemplos de sales de ácidos de acuerdo a la invención son sales minerales tales como sal de sodio, sal de potasio, y sales derivadas de bases orgánicas como amoníaco, imidazola, etilenodiamina, trietilamina y similares.

Los compuestos de la invención como se describió anteriormente poseen en general una actividad androgénica inesperada. La actividad androgénica puede medirse de diversas maneras. Así, la potencia de los andrógenos puede determinarse *in vitro* usando el receptor de andrógenos citoplásmicos de células de tumor de pecho humano (línea celular MCF-7); véase Bergink, E.W. y otros, *Comparación de las propiedades de unión del receptor de nandrolona y testosterona bajo condiciones in vitro e in vivo*, J. Steroid Biochem. 22, 831-836 (1985). También es posible usar células de ovario de hámster Chino (CHO) transfectadas con el receptor de andrógeno humano (tiempo de incubación 16 h, temperatura 4° C) y compararse con la afinidad de 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona [de acuerdo al procedimiento descrito por Bergink, E.W. y otros, J. Steroid Biochem. 19, 1563-1570 (1983)]. La actividad de andrógenos transactivativa de los compuestos de la invención puede medirse, por ejemplo en las células de ovario de hámster Chino (CHO) transfectadas con el receptor de andrógenos humanos (hAR), en combinación con virus de tumor mamario de ratón (MMTV), y gen receptor de luciferasa (tiempo de incubación 16 h, temperatura 37° C) y compararse con la actividad de 5 $\alpha$ -dihidrotestosterona [de acuerdo al procedimiento descrito por Schoonen, W.G.E.J. y otros, *Analyt. Biochem.* 261, 222-224 (1998)]. Para la determinación de potencia *in vivo* de los andrógenos se puede usar el clásico test de Hershberger. En este test las actividades androgénicas (aumento en el peso de la próstata) y anabólicas [aumento del elevador de músculo ani (MLA)] de un compuesto se ponen a prueba en ratas inmaduras castradas después de una administración diaria por 7 días; véase Hershberger, L.G. y otros, *Actividad Miotrópica*

de 19-Nortestosterona y otros esteroides determinada por el método elevador de ani músculo modificado, *Procedimientos de la sociedad para biología y medicina experimental* 83, 175-180 (1953). Adicionalmente, el efecto de un compuesto androgénico en la supresión de LH puede probarse en ratas castradas maduras de acuerdo a Kumar, N. y otros, *La actividad biológica de 7alfa-metil-19-nortestosterona no se amplifica en el tracto reproductor masculino como el de la testosterona*, *Endocrinología* 130, 3677-3683 (1992).

La preferencia se dirige a aquellos compuestos según la invención que exhiben una actividad androgénica relativamente alta. Así, los compuestos preferidos de la invención son aquellos que satisfacen la fórmula estructural anterior I, en donde:

R<sub>1</sub> es O;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, y R<sub>14</sub> son todos hidrógeno;

R<sub>4</sub> es H o metilo;

R<sub>8</sub> es metilo;

R<sub>13</sub> es hidrógeno, o C<sub>1-2</sub> (alquilo) con la configuración en el átomo de carbono no. 20 siendo S;

R<sub>15</sub> es H o (C<sub>1-15</sub>) acilo;

y en donde un enlace doble se encuentra presente entre los átomos de carbono nos. 4 y 5, y opcionalmente también entre los átomos de carbono nos. 9 y 10.

Como hormonas androgénicas, los esteroides (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetilo) de la presente invención pueden usarse en, por ejemplo, anticoncepción masculina y HRT masculina (terapia de reemplazo de hormonas). De esta manera, por ejemplo la anticoncepción humana puede comprender un régimen de administración de hormonas en la cual un progestágeno sirve para lograr un efecto anticonceptivo y un andrógeno sirve para complementar el nivel de testosterona disminuido resultante. Otra opción es que la anticoncepción masculina se realice con una hormona androgénica sola. Los andrógenos pueden también usarse para la complementación de andrógenos en un macho de edad parcialmente deficiente de andrógenos. Después del uso en el macho, los andrógenos de la invención pueden también usarse en las hembras, por ejemplo, como terapia de reemplazo de andrógenos en mujeres post-menopausia.

La presente invención se relaciona también con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de esteroides de acuerdo a la invención mezclados con un auxiliar farmacéuticamente aceptable, tal como se describe en la referencia estándar, Gennaro y otros, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, (18ª ed., Mack Publishing Company, 1990, véase especialmente la Parte 8: Preparaciones Farmacéuticas y sus Fabricación). La mezcla de los compuestos de esteroides de acuerdo a la invención y el auxiliar farmacéuticamente aceptable se pueden comprimir en unidades de dosis sólidas, como por ejemplo píldoras, tabletas, o comprimirse en cápsulas o supositorios. Por medio de líquidos farmacéuticamente adecuados los compuestos pueden también aplicarse como una preparación para inyección en la forma de una solución, suspensión, emulsión, o como un aerosol, por ejemplo aerosol nasal. Para fabricar unidades de dosis, por ejemplo tabletas, se contempla el uso de aditivos convencionales como por ejemplo rellenos, colorantes, aglomerantes poliméricos y similares. En general, se puede usar cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable que no interfiera con la función de los compuestos activos. Los compuestos de esteroides de la invención pueden también incluirse en un implante, un anillo vaginal, un parche, un gel, y en cualquier otra preparación para una liberación sostenida.

Algunos carriers apropiados con los cuales se pueden administrar las composiciones incluyen lactosa, almidón, derivados de la celulosa y similares, o mezclas de ellos usados en cantidades adecuadas.

Además, la invención se relaciona con el uso del compuesto de esteroides de acuerdo a la invención para la fabricación de un medicamento en el tratamiento de deficiencia de andrógenos, tal como en HRT masculina o femenina (terapia de reemplazo de hormonas). En consecuencia, la invención incluye también un método de tratamiento en el campo de la HRT masculina o femenina, que comprende la administración a un paciente masculino o femenino que sufre de deficiencia de andrógenos, de un compuesto como se describió anteriormente (en una forma de dosis farmacéutica adecuada).

Además, la invención se relaciona con el uso de un compuesto de esteroides de acuerdo a la invención para la fabricación de un medicamento que posee actividad anticonceptiva (para el cual se usa también en el arte el término "agente anticonceptivo"). De esta manera, la invención se relaciona también con la indicación médica de la anticoncepción,

es decir, un método de anticoncepción que comprende la administración a un sujeto, que sea macho, preferentemente un hombre, de un compuesto como se describió anteriormente (en una forma de dosis farmacéutica adecuada), en terapia combinada con un progestágeno o no.

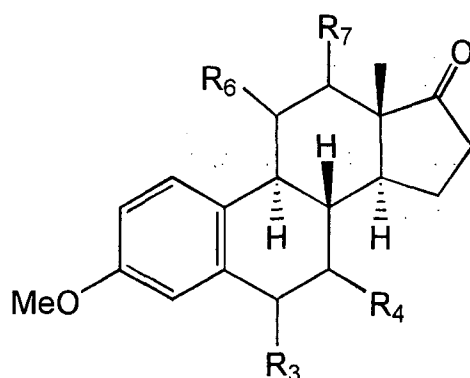
Los andrógenos de acuerdo a la invención pueden usarse también en un equipo para la anticoncepción masculina. A pesar de que este equipo puede comprender uno o más andrógenos solamente, se prefiere que comprenda un medio para la administración de un progestágeno y medios para la administración de un andrógeno. El último medio es una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo a la invención como se describió anteriormente, y un portador farmacéuticamente aceptable.

La invención se relaciona también con un método de tratamiento que comprende administrar a un macho o hembra (especialmente humano) en necesidad de un complemento de andrógenos una cantidad terapéuticamente efectiva de un esteroide de (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetilo) como se describió anteriormente. Esto es independientemente de si aparece o no la necesidad de un complemento de andrógenos como resultado de una anticoncepción masculina que involucra la administración de un esterilizante, como por ejemplo progestágeno.

Además, la invención se relaciona con un método de anticoncepción, que comprende administrar a un macho fértil, especialmente humano, un esteroide de (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetilo) como se describió anteriormente en una cantidad de dosis y régimen que es suficiente para que dicho compuesto sea anticonceptivamente efectivo *per se*. Alternativamente, el método de anticoncepción proporcionado por la presente invención comprende administrar a un macho fértil, especialmente humano, una combinación contraceptivamente efectiva de un esterilizante, como por ejemplo un progestágeno, y un esteroide de (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetilo) como se describió anteriormente.

Los compuestos de la invención pueden producirse mediante variados métodos conocidos en el arte de la química orgánica en general, y especialmente en el arte de la química de esteroides (véase por ejemplo: Fried, J. y otros, *Reacciones Orgánicas en la Química de Esteroides*, Volúmenes I y II, Van Nostrand Reinhold Company, New York, 1972). La síntesis de esteroides de la estereoquímica invertida es crucial en C-14 (configuración 14 $\beta$ ) y la posesión de un grupo 17 $\alpha$ -hidroximetilo (substituido).

Un conveniente material de inicio para la preparación de compuestos de la fórmula I en donde  $R_1$  es oxo;  $R_2$ ,  $R_5$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$ ,  $R_{12}$  y  $R_{15}$  son hidrógeno;  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son hidrógeno o alquilo ( $C_{1-6}$ );  $R_8$  es metil;  $R_{13}$  y  $R_{14}$  tienen el significado anteriormente otorgado; y las líneas punteadas indican un enlace doble  $\Delta^4$ , es por ejemplo un compuesto de fórmula general II, en donde  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  y  $R_7$  son hidrógeno o alquilo ( $C_{1-6}$ ), cuya síntesis se conoce en la literatura, o el cual puede prepararse usando métodos estándar.



Fórmula II

Una ruta de síntesis posible comienza con la transformación de los compuestos de la fórmula II a los correspondientes derivados  $14\beta$ . Se puede convertir una 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona a un acetal de 1,2-etanodiilo cíclico que puede posteriormente bromarse para proporcionar un derivado de acetal de (16 $\alpha$ )-16-bromo-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona cíclico 1,2-etanodiilo. La bromación puede llevarse a cabo usando tribromuro de piridinio, tribromuro de feniltrimetilamonio u otros agentes de bromación conocidos en el arte [Rasmusson, G.H. y otros, *Esteroides* 22, 107 (1973)]. El compuesto 16 $\alpha$ -bromo se deshidrobroma mediante la reacción con una base, por ejemplo *tert*-butóxido de potasio en xileno o sulfóxido de dimetilo, para producir el compuesto  $\Delta^{15}$  [Johnson, W.S. y otros, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 2005 (1957); Poirier, D. y otros, *Tetrahedron* 47, 7751 (1991)]. La hidrólisis suave del cetal de etileno, por ejemplo mediante el tratamiento con ácido *p*-toluenosulfónico en una mezcla de acetona y agua [Johnson, *supra*], da como resultado un derivado de 3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona que se convierte luego a un acetato de 3-metoxiestra-1,3,5(10),14,16-pentaen-17-ol mediante una reacción catalizada por ácido con anhídrido acético, acetato de isopropenilo u otro agente de acetilado [Rasmusson, *supra*; Bull, J.R. y

otros, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 241 (1990)]. El acetato se trata con borohidruro de sodio u otros agentes de reducción [Rasmusson, *supra*] para dar como resultado la formación de un derivado de (17 $\beta$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol. El enlace doble  $\Delta^{14}$  es hidrogenado, usando por ejemplo paladio sobre carbono activado [Schubert, G. y otros, Z. Chem. 23, 410 (1983)], después de lo cual la oxidación del derivado de (14 $\beta$ ,17 $\beta$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ol da como resultado la formación de un derivado de (14 $\beta$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (para las oxidaciones, véase Hudlicky, M., *Oxidaciones en Química Orgánica*, ACS Monograph 186, Washington, DC, 1990). Un derivado de 3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona puede también someterse a una isomerización catalizada por ácido para producir una mezcla de derivados de (14 $\beta$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona y 3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ona los cuales pueden hidrogenarse como se describió anteriormente a un derivado de (14 $\beta$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona. Alternativamente, pueden ser separados, después de lo cual el derivado de (14 $\beta$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona puede convertirse mediante una reducción de 1,4 a la (14 $\beta$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona.

Se puede obtener también un derivado de (14 $\beta$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona de la siguiente manera: se broma directamente un derivado de 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona, por ejemplo mediante una reacción con bromuro de cobre (II) en benceno/metanol [Segaloff, A. y otros, *Esteroides* 22, 99 (1973)], o mediante la reacción del acetato de enol correspondiente con bromo [Johnson, *supra*], para producir un derivado de 16 $\alpha$ -bromoacetona. El deshidrobromado, por ejemplo por medio de la reacción con LiBr/Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/DMF [Bull, *supra*], comúnmente da como resultado una mezcla de derivados de (14 $\beta$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona y 3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ona que pueden procesarse como se describió anteriormente.

Algunos métodos alternativos para introducir un enlace doble  $\Delta^{15}$  incluyen: conversión de una 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona al correspondiente enol silil éter o acetato de enol y reacción con una sal de paladio (II) [Bull, J.R. y otros, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 1269 (1996); Takahashi, T. y otros, *Tetrahedron* 41, 5747 (1985)] o reacción del enolato con metil-2-piridiniosulfonato [Dionne, P. y otros, *Esteroides* 62, 674 (1997)].

Un derivado de (14 $\beta$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona así obtenido puede convertirse ahora en un derivado de (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol. La conversión de 17-oxo a 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>OH se puede llevar a cabo de varias maneras:

(a) 1: Reacción de Wittig o Peterson a un derivado de (14 $\beta$ )-3-metoxi-17-metilenoestra-1,3,5(10)-trieno [Maercker, A., en *Org. Reactions* 14, p. 270, Wiley, New York, 1965; Ager, D.J., en *Org. Reactions* 38, p. 1, Wiley, New York, 1990]; 2: hidroboração, por ejemplo mediante el uso de 9-BBN, disiamilborano, o texilborano [véase por ejemplo Zweifel, G. y otros, en *Org. Reactions* 13, p. 1, Wiley, New York, 1963], dando como resultado la formación de un derivado de (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol.

(b) 1: Conversión de la 17-cetona a un (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxiespiroestra-1,3,5(10)-trieno[17,2']oxirano mediante la reacción con por ejemplo yoduro de trimetilsulfonio/*n*-BuLi [Corey, E.J. y otros, *J. Am. Chem. Soc.* 87, 1353 (1965)]; 2: Isomerización catalizada por ácido (Lewis) del 17 $\alpha$ -oxirano a 17 $\alpha$ -formilo [Rickborn, B., en *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 3, p. 733, Pergamon Press, Oxford, New York (1991)]; 3: reducción de 17 $\alpha$ -formilo a 17 $\alpha$ -CH<sub>2</sub>OH.

(c) 1: Conversión de la 17-acetona a un compuesto de 17-metileno; 2: epoxidación con por ejemplo un ácido peroxi, tal como ácido *m*-cloroperbenzóico, a un (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )- y/o (14 $\beta$ ,17 $\beta$ )-3-metoxiespiroestra-1,3,5(10)-trieno[17,2']oxirano; 3: Isomerización catalizada por ácido (Lewis) del 17-oxirano a 17-formilo como se describió en (b); 4: reducción de 17-formilo a 17-CH<sub>2</sub>OH.

(d) 1: Conversión de la 17-acetona a un 17 $\alpha$ - o 17 $\beta$ -oxirano como se describió en (b) y (c); 2: reducción catalizada por ácido Lewis al esteroide 17-metanol [usando por ejemplo NaBH<sub>3</sub>CN/BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, véase: Tone, H. y otros, *Tetrahedron Lett.* 28, 4569 (1987)].

(e) 1: Reacción de la 17-acetona al esteroide 17-ciano mediante una reacción con tosilmetil isocianuro [TosMIC, véase Bull, J.R. y otros, *Tetrahedron* 31, 2151 (1975)]; 2: reducción del grupo ciano al formilo mediante hidruro de diisobutilaluminio; 3: reducción del grupo 17-formilo a 17-CH<sub>2</sub>OH.

(f) 1: Condensación Wittig con (Ph)<sub>3</sub>P=CHOMe; 2: hidrólisis del enol éter resultante; 3: reducción de 17-formilo a 17-CH<sub>2</sub>OH.

(g) 1: Conversión de la 17-acetona a  $17\alpha$ - o  $17\beta$ -oxirano como se describió en (b) y (c); 2: eliminación de un derivado de  $(14\beta)$ -3-metoxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno-17-metanol; 3: hidrogenación del enlace doble  $\Delta^{16}$ .

(h) 1: Conversión de la 17-acetona al correspondiente triflato de enol [véase por ejemplo Cacchi, S. y otros, *Tetrahedron Lett.* 25, 4821 (1984)]; 2: alcoxicarbonilado catalizado por paladio del último a un alquilo  $(14\beta)$ -3-metoxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno-17-carboxilato [Cacchi, S. y otros, *Tetrahedron Lett.* 26, 1109 (1985)]; 3: reducción del último al correspondiente derivado de  $(14\beta)$ -3-metoxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno-17-metanol; 4: hidrogenado del enlace doble  $\Delta^{16}$ .

(i) 1: Conversión de la 17-acetona a un alquilo  $(14\beta)$ -3-metoxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno-17-carboxilato como se describió en (h); 2: reducción 1,4, por ejemplo por hidrogenación o mediante litio o sodio en amoníaco líquido, a un derivado de alquilo  $(14\beta,17\alpha)$ -3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxilato; 3: reducción del éster a  $17\text{-CH}_2\text{OH}$ .

Algunos de estos métodos (a,b,c,e,g) dan como resultado la formación estereoselectiva del isómero  $17\alpha\text{-CH}_2\text{OH}$ . Otros (d,f,h,i) pueden producir mezclas que pueden separarse mediante cromatografía o cristalización.

Reducción Birch de los derivados de  $(14\beta,17\alpha)$ -3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol así obtenidos [Caine, D. en *Org. Reactions* 23, p. 1, Wiley, New York, 1976] y la hidrólisis del derivado de  $(14\beta,17\alpha)$ -3-metoxiestra-2,5(10)-dieno-17-metanol proporciona entonces un derivado de  $(14\beta,17\alpha)$ -17-(hidroximetil)estra-4-en-3-ona de la invención.

Opcionalmente, un derivado de  $(14\beta,17\alpha)$ -3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol puede oxidarse como se describió anteriormente al correspondiente 17-carboxaldehído. el aldehído puede reaccionarse con un compuesto (organometálico) de fórmula  $R_{13}M$  en el cual  $R_{13}$  tiene el significado anteriormente dado excepto para hidrógeno, cualquier grupo funcional presente en  $R_{13}$  estando adecuadamente protegido, y M es Li, Na, K,  $MgX$ ,  $ZnX$ ,  $CeX_2$ ,  $SiR_3$  o  $SnR_3$ , para producir un  $(14\beta,17\alpha)$ -3-metoxi-17-( $CHR_{13}OH$ )estra-1,3,5(10)-trieno que comúnmente es una mezcla de epímeros C-20. Los últimos pueden separarse después de la reducción e hidrólisis Birch como se describió anteriormente y la extracción de cualquier grupo protector aún presente proporciona los derivados de  $(14\beta,17\alpha)$ -17-( $CHR_{13}OH$ )estra-4-en-3-ona



de la invención en los cuales  $R_{13}$  tiene el significado anteriormente dado excepto para hidrógeno.

Opcionalmente, un  $(14\beta, 17\alpha)$ -3-metoxi-17-( $CHR_{13}OH$ )estra-1,3,5(10)-trieno se puede oxidar como se describió anteriormente para obtener una 20-acetona que posteriormente puede reaccionarse con un compuesto (organometálico) de fórmula  $R_{14}M$ ,  $R_{14}$  tiene el significado anteriormente dado excepto para hidrógeno, cualquier grupo funcional presente en  $R_{14}$  estando adecuadamente protegido, y  $M$  tiene el significado anteriormente dado. En ese caso la reducción Birch, hidrólisis y extracción de cualquier grupo protector aún presentes proporcionará derivados de  $(14\beta, 17\alpha)$ -17-( $CR_{13}R_{14}OH$ )estra-4-en-3-ona de la invención en donde  $R_{13}$  y  $R_{14}$  tienen el significado anteriormente dado excepto para hidrógeno. Este procedimiento puede también usarse para la preparación de compuestos de la invención en los cuales  $R_{13}$  y  $R_{14}$  juntos con el átomo de carbono en el cual se colocan forman un anillo de cicloalquilo ( $C_{3-6}$ ) o un anillo de cicloalqueno ( $C_{5-6}$ ).

Opcionalmente, la 20-acetona puede reducirse mediante una reacción con  $LiAlH_4$ ,  $NaBH_4$  u otros agentes de reducción. En ese caso, los derivados de  $(14\beta, 17\alpha)$ -17-( $CHR_{13}OH$ )estra-4-en-3-ona se obtienen de estereoquímica invertida en C-20.

Opcionalmente, un derivado de  $(14\beta, 17\alpha)$ -3-metoxiestra-2,5(10)-dieno-17-metanol, es decir, el producto obtenido después de la reducción Birch, puede oxidarse como se describió anteriormente al correspondiente 17-carboxaldehído. La reacción con un compuesto de fórmula  $R_{13}M$  como se describió anteriormente como se describió anteriormente e hidrólisis proporciona los derivados de  $(14\beta, 17\alpha)$ -17-( $CHR_{13}OH$ )estra-4-en-3-ona de la invención como ya se describió anteriormente. Esta secuencia de reacción permite la introducción de substitutos  $R_{13}$ , y de manera análoga,  $R_{14}$ , el cual no sobreviviría a una reducción Birch. Opcionalmente, el derivado de  $(14\beta, 17\alpha)$ -3-metoxiestra-2,5(10)-dieno-17-metanol se podría convertir también a un sistema más estable, por ejemplo un derivado de  $(14\beta, 17\alpha)$ -3,3-dimetoxiestra-5(10)-eno-17-metanol o un derivado de  $(14\beta, 17\alpha)$ -17-(hidroximetil)estra-4-en-3-ona cíclico 1,2-etanodiil (ditio)acetal, previo a la oxidación y reacción con  $R_{13}M$ , y así sucesivamente.

La reacción Wittig de un derivado de (14 $\beta$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona con por ejemplo bromuro de etiltrifenilfosfonio conlleva predominantemente al derivado de (17Z)-etilideno el cual en la hidrobioración produce el derivado de (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol. La reducción Birch e hidrólisis dan como resultado entonces derivados de (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-20-hidroxi-19-norpregn-4-en-3-ona de la invención ( $R_{13} = CH_3$ ). Por otra parte, la reacción Wittig-Horner con por ejemplo trietil fosfonoacetato da como resultado un etil (14 $\beta$ ,17E)-3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10),17(20)-tetraen-21-oato, el cual puede convertirse, mediante métodos conocidos en el arte, a un (14 $\beta$ ,17E)-3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10),17(20)-tetraeno, el cual en la hidrobioración da como resultado un derivado de (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol. Opcionalmente, el etil (14 $\beta$ ,17E)-3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10),17(20)-tetraen-21-oato puede someterse a una homologación, usando los métodos conocidos en el arte, previo a la hidrobioración del compuesto 20-hidroxi, el cual proporciona un método adicional para obtener un derivado de (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-17-(CHR<sub>13</sub>OH)estra-4-en-3-ona de la invención en el cual  $R_{13}$  tiene el significado anteriormente dado excepto para hidrógeno. Las técnicas para la homologación son conocidas en el arte [Mathieu, J. y otros: *Formación de Enlaces C-C*, Vol. I-III, Georg Thieme Publishers, Stuttgart, 1973].

Los compuestos de fórmula I con substitutos en C-3, C-4, C-6, C-7, C-10, C-11, C-13, C-14, C-15, C-16 y C-17 aparte de los descritos en la definición de la fórmula II, o compuestos sin enlaces dobles en el núcleo de esteroides o con enlaces dobles aparte de un enlace doble  $\Delta^4$ , se pueden preparar de la siguiente manera.

Los compuestos de la invención en los cuales  $R_1$  es (H,H), (H,OR), NOR, y R es H, alquilo ( $C_{1-6}$ ), o acilo ( $C_{1-6}$ ) pueden prepararse, usando métodos estándar, de compuestos de fórmula I en los cuales  $R_1$  es oxo.

Los compuestos en los cuales  $R_2$  es alquilo ( $C_{1-6}$ ) o halógeno se obtienen, usando métodos estándar, de compuestos de fórmula I en los cuales  $R_2$  es hidrógeno.

Los compuestos en los cuales  $R_3$  es alqueno ( $C_{2-6}$ ) o alquino ( $C_{2-6}$ ) se obtienen, usando métodos estándar, de compuestos de fórmula I en los cuales  $R_3$  es hidrógeno.

Los compuestos en los cuales  $R_4$  tiene el significado anteriormente descrito excepto para hidrógeno o alquilo ( $C_{1-6}$ ) pueden prepararse de por ejemplo  $(7\alpha,17\beta)$ -7-etenil-17-hidroxiestra-4-en-3-ona el cual puede prepararse mediante una adición 1,6 catalizada por cobre(I) de vinilitio o un compuesto de vinilmagnesio a por ejemplo  $(17\beta)$ -17-(acetiloxi)estra-4,6-dieno-3-ona [Syntex, DE 1143199 (1963)]. La conversión a  $(7\alpha)$ -7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona y construcción de la cadena lateral funcionalizada y/o no saturada en C-7 de 7-etenilo se llevan a cabo usando métodos estándar. La inversión de la estereoquímica en C-14 y la construcción de la cadena lateral en C-17 se llevan a cabo se describió anteriormente. La secuencia precisa de los pasos de reacción necesarios para la inversión en C-14 y para la construcción de las dos cadenas laterales, incluyendo la reducción Birch e hidrólisis del estra-2,5(10)-dieno resultante, se dicta a través de métodos comunes en estrategia sintética.

Los compuestos en los cuales  $R_5$  es metilo se pueden preparar de por ejemplo  $(3\beta)$ -3-(acetiloxi)androsta-5,14-dien-17-ona [Andre, A.F.St. y otros, J. Am. Chem. Soc. 74, 5506 (1952)].

Los compuestos en los cuales  $R_6$  tiene el significado anteriormente dado excepto para hidrógeno o alquilo ( $C_{1-6}$ ) pueden obtenerse de por ejemplo  $(11\alpha)$ -11-hidroxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona cíclico 1,2-etanodiil acetal [Collins, D.J. y otros, Aust. J. Chem. 36, 339 (1983)],  $(11\beta)$ -11-hidroxi-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona cíclico 1,2-etanodiil acetal [Choe, Y.S. y otros, J. Med. Chem. 38, 816 (1995)],  $(11\beta)$ -11-(hidroximetil)-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona cíclico 1,2-etanodiil acetal [van den Broek, A.J. y otros, Esteroides 30, 481 (1977)], o 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-11,17-diona cíclico 17-(1,2-etanodiil acetal) [van den Broek, A.J. y otros, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 94, 35 (1975)]. La secuencia precisa de pasos de reacción necesarios para la construcción de compuestos 11-substituidos de la invención es se dicta nuevamente mediante métodos comunes en estrategia sintética.

Los compuestos en los cuales  $R_8$  es etilo pueden prepararse de por ejemplo 13-etilgon-4-eno-3,17-diona [Brito, M. y otros, Synth. Comm. 26, 623 (1996)].

Los compuestos  $14\beta$ -substituidos pueden obtenerse mediante una leve modificación de un método descrito por Bull que hace posible la conversión de un derivado de  $(17\beta)$ -3-

metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol a compuestos 14-substituidos (14 $\beta$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona [Bull, J.R. y otros, J. Chem. Soc., Perkin Trans. I, 37 (1987)]. el último puede convertirse a los compuestos de la invención mediante métodos anteriormente descritos.

Los compuestos 15-substituidos pueden obtenerse de la siguiente manera. La adición conjugada de un compuesto (organometálico) de fórmula  $R_{10}M$  en donde  $R_{10}$  tiene el significado anteriormente dado, cualquier grupo funcional presente en  $R_{10}$  estando adecuadamente protegido, y  $M$  tiene el significado anteriormente dado, a un derivado de (14 $\beta$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona proporciona un derivado de (14 $\beta$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona, substituido en C-15, el puede convertirse posteriormente como se describió anteriormente a un derivado de (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)estra-4-en-3-ona de la invención, substituido en C-15.

Los compuestos 16-substituidos pueden obtenerse mediante alquilación en C-16 de un derivado de (14 $\beta$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona, dando como resultado comúnmente la formación predominante del isómero 16 $\beta$ . Opcionalmente, la estereoquímica en C-16 puede invertirse mediante una desprotonación seguida de hidrólisis.

Los derivados de 15,16-metileno pueden obtenerse de un (14 $\beta$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona mediante una reacción con yoduro de trimetil sulfoxonio/base para producir un (14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ )-3-metoxi-15,16-metilenoestra-1,3,5(10)-trien-17-ona el cual se proceso como se describió anteriormente.

Los compuestos 17 $\beta$ -substituidos de fórmula I pueden obtenerse mediante alquilación de un alquilo (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxilato.

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

Los compuestos de la invención sin insaturaciones en el núcleo de esteroide se producen de compuestos  $\Delta^4$  en donde  $R_1$  es oxo.

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

Los compuestos que tienen un enlace doble  $\Delta^{11}$  pueden prepararse desde un, por ejemplo, estra-4,11-dieno-3,17-diona [Broess, A.I.A. y otros, Esteroides 57, 514 (1992)].

Los compuestos de la invención que tienen un enlace doble  $\Delta^{15}$  pueden prepararse de un derivado de (14 $\beta$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno-17-metanol mediante la protección de secuencia del grupo hidroxilo, por ejemplo como un *tert*-butildimetilsilil éter; hidrobioración del enlace doble  $\Delta^{16}$  para producir un (14 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]metil]-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-16-ol, oxidación a la 16-acetona correspondiente, conversión de 16-oxo a un enlace doble  $\Delta^{15}$ , y finalmente, reducción/hidrólisis Birch.

La invención se explicará adicionalmente de aquí en adelante con referencia a los siguientes Ejemplos.

#### 1) Compuestos No substituidos

##### Ejemplo 1

##### (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)estra-4-en-3-ona.

i) – Se añadió amida de litio (6,6 g) a una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (113 g) en tolueno seco (300 ml) y sulfóxido de dimetilo seco (24 ml). La mezcla de reacción se calentó a 65° C por 30 min. Después de enfriar a 35-40° C, se añadió una solución de (14 $\beta$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona [Johnson, W.S. y otros, J. Am. Chem. Soc. 79, 2005 (1957); 30 g] en tolueno seco (225 ml) y la mezcla se calentó a 60° C por 22 h. Posteriormente se enfrió y vertió en agua. El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron bajo una presión reducida. con el propósito de lograr una completa conversión del material de inicio, se repitió el procedimiento. El óxido de trifenilfosfina se extrajo mediante la adición de dietil éter y filtración. La cromatografía por columnas del producto crudo proporcionó (14 $\beta$ )-3-metoxi-17-metilenoestra-1,3,5(10)-trieno (26 g).

ii) - Una solución de complejo de borano-dimetilo (26.6 ml) en tetrahidrofurano seco (105 ml) se enfrió a 0° C. Se añadió una solución de 1,5-ciclooctadieno (33 ml) en tetrahidrofurano seco (32 ml) gota a gota en 45 min. mientras se mantenía la temperatura a menos de 10° C. La mezcla se calentó en reflujo por 1 h y luego se enfrió a 13° C. Se añadió una solución del

producto obtenido en el paso anterior (25 g) en tetrahidrofurano seco (100 ml) en 10 min. y la mezcla de reacción se calentó en reflujo por 2,5 hrs y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (3 M, 120 ml) en 30 min., seguida de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (30 %, 120 ml) en 1 hr. ( $T \leq 50^\circ \text{C}$ ). Después de 2 hrs de agitación la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de sulfito de sodio (10 %, 1,75 l) y el producto se extrajo en etil acetato. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron presión reducida. La trituración (etanol/agua 1:1) proporcionó (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (23.6 g).

iii) – El alcohol obtenido en el paso anterior (2,0 g) en tetrahidrofurano seco (35 ml) se añadió a una solución de litio (0,86 g) en amoníaco líquido (52 ml), se enfrió entre  $-50^\circ \text{C}$  y  $-60^\circ \text{C}$ . Después de 1 hr de agitación a  $-50^\circ \text{C}$  y 1 hr a  $-40^\circ \text{C}$ , se añadió etanol seco y se permitió la evaporación del amoníaco. Se añadió agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida, para producir (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxiestra-2,5(10)-dieno-17-metanol (2,13 g). El producto se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

iv) – Se trató una solución del dieno obtenido en el paso anterior (0,30 g) en acetona (12 ml) con ácido hidroclicórico (2-6 M, 0,6 ml). Después de 0,1-2 hrs de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, o con una solución acuosa de hidróxido de sodio (1 M) seguido de una adición de una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato sodio. Opcionalmente, la acetona se evaporó a presión reducida. El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas y cristalización proporcionaron (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)estra-4-en-3-ona (0,21 g), m.p.  $115-118^\circ \text{C}$ .

## Ejemplo 2

### (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)estra-5(10)-en-3-ona.

Se trató una solución de (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxiestra-2,5(10)-dieno-17-metanol (Ejemplo 1, paso iii; 0,30 g) en una mezcla de metanol (3 ml) y tetrahidrofurano (2,1 ml) con una solución de ácido oxálico (0,105 g) en agua (1,8 ml). Después de 1,5 hrs de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, se secaron en sulfato de sodio y concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)estra-5(10)-en-3-ona (0,20 g),  $^1\text{H NMR } \delta$  3,77 (m, 1H), 3,52 (t, 1H,  $J = 9,0$  Hz), 2,74 (m, 2H), 1,09 (s, 3H).

## Ejemplo 3

### (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)estra-4,9-dien-3-ona.

Se añadió tribromuro de feniltrimetilamonio (2,28 g) en pequeñas porciones y en 10 min. a una solución de (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)estra-5(10)-en-3-ona (Ejemplo 2; 1,75 g) en piridina seca (47 ml). Después de 1,5 hrs de agitación a temperatura ambiente la mezcla se vertió en agua de hielo y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, agua, una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, se secó en sulfato de sodio y se concentró a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)estra-4,9-dien-3-ona (0,36 g),  $[\alpha]_D^{20} = -241^\circ$  ( $c = 1$ , dioxano).

## 2) Compuestos 7-substituidos

## Ejemplo 4

### (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)-7-metilestra-4-en-3-ona.

i) - Una mezcla de (7 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol [Segaloff, A. y otros, Esteroides 22, 99 (1973); 86.2 g] y paladio en carbono activado (5 %; 34,5 g) en etanol (578 ml) y diclorometano (414 ml) se agitó en hidrógeno (3 bar) a temperatura ambiente por 24 hrs. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, para producir

(7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\beta$ )-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (83,0 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

ii) - Una solución del producto obtenido en el paso previo (37,4 g) en acetona (1880 ml) se enfrió a 0° C. Se añadió un reactivo Jones (8 M, 37,4 ml) gota a gota mientras se mantenía la temperatura bajo 10° C. La mezcla de reacción se agitó por 30 min. Se añadió 2-propanol (21 ml) y después de una agitación de 10 min. la mezcla se filtró sobre dicalita. El filtrado se concentró parcialmente a presión reducida y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y concentró a presión reducida, para producir (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ )-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (35,85 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

iii) - Se calentó una mezcla de bromuro de metiltrifenilfosfonio (21,8 g), *tert*-butóxido de potasio (5,7 g) y tolueno seco (218 ml) en reflujo por 1 h. Se añadió gota a gota una solución de la acetona obtenida en el paso anterior (6,07 g) en tolueno seco (50 ml) y el calentamiento se continuó por otra hora. Después de enfriar, la mezcla de reacción se vertió en agua. El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en sulfato de sodio y concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas del producto crudo proporcionó (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ )-3-metoxi-7-metil-17-metilenoestra-1,3,5(10)-trieno (5,85 g).

iv) - Se enfrió una solución de complejo de sulfuro borano-dimetilo (5,94 ml) en tetrahidrofurano seco (27 ml) a 0° C. Se añadió gota a gota una solución de 1,5-ciclooctadieno (7,36 ml) en tetrahidrofurano seco (7 ml) mientras se mantenía la temperatura bajo 10° C. La mezcla se calentó en reflujo por 1 h y luego se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota una solución del producto obtenido en el paso anterior (5,85 g) en tetrahidrofurano seco (70 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla se enfrió a 0° C, y se añadió cuidadosamente una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 14,75 ml) ( $T \leq 15^\circ \text{C}$ ), seguida de una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (30 %, 11,8 ml). Después de 2 hrs de agitación la mezcla de reacción se vertió en agua y el producto se extrajo



en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de tiosulfato de sodio y salmuera, se secaron en sulfato de sodio y concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó  $(7\alpha, 14\beta, 17\alpha)$ -3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (1,60 g).

v) – El alcohol obtenido en el paso anterior (1,06 g) en tetrahidrofurano seco (15 ml) se añadió a un solución de reflujo de litio (1,35 g) en amoníaco líquido (64 ml). Después de 4 hrs de agitación, se añadió *tert*-butanol y la agitación se continuó por 30 min. Se añadió etanol y se permitió la evaporación del amoníaco. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y concentraron a presión reducida, para producir  $(7\alpha, 14\beta, 17\alpha)$ -3-metoxi-7-metilestra-2,5(10)-dieno-17-metanol (0,79 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

vi) – Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 1, el dieno obtenido en el paso anterior (0,79 g) se convirtió a  $(7\alpha, 14\beta, 17\alpha)$ -17-(hidroximetil)-7-metilestra-4-en-3-ona (0,36 g), m.p. 157-159° C.

### Ejemplo 5

$(7\alpha, 14\beta, 17\alpha)$ -17-(hidroximetil)-7-metilestra-4,15-dien-3-ona.

i) – Se añadió ácido *m*-cloroperbenzónico (70-75 %, 14,57 g) a una solución de  $(7\alpha, 14\beta)$ -3-metoxi-7-metil-17-metilenoestra-1,3,5(10)-trieno (Ejemplo 4, paso iii; 16,05 g) en dietil éter (642 ml), que contiene hidrógenocarbonato de sodio sólido (45,5 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 6 hrs. Se añadió ácido *m*-cloroperbenzónico adicional (14,57 g) y la agitación se continuó durante la noche. La reacción se vertió en una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron a presión reducida, para producir  $(7\alpha, 14\beta, 17\beta)$ -3-metoxi-7-metilespiroestra-1,3,5(10)-trieno[17,2']oxirano (16,88 g). El producto se usó en el próximo paso sin una purificación adicional.

ii) – Se calentó una solución del producto obtenido en el paso anterior (16,88 g) en 2-propanol seco (844 ml), que contiene isopropóxido de aluminio (46,88 g), en reflujo por 3 h. Después de enfriar, se añadió una solución acuosa saturada de tetrahidrato de tartrato de potasio sodio y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ )-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10),16-tetraeno-17-metanol (8,68 g).

iii) – Se trató una solución del producto obtenido en el paso anterior (1,50 g) e imidazola (3,07 g) en diclorometano seco (9,4 ml) con cloruro de *t*-butildimetilsililo (1,38 g). Después de 2 hrs de agitación a temperatura ambiente la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron a presión reducida, para producir (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ )-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]metil]-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10),16-tetraeno (2,54 g). El producto se usó en el próximo paso sin una purificación adicional.

iv) – Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 4, el producto obtenido en el paso anterior (1,57 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]metil]-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10)-trien-16-ol (1,98 g).

v) – Se añadió perrutenato de tetrapropilamonio (0,080 g) a una solución del producto obtenido en el paso anterior (1,69 g) y 4-metilmorfolina *N*-óxido (1,33 g) en acetona (31 ml). Después de 1,5 hrs de agitación a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró sobre dicalita y sílice. El filtrado se concentró a presión reducida. La cromatografía de columnas del producto crudo produjo (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]metil]-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10)-trien-16-ona (1,02 g).

vi) – Se trató una solución de 1,1,1,3,3,3-hexametilidisilazano (0,98 ml) en tetrahydrofurano seco (2,3 ml), enfriada a 0° C, con *n*-butillitio (1,6 M solución en hexano, 2,87 ml). Después de 5 min. de agitación, se añadió una solución del producto obtenido en el paso anterior (1,02 g) en tetrahydrofurano seco (2,3 ml) y la agitación se continuó por 1 hr. Se añadió *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (2,5 g) y la mezcla de reacción se agitó por otras 2 hrs. La

mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]metil]-3-metoxi-7-metil-16-[[[(trifluorometil)sulfonil]oxi]estra-1,3,5(10),15-tetraeno (0,69 g).

vii) – Se trató una solución del producto obtenido en el paso anterior (0,69 g) en dimetil formamida seco (7,8 ml) con acetato de paladio(II) (37,9 mg), trifenilfosfina (89,7 mg), ácido fórmico (0,322 ml), y diisopropiletilamina (3,10 ml) y la mezcla se calentó a 60° C por 30 min. La mezcla de reacción se vertió en agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (7  $\alpha$ , 14  $\beta$ , 17  $\alpha$ )-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]metil]-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10),15-tetraeno (0,48 g).

viii) – Se añadió litio granulado (0,80 g) en porciones a una solución de reflujo del producto obtenido en el paso anterior (0,48 g) en tetrahidrofurano seco (40 ml) y amoníaco líquido (90 ml) y la mezcla de reacción se agitó por 3 hrs. Se añadió *tert*-butanol seco (2 ml) gota a gota y la agitación se continuó por 30 min. Se añadió etanol y se permitió que el amoníaco se evaporara. Se añadió agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, para producir (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]metil]-3-metoxi-7-metilestra-2,5(10),15-trieno (0,51 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

ix) – Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 1, el dieno obtenido en el paso anterior (0,51 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)-7-metilestra-4,15-dien-3-ona,  $^1\text{H NMR } \delta$  6.10 (dm, 1H, J = 6,7 Hz), 5.83 (m, 1H), 5.71 (dm, 1H, J = 6,7 Hz), 3.75 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.11 (m, 2H), 0.97 (t, 3H, J = 7,1 Hz).

#### Ejemplo 6

(7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)-7,14-dimetilestra-4-en-3-ona.

i) – Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iii del Ejemplo 5, (7 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (Ejemplo 4, paso i; 15,0 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10),14-tetraeno (21,9 g). El producto se usó en el próximo paso sin una purificación adicional.

ii) – Se trató una solución del producto obtenido en el paso anterior (19,33 g) en tetrahidrofurano seco (20 ml) con complejo de borano-metilsulfuro (27 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 h. Posteriormente se diluyó con tetrahidrofurano (350 ml) y se enfrió a 0° C. Cuidadosamente se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio (2 M, 125 ml), seguida de peróxido de hidrógeno acuoso (30%, 80 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego se vertió en salmuera y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (7 $\alpha$ ,15 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10)-trien-15-ol (7,64 g) y (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,17 $\beta$ )-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10)-trien-15-ol (2,43 g).

iiia) – Siguiendo un procedimiento análogo al descrito bajo el punto v del Ejemplo 5, el compuesto de 15  $\alpha$ -hidroxi obtenido en el paso anterior (7,42 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10)-trien-15-ona (8,48 g).

iiib) – Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto v del Ejemplo 5, el compuesto 15 $\beta$ -hidroxi obtenido en el paso ii (2,23 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\beta$ )-17-[[[(1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10)-trien-15-ona (2,20 g).

iv) – Se trató una solución de los productos de los pasos iiia y iiib (10,68 g en total) en una mezcla de tetrahidrofurano seco (68 ml) y *tert*-butanol seco (203 ml) con *tert*-butóxido de potasio (12,6 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Se añadió yodometano (34 ml) y la agitación se continuó por 2 hrs. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, para producir (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ )-3-metoxi-7,14-

dimetilestra-1,3,5(10),16-tetraen-15-ona (7,67 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

v) – Se añadió peróxido de hidrógeno acuoso (30 %, 300 ml) en alícuotas de 30 ml, a intervalos de 30 min., mientras se mantenía la temperatura entre 15° C y 20° C, a una solución agitada del producto obtenido en el paso anterior (3,77 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (600 ml) y *tert*-butanol (600 ml), que contiene hidróxido de potasio acuoso (20 %, 18 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche ( $15 < T < 20^{\circ}\text{C}$ ) y luego se vertió en una mezcla de agua y salmuera (1:1). El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y concentraron a presión reducida, para producir (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\beta$ )-16,17-epoxi-3-metoxi-7,14-dimetilestra-1,3,5(10)-trien-15-ona (3,55 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

vi) – Se añadió hidruro de aluminio de litio (0,565 g) a una solución del producto obtenido en el paso anterior (5,65 g) en tetrahidrofurano seco (113 ml), se enfrió a 0° C. La mezcla de reacción se calentó en reflujo por 1 h. Después de enfriar, se refrescó con una solución acuosa saturada de sulfato de sodio. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,17 $\beta$ )-3-metoxi-7,14-dimetilestra-1,3,5(10)-trieno-15,17-diol (2,27 g).

vii) – Se añadió cloruro de benzoilo (0,60 ml) a una solución del producto obtenido en el paso anterior (1,70 g) en piridina seca (20,6 ml), se enfrió a 0° C. La mezcla de reacción se agitó a 0° C por 4 hrs; se añadieron porciones adicionales de cloruro de benzoilo (0,15 ml) después de 2 y 3 hrs, respectivamente. Se añadió agua y la agitación se continuó a temperatura ambiente por 1 h. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,17 $\beta$ )-3-metoxi-7,14-dimetilestra-1,3,5(10)-trieno-15,17-diol 17-benzoato (1,53 g).

viii) – Se añadió *p*-toluenosulfonato de piridinio (0,30 g) a una solución del producto obtenido en el paso anterior (1,31 g) en una mezcla de diclorometano seco (18 ml) y etil vinil éter (6 ml).

Después de 2 hrs de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. El producto se extrajo en dietil éter; las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, para producir  $(7\alpha, 14\beta, 15\beta, 17\beta)$ -15-[(1-etoxietil)oxi]-3-metoxi-7,14-dimetilestra-1,3,5(10)-trien-17-ol benzoato (1,64 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

ix) – Se añadió gota a gota una solución del producto obtenido en el paso anterior (1,64 g) en tetrahidrofurano seco (70 ml) a una suspensión hidruro de aluminio de litio (0,50 g) en tetrahidrofurano (30 ml). Después de agitar la mezcla por 30 min., la reacción se refrescó mediante la adición de una solución acuosa saturada de sulfato de sodio. La mezcla de reacción se filtró sobre dicalita y el filtrado se concentró a presión reducida, para producir  $(7\alpha, 14\beta, 15\beta, 17\beta)$ -15-[(1-etoxietil)oxi]-3-metoxi-7,14-dimetilestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (1,50 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

x) – Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto v del Ejemplo 5, el producto obtenido en el paso anterior (1,50 g) se convirtió a  $(7\alpha, 14\beta, 15\beta)$ -15-[(1-etoxietil)oxi]-3-metoxi-7,14-dimetilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (1,55 g).

xi) – Se añadió hidruro de sodio (60 % de suspensión en aceite mineral, 0,60 g) a una solución del producto obtenido en el paso anterior (1,55 g) en una mezcla de tetrahidrofurano seco (15 ml) y 2-propanol seco (30 ml). Después de 5 minutos de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El producto se extrajo en dietil éter; las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó  $(7\alpha, 14\beta)$ -3-metoxi-7,14-dimetilestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (1,01 g).

xii) – Se enfrió una solución del producto obtenido en el paso anterior (0,90 g) y trietilsilano (1,8 ml) en diclorometano (18 ml) a  $-40^{\circ}\text{C}$ . Se añadió cloruro de titanio(IV) (1,0 ml) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a  $-30^{\circ}\text{C}$  por 30 min. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y el producto se extrajo en dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, para producir  $(7\alpha, 14\beta)$ -3-metoxi-7,14-dimetilestra-

1,3,5(10)-trien-17-ona (0,89 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

xiii) – Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iii del Ejemplo 4, el producto obtenido en el paso anterior (0,68 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ )-3-metoxi-7,14-dimetil-17-metilenoestra-1,3,5(10)-trieno (0,50 g).

xiv) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto ii, el producto obtenido en el paso anterior (0,50 g) se convirtió a una mezcla de (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7,14-dimetilestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol y (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\beta$ )-3-metoxi-7,14-dimetilestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (0,35 g, proporción 1:1).

xv) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto v del Ejemplo 4, el producto obtenido en el paso anterior (0,35 g) se convirtió a una mezcla de (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7,14-dimetilestra-2,5(10)-dieno-17-metanol y (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\beta$ )-3-metoxi-7,14-dimetilestra-2,5(10)-dieno-17-metanol (0,39 g, proporción 1:1).

xvi) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 1, el producto obtenido en el paso anterior (0,39 g) se convirtió a una mezcla de (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)-7,14-dimetilestra-4-en-3-ona y (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\beta$ )-17-(hidroximetil)-7,14-dimetilestra-4-en-3-ona (0,16 g, proporción 1:1),  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  5,80 (m, 1H), 3,83 (dd, 0,5H, J = 10,2 y 6,0 Hz), 3,74 (dd, 0,5H, J = 10,2 y 5,6 Hz), 3,52 (m, 1H), 1,01 (s, 1,5H), 0,97 (s, 1,5H), 0,93 (s, 1,5H), 0,91 (s, 1,5H), 0,80 (d, 1,5H, J = 7,0 Hz), 0,78 (d, 1,5H, J = 7,2 Hz).

### Ejemplo 7

(7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)-7,15-dimetilestra-4-en-3-ona.

i) – Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico (0,248 g) a una solución de (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ )-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (Ejemplo 4, paso ii; 5.0 g) en una mezcla de etilen glicol (8,0 ml) y trietil ortoformato (14,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2,5 hrs. Se añadió agua y la agitación se continuó por 1 hr. El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, para producir (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ )-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona cíclico

1,2-etanodiil acetal (6,14 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

ii) – Se añadió bromuro de feniltrimetilamonio (4,75 g) a una solución del producto obtenido en el paso anterior (5,41 g) en tetrahidrofurano seco (32 ml). Después de 1,5 hrs de agitación la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, para producir (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,16 $\beta$ )-16-bromo-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona cíclico 1,2-etanodiil acetal (8,17 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

iii) – Se trató una solución del producto obtenido en el paso anterior (8,17 g) en dimetil sulfóxido seco (32 ml) con *tert*-butóxido de potasio (7,10 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. Se añadió *tert*-butóxido de potasio adicional (3,50 g) y la mezcla de reacción se agitó por otras 2 hrs. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, para producir (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ )-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona cíclico 1,2-etanodiil acetal (5,48 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

iv) – Se trató una solución del producto obtenido en el paso anterior (5,84 g) en una mezcla de acetona (98 ml) y agua (8,2 ml) con ácido *p*-toluenosulfónico (0,283 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2,5 hrs. Posteriormente se vertió en una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ )-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (2,90 g).

v) - Una solución del producto obtenido en el paso anterior (2,17 g) en tetrahidrofurano seco (107 ml), que contiene acetato de cobre(II) (0,73 g), se enfrió a -20° C. Se añadió cloruro de metilmagnesio gota a gota (3 M solución en tetrahidrofurano, 18,0 ml) y la mezcla de reacción se agitó por 1 hr. Posteriormente se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de



amonio y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, para producir (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,15 $\beta$ )-3-metoxi-7,15-dimetilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (2,38 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

vi) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iii del Ejemplo 4, el producto obtenido en el paso anterior (1,96 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,15 $\beta$ )-3-metoxi-7,15-dimetil-17-metilenoestra-1,3,5(10)-trieno (1,30 g).

vii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 4, el producto obtenido en el paso anterior (1,30 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7,15-dimetilestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (0,93 g).

viii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto v del Ejemplo 4, el producto obtenido en el paso anterior (0,93 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7,15-dimetilestra-2,5(10)-dieno-17-metanol (0,93 g).

ix) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 1, el producto obtenido en el paso anterior (0,93 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)-7,15-dimetilestra-4-en-3-ona (0,27 g),  $[\alpha]_D^{20} = +93.2^\circ$  (c = 0,56, dioxano).

### Ejemplo 8

(7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)-7,16-dimetilestra-4-en-3-ona.

i) - Una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (55,5 mmol) en tetrahidrofurano (96 ml) se enfrió a -40° C. Se añadió gota a gota una solución de (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ )-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (Ejemplo 4, paso ii; 15,0 g) en tetrahidrofurano seco (66 ml) y la mezcla de reacción se agitó por 45 min. Luego, a -30° C, se añadió yodometano (6,3 ml) y la agitación se continuó por 1 hr (-30 < T -20° C). La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, para producir (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,16 $\beta$ )-3-metoxi-7,16-dimetilestra-

1,3,5(10)-trien-17-ona (17,33 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

ii) – Se enfrió una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (29 mmol) en tetrahidrofurano (45 ml) a  $-40^{\circ}\text{C}$ . Se añadió gota a gota una solución del producto obtenido en el paso anterior (6,0 g) en tetrahidrofurano seco (24 ml) y la mezcla de reacción se agitó por 1 h. Luego se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, para producir (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,16 $\beta$ )-3-metoxi-7,16-dimetilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (6,82 g). El producto se usó en el próximo paso sin una purificación adicional.

iii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iii del Ejemplo 4, el producto obtenido en el paso anterior (5,14 g) se convirtió a una mezcla de (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-3-metoxi-7,16-dimetil-17-metilenoestra-1,3,5(10)-trieno y (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,16 $\beta$ )-3-metoxi-7,16-dimetil-17-metilenoestra-1,3,5(10)-trieno (3,78 g, proporción 1:1).

iv) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 4, el producto obtenido en el paso anterior (4,56 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7,16-dimetilestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (2,40 g) y (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\beta$ )-3-metoxi-7,16-dimetilestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (0,70 g).

v) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto v del Ejemplo 4, (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7,16-dimetilestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (2,31 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7,16-dimetilestra-2,5(10)-dieno-17-metanol (2,41 g).

vi) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 1, el producto obtenido en el paso anterior (2,41 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)-7,16-dimetilestra-4-eno-3-ona (0,92 g),  $[\alpha]_D^{20} = +64,1^{\circ}$  ( $c = 0,535$ , dioxano).

### Ejemplo 9

(7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)-7,16-dimetilestra-4-en-3-ona.

i) – Se añadió ácido *m*-cloroperbenzóico (70-75 %, 1,7 g) a una solución de una mezcla de (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-3-metoxi-7,16-dimetil-17-metilenoestra-1,3,5(10)-trieno y (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,16 $\beta$ )-3-metoxi-

7,16-dimetil-17-metilenoestra-1,3,5(10)-trieno (Ejemplo 8, paso iii; 5,58 g, proporción 1:1) en diclorometano (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 6 hrs; se añadieron porciones adicionales de ácido *m*-cloroperbenzóico (1,7 g y 0,64 g) después de 15 hrs y 2,5 hrs, respectivamente. La reacción se vertió en una solución acuosa saturada de sulfito de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 h. El producto se extrajo en diclorometano; las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de hidróxido de sodio (10 %) y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó una mezcla de (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7,16-dimetilespiroestra-1,3,5(10)-trieno[17,2']oxirano y (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\beta$ )-3-metoxi-7,16-dimetilespiroestra-1,3,5(10)-trieno[17,2']oxirano (2,31 g, proporción 1:1).

ii) - Se trató una solución del producto obtenido en el paso anterior (1,45 g) en 1,4-dioxano (44 ml) con una solución acuosa de ácido perclórico (70 %, 0,29 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 45 min. y posteriormente se vertió en una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, para producir (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7,16-dimetilestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxaldehído (1,42 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

iii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto ix del Ejemplo 6, el producto obtenido en el paso anterior (1,42 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7,16-dimetilestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (0,52 g).

iv) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto v del Ejemplo 4, el producto obtenido en el paso anterior (0,80 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7,16-dimetilestra-2,5(10)-dieno-17-metanol (0,64 g).

v) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 1, el producto obtenido en el paso anterior (0,64 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)-7,16-dimetilestra-4-en-3-ona (0,22 g),  $[\alpha]_D^{20} = +101,0^\circ$  (c = 0,49, dioxano).

**Ejemplo 10**

(7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)-7-metil-15,16-metilenoestra-4-en-3-ona.

i) – Se añadió hidruro de sodio (60 % suspensión en aceite mineral, 1,15 g) a una suspensión de yoduro de trimetilsulfoxonio (5,57 g) en sulfóxido de dimetilo seco (115 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 20 min. Se añadió (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ )-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (Ejemplo 7, paso iv; 1,92 g) y la agitación se continuó por 1,5 hrs. La mezcla de reacción se vertió en agua-hielo y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, para producir (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ )-3-metoxi-7-metil-15,16-metilenoestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (2,65 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

ii) – Se añadió *tert*-butóxido de potasio (2,56 g) en porciones a una solución del producto obtenido en el paso anterior (2,25 g) en dimetilformamida seca (58 ml), conteniendo yoduro de trimetilsulfonio (3,2 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1,5 hrs y posteriormente se vertió en una solución acuosa de cloruro de amonio. El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, para obtener (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7-metil-15,16-metilenoestiroestra-1,3,5(10)-trieno[17,2']oxirano (2,31 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

iii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto ii del Ejemplo 9, el producto obtenido en el paso anterior (2,31 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7-metil-15,16-metilenoestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxaldehído (2,27 g).

iv) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto ix del Ejemplo 6, el producto obtenido en el paso anterior (0,70 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,15  $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7-metil-15,16-metilenoestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (0,38 g).

v) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto v del Ejemplo 4, el producto obtenido en el paso anterior (0,38 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7-metil-15,16-metilenoestra-2,5(10)-dieno-17-metanol (0,36 g).

vi) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 1, el producto obtenido en el paso anterior (0,36 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)-7-metil-15,16-metilenoestra-4-en-3-ona (0,21 g),  $[\alpha]_D^{20} = +67,6^\circ$  (c = 0,58, dioxano).

### Ejemplo 11

(7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)-7,17-dimetilestra-4-en-3-ona.

i) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto paso ii del Ejemplo 4, usando la cantidad doble del reactivo Jones, (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (Ejemplo 4, paso iv; 2,0 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10)-trieno-17-ácido carboxílico (2,09 g).

ii) - Se trató una solución del producto obtenido en el paso anterior (2,09 g) y piridina seca (0,77 ml) en tolueno seco (50 ml), enfriada a 5-10° C, con una solución de cloruro de oxalilo (0,77 ml) en tolueno seco (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 hrs. Después de enfriar a 0-5° C, se añadió metanol seco (2,6 ml) gota a gota y la agitación se continuó a 10-15° C por 1,5 hrs. La mezcla se vertió en ice-agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, para producir (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxilato de metilo (2,30 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

iii) - Se trató una solución de diisopropilamina (2,38 ml) en tetrahidrofurano seco (5 ml), enfriada a -70° C, con *n*-butillitio (1,6 M solución en hexano, 8,86 ml). La mezcla se entibió hasta 0° C y luego se enfrió a -70° C. Se añadió una solución del producto obtenido en el paso anterior (1,94 g) en tetrahidrofurano seco (4 ml) y se dejó elevar la temperatura a 0° C. Después de enfriar a -70° C, se añadió gota a gota una solución de yodometano (1,06 ml) en tetrahidrofurano seco (2 ml). Se extrajo el baño de enfriamiento, la mezcla de reacción se agitó por 2 hrs y posteriormente se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida,

para producir (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7,17-dimetilestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxilato de metilo (2,10 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

iv) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto paso ix del Ejemplo 6, el producto obtenido en el paso anterior (2,1 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7,17-dimetilestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (1,81 g).

v) - Se añadió litio granulado (1,16 g) en porciones a una solución de reflujo del alcohol obtenido en el paso anterior (1,81 g) en tetrahidrofurano seco (40 ml) y amoníaco líquido (120 ml). Después de 30 min. de agitación, se añadió gota a gota etanol seco (10 ml). La agitación se continuó por 30 min.; se añadió cloruro de amonio sólido (3,5 g) y se permitió la evaporación del amoníaco. Se añadió agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, para producir (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7,17-dimetilestra-2,5(10)-dieno-17-metanol (1,73 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

vi) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto paso iv del Ejemplo 1, el producto obtenido en el paso anterior (1,73 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)-7,17-dimetilestra-4-en-3-ona (0,82 g), m.p. 190-192° C.

## Ejemplo 12

### (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-Fluoro-17-(hidroximetil)-7-metilestra-4-en-3-ona.

i) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto i del Ejemplo 9, (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ )-3-metoxi-7-metil-17-metilenoestra-1,3,5(10)-trieno (Ejemplo 4, paso iii; 2,96 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\beta$ )-3-metoxi-7-metilespiroestra-1,3,5(10)-trieno[17,2']oxirano (2,94 g).

ii) - Una solución del epóxido obtenido en el paso anterior (0,31 g) en diclorometano seco (10 ml) se enfrió a 0° C. Se añadió fluoruro-piridina de hidrógeno (70 % HF, 0,1 ml) y la mezcla de reacción se agitó por 3 hrs. Se añadió otra porción de la fluoruro-piridina de hidrógeno (0,1 ml) y la mezcla de reacción se agitó por otras 3 hrs. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. El producto se extrajo en diclorometano; las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato

de sodio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-fluoro-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol, contaminado con (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ )-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10),16-tetraeno-17-metanol (0,12 g).

iii) - Una solución de la mezcla obtenida en el paso anterior (0,12 g), piridina seca (0,50 ml) y anhídrido seco (0,30 ml) en tetrahidrofurano seco (5 ml) se agitó a temperatura ambiente por 72 hrs. La mezcla de reacción se vertió en agua-hielo, y después de 1 hr de agitación, el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-[(acetiloxi)metil]-17-fluoro-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10)-trieno (0,090 g).

iv) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto v del Ejemplo 11, el producto obtenido en el paso anterior (0,080 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-fluoro-3-metoxi-7-metilestra-2,5(10)-dieno-17-metanol (0,080 g).

v) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 1, el producto obtenido en el paso anterior (0,080 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-fluoro-17-(hidroximetil)-7-metilestra-4-en-3-ona (0,026 g). M.p. 145-146° C.

### Ejemplo 13

(7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\beta$ )-17-hidroxi-17-(hidroximetil)-7-metilestra-4-en-3-ona.

i) - Se reflujo durante la noche una solución de (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\beta$ )-3-metoxi-7-metilespiroestra-1,3,5(10)-trieno[17,2']oxirano (Ejemplo 12, paso i; 0,91 g) en *tert*-butanol (70 ml), que contenía hidróxido de potasio (4,5 g). La mezcla de reacción se vertió en agua y se neutralizó con ácido hidrocórico acuoso (2 M). El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\beta$ )-17-hidroxi-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (0,21 g).

ii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iii del Ejemplo 1, el producto obtenido en el paso anterior (0,21 g) se convirtió a  $(7\alpha, 14\beta, 17\beta)$ -17-hidroxi-3-metoxi-7-metilestra-2,5(10)-dieno-17-metanol (0,21 g).

iii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 1, usando metanol como solvente, el producto obtenido en el paso anterior (0,13 g) se convirtió a  $(7\alpha, 14\beta, 17\beta)$ -17-hidroxi-17-(hidroximetil)-7-metilestra-4-en-3-ona (0,093 g), m.p. 163-167° C.

#### Ejemplo 14

##### $(7\alpha, 14\beta, 17\alpha)$ -7-Etil-17-(hidroximetil)estra-4-en-3-ona.

i) - Se añadió gota a gota cloruro de vinilmagnesio en tetrahidrofurano (2 M, 159,2 ml) a una mezcla de  $(17\beta)$ -17-(acetiloxi)estra-4,6-dieno-3-ona [Syntex, DE 1143199 (1963); 50,0 g], complejo de bromuro-dimetilo de cobre(I) (3,18 g), bromuro de litio (1,38 g), y tiofenóxido de litio (16 ml de a 1 M solución en tetrahidrofurano), en tetrahidrofurano seco (167 ml), enfriado a -15° C. Después de 30 min. de agitación se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida donde después el residuo se disolvió en acetona (1000 ml) y trató con ácido hidrocórico (4 M, 100 ml). Después de 30 min. de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Parte de la acetona se removió bajo presión reducida y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, para producir  $(7\alpha, 17\beta)$ -17-(acetiloxi)-7-etenilestra-4-en-3-ona (59,4 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

ii) - Se añadió hidróxido de potasio en polvo (26,7 g) a una solución del producto obtenido en el paso anterior (59,4 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (833 ml), metanol (738 ml), y agua (238 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 45 min. y posteriormente se neutralizó con ácido hidrocórico concentrado (20 ml). El tetrahidrofurano y el metanol se removieron bajo presión reducida y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de



sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (7 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-7-etenil-17-hidroxiestra-4-en-3-ona (34,46 g).

iii) - Se calentó una mezcla del producto obtenido en el paso anterior (66,24 g), ortoformato de trimetilo (80 ml), bromuro de cobre(II) (65,18 g), y metanol (1788 ml) en reflujo por 50 min. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución resultante se lavó con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (7 $\alpha$ ,17  $\beta$ )-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (42,90 g).

iv) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto v del Ejemplo 5, el producto obtenido en el paso anterior (41,1 g) se convirtió a (7 $\alpha$ )-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (38,1 g).

v) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto i del Ejemplo 7, el producto obtenido en el paso anterior (36,05 g) se convirtió a (7 $\alpha$ )-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona cíclico 1,2-etanodiil acetal (41,37 g).

vi) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto ii del Ejemplo 7, el producto obtenido en el paso anterior (20,0 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-16-bromo-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona cíclico 1,2-etanodiil acetal (28,05 g).

vii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iii del Ejemplo 7, el producto obtenido en el paso anterior (28,05 g) se convirtió a (7 $\alpha$ )-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona cíclico 1,2-etanodiil acetal (13,93 g).

viii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 7, el producto descrito en el paso anterior (31,47 g) se convirtió a (7 $\alpha$ )-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (23,92 g).

ix) - Una solución de la acetona obtenida en el paso anterior (23,92 g) y ácido *p*-toluenosulfónico (13,5 g) en tolueno (970 ml) se calentó en reflujo por 15 min. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a

presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (7 $\alpha$ )-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ona (14,9 g) y (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ )-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (7,32 g).

x) – Se añadió borohidruro de sodio (8,54 g) a una solución de (7 $\alpha$ )-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ona (8,72 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (161 ml), etanol (161 ml), y agua (26,4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 50 min. y posteriormente se vertió en agua. El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (7 $\alpha$ ,17 $\beta$ )-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (8,45 g).

xi) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto i del Ejemplo 4, usando Pd/C 10 %, el producto obtenido en el paso anterior (4.0 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\beta$ )-7-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (3,57 g).

xii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto v del Ejemplo 5, el producto obtenido en el paso anterior (3,57 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ )-7-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (2,65 g).

xiii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iii del Ejemplo 4, el producto obtenido en el paso anterior (1,90 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ )-7-etil-3-metoxi-17-metilenoestra-1,3,5(10)-trieno (2,39 g).

xiv) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 4, el producto obtenido en el paso anterior (2,39 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-7-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (2,67 g).

xv) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto v del Ejemplo 4, el producto obtenido en el paso anterior (2,67 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-7-etil-3-metoxiestra-2,5(10)-dieno-17-metanol (2,15 g).

xvi) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 1, el producto obtenido en el paso anterior (2.15 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-7-etil-17-(hidroximetil)estra-4-en-3-ona (0,60 g),  $[\alpha]_D^{20} = +68^\circ$  (c = 0,50, dioxano).

### Ejemplo 15

#### (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-7-etenil-17-(hidroximetil)estra-4-en-3-ona.

i) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto xii del Ejemplo 6, (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ )-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (Ejemplo 14, paso ix; 3,18 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (2,02 g).

ii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto v del Ejemplo 5, el producto obtenido en el paso anterior (2,79 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ )-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (2,44 g).

iii) - Se añadió una solución de *tert*-butóxido de potasio (7,57 g) en *tert*-butanol (68 ml) a una solución del producto obtenido en el paso anterior (2,10 g) en dimetoxietano (17 ml). Se añadió una solución de tosilmetil isocianuro (TosMIC, 2,64 g) en dimetoxietano seco (34 ml) en 1,5 hrs y la mezcla de reacción se agitó por 2 hrs. Posteriormente, se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-carbonitrilo (1,91 g).

iv) - Se añadió hidruro de diisobutilaluminio (20 % solución en tolueno, 27.4 ml) a una solución del producto obtenido en el paso anterior (1,81 g) en tolueno seco (28 ml) mientras se mantenía la temperatura bajo los 20° C. La mezcla de reacción se agitó por 50 min. y posteriormente se refrescó con ácido acético acuoso (20 %). La mezcla resultante se filtró y el filtrado se vertió en una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, para producir (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxaldehído (1,87 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

v) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto ix del Ejemplo 6, el producto obtenido en el paso anterior (1,87 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-7-etenil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (0,72 g).

vi) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto v del Ejemplo 4, el producto obtenido en el paso anterior (0,72 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-7-etenil-3-metoxiestra-2,5(10)-dieno-17-metanol (0,71 g).

vii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 1, el producto obtenido en el paso anterior (0,71 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-7-etenil-17-(hidroximetil)estra-4-en-3-ona (0,095 g),  $[\alpha]_D^{20} = -5,3^\circ$  (c = 0,75, dioxano).

### 3) Compuestos 7,20-substituidos

#### Ejemplo 16

(7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-20-Hidroxi-7-metil-19-norpregn-4-en-3-ona (a) y (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-20-hidroxi-7-metil-19-norpregn-4-en-3-ona (b).

i) - Se añadió clorocromato de piridinio (10,1 g) a una solución de (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (Ejemplo 4, paso iv; 5,90 g) en diclorometano (295 ml) que contiene acetato de sodio (8,85 g) y sílice (17,7 g). Después de 3 hrs de agitación a temperatura ambiente la mezcla de reacción se filtró sobre dicalita y el filtrado se concentró a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxaldehído (4,16 g).

ii) - Se añadió cloruro de metilmagnesio (3 M solución en tetrahidrofurano, 1,65 ml) gota a gota a una solución del aldehído obtenido en el paso anterior (1,40 g) en tetrahidrofurano seco (42 ml), enfriado a 0° C. Después de 30 min. de agitación, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-3-metoxi-7-metil-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol (0,53 g) y (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-3-metoxi-7-metil-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol (0,40 g).

iiia) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto v del Ejemplo 11, (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-3-metoxi-7-metil-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol (0,53 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-3-metoxi-7-metil-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ol (0,50 g).

iiib) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito anteriormente, (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-3-metoxi-7-metil-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol (0,40 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-3-metoxi-7-metil-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ol (0,39 g).

iva) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 1, (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-3-metoxi-7-metil-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ol (0,50 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-20-hidroxi-7-metil-19-norpregn-4-en-3-ona (0,22 g), m.p. 157-160° C.

ivb) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 1, (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-3-metoxi-7-metil-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ol (0,39 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-20-hidroxi-7-metil-19-norpregn-4-en-3-ona (0,22 g);  $[\alpha]_D^{20} = +75^\circ$  (c = 0,5, dioxano).

### Ejemplo 17

[7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ (S)]-17-(1-Hidroxipropil)-7-metilestra-4-en-3-ona (a) y

[7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ (R)]-17-(1-hidroxipropil)-7-metilestra-4-en-3-ona (b).

i) - Se añadió trifluoruro dietil eterato de boro (0,60 ml) a una mezcla de (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)-7-metilestra-4-en-3-ona (Ejemplo 4; 15,5 g), 1,2-etanoditiol (17 ml), y metanol seco (150 ml). Después de 2 hrs de agitación a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio (50 ml) y el metanol se removió a presión reducida. El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido de sodio acuoso (10 %), agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas produjo (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)-7-metilestra-4-en-3-ona cíclico 1,2-etanodiil ditioacetal (12,0 g).

ii) - Se trató una solución del producto obtenido en el paso anterior (6,0 g) en diclorometano seco (60 ml), que contiene piridina seca (1 ml) con dicromato de piridinio (6,0 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 1 h. Se añadió dicromato de piridinio adicional (6,0 g) y la agitación se continuó durante la noche. Se añadió sílice (10 g) y después de 10 min. de agitación la mezcla se filtró sobre sílice. El residuo se lavó con acetato de etilo. el filtrado se lavó con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La trituración del residuo y la cromatografía de columnas del licor madre

produjeron (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-formil-7-metilestra-4-en-3-ona cíclico 3-(1,2-etanodiil ditioacetal) (4,2 g).

iii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto ii del Ejemplo 16, el producto obtenido en el paso anterior (1,0 g) se reaccionó con bromuro de etilmagnesio, para producir, después de la cromatografía, [7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ (S)]-17-(1-hidroxipropil)-7-metilestra-4-en-3-ona cíclico 1,2-etanodiil ditioacetal (0,31 g) y [7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ (R)]-17-(1-hidroxipropil)-7-metilestra-4-en-3-ona cíclico 1,2-etanodiil ditioacetal (0,075 g).

iva) - Se añadió una solución de ácido periódico (0,028 g) en una mezcla de metanol y agua (1:1, 2,24 ml) a una solución de [7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ (S)]-17-(1-hidroxipropil)-7-metilestra-4-en-3-ona cíclico 1,2-etanodiil ditioacetal (0,15 g) en diclorometano (0,70 ml). Después de 3 hrs de agitación a temperatura ambiente, se añadieron hidrógenocarbonato de sodio sólido (1 g), tiosulfato de sodio sólido (1 g), y agua (5 ml) y la mezcla se filtró. El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó [7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ (S)]-17-(1-hidroxipropil)-7-metilestra-4-en-3-ona (0,069 g),  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,80 (m, 1H), 3,47 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 0,95 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 0,83 (d, 3H, J = 7,0 Hz).

ivb) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iva, [7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ (R)]-17-(1-hidroxipropil)-7-metilestra-4-en-3-ona cíclico 1,2-etanodiil ditioacetal (0,075 g) se convirtió a [7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ (R)]-17-(1-hidroxipropil)-7-metilestra-4-en-3-ona (0,034 g),  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,80 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,95 (t, 3H, J = 7,4 Hz), 0,85 (d, 3H, J = 7,0 Hz).

### Ejemplo 18

De manera análoga a los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, y usando (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-formil-7-metilestra-4-en-3-ona cíclico 3-(1,2-etanodiil ditioacetal) (Ejemplo 17, paso ii) como material de inicio, se prepararon los siguientes productos:

a) - [7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ (S)]-17-(1-Hidroxipropenil)-7-metilestra-4-en-3-ona.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,86 (m, 1H), 5,81 (m, 1H), 5,19 (dm, 1H, J = 17,1 Hz), 5,07 (dm, 1H, J = 10,3 Hz), 4,02 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 0,83 (d, 3H, J = 7,0 Hz).

b) - [7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ (R)]-17-(1-Hidroxi-2-propenil)-7-metilestra-4-en-3-ona.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,92 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,22 (dm, 1H,  $J = 17,2$  Hz), 5,11 (d, 1H,  $J = 10,3$  Hz), 4,10 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,84 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz).

c) - [7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ (R)]-17-(1-Hidroxi-2-propinil)-7-metilestra-4-en-3-ona.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,81 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 2,46 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz), 1,22 (s, 3H), 0,84 (d, 3H,  $J = 7,1$  Hz).

d) - [7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ (S)]-17-(1-Hidroxi-2-propinil)-7-metilestra-4-en-3-ona.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,81 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 2,54 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz), 1,24 (s, 3H), 0,84 (d, 3H,  $J = 7,1$  Hz).

e) - (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-20-Hidroxi-7-metil-19,21-dinorchol-4-en-3-ona.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,80 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 0,93 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz), 0,83 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz).

f) - (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-20-Hidroxi-7-metil-19,21-dinorchol-4-en-3-ona.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,80 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,93 (t, 3H,  $J = 7,1$  Hz), 0,84 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz).

g) - (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-20-Hidroxi-7-metil-19,21-dinorchola-4,23-dien-3-ona.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,87-5,79 (m, 2H), 5,20-5,14 (m, 2H), 3,56 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 0,83 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz).

h) - (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-20-Hidroxi-7-metil-19,21-dinorchola-4,23-dien-3-ona.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,86-5,79 (m, 2H), 5,16-5,11 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,84 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz).

i) - (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-20-Hidroxi-7-metil-22,24-ciclo-19,21-dinorchol-4-en-3-ona.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,80 (m, 1H), 2,81 (td, 1H,  $J = 8,9$  y  $3,0$  Hz), 1,25 (s, 3H), 0,89 (m, 1H), 0,83 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz), 0,57 (m, 1H), 0,44 (m, 1H), 0,32 (m, 1H), 0,22 (m, 1H).

j) - (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-20-Hidroxi-7-metil-22,24-ciclo-19,21-dinorchol-4-en-3-ona.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,80 (m, 1H), 2,91 (dd, 1H,  $J = 8,9$  y  $4,0$  Hz), 1,08 (s, 3H), 1,00 (m, 1H), 0,85 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz), 0,55 (m, 2H), 0,33 (m, 1H), 0,25 (m, 1H).

k) - (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-21,21,21-Trifluoro-20-hidroxi-7-metil-19-norpregn-4-en-3-ona.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,81 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 0,84 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz).

l) - (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-21,21,21-Trifluoro-20-hidroxi-7-metil-19-norpregn-4-en-3-ona.

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,81 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,85 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz).

### Ejemplo 19

(7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-20-Hidroxi-7,20-dimetil-19-norpregn-4-en-3-ona.

i) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto ii del Ejemplo 4, una mezcla (1:1) de (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-3-metoxi-7-metil-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol y (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-3-metoxi-7-metil-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol (Ejemplo 16, paso ii; 1,04 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7-metil-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ona (0,85 g).

ii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto ii del Ejemplo 16, la acetona obtenida en el paso anterior (0,85 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7,20-dimetil-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol (0,90 g).

iii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto v del Ejemplo 4, el producto obtenido en el paso anterior (0,90 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7,20-dimetil-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ol (0,90 g).

iv) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 1, el producto obtenido en el paso anterior (0,90 g) se convirtió a (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-20-hidroxi-7,20-dimetil-19-norpregn-4-en-3-ona (0,45 g). M.p. 179-181°C.

### Ejemplo 20

De manera análoga a los procedimientos descritos en el punto ii del Ejemplo 16, v del Ejemplo 4, y iv del Ejemplo 1, respectivamente, y usando (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7-metil-15,16-metilenoestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxaldehído (Ejemplo 10, paso iii) como material de inicio, se prepararon los siguientes productos:

a) - (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-20-Hidroxi-7-metil-15,16-metileno-19-norpregn-4-en-3-ona.

M.p. 160-165°C.



b) - (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-20-Hidroxi-7-metil-15,16-metileno-19-norpregn-4-en-3-ona.

$[\alpha]_D^{20} = +61,2^\circ$  (c = 0,515, dioxano).

### Ejemplo 21

(7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-20-Hidroxi-7,20-dimetil-15,16-metileno-19-norpregn-4-en-3-ona.

El compuesto del título se preparó desde (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7-metil-15,16-metilenoestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxaldehído (Ejemplo 10, paso iii) de manera análoga a los procedimientos descritos en el punto ii del Ejemplo 16, v del Ejemplo 5, ii del Ejemplo 16, viii del Ejemplo 5, y iv del Ejemplo 1, respectivamente. M.p. 158,5-161,8° C.

### 4) Compuestos 10-substituidos

### Ejemplo 22

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

i) - Una solución de (3 $\beta$ )-3-(acetiloxi)androsta-5,14-dien-17-ona [Andre, A.F.St. y otros, J. Am. Chem. Soc. 74, 5506 (1952); 42,9 g] en etanol seco (429 ml) se enfrió a -10° C. Se añadió borohidruro de sodio (1,51 g) en etanol seco (33,5 ml) y la mezcla se agitó a -10° C por 7,5 hrs. El exceso de borohidruro de sodio se destruyó a través de la cuidadosa adición de una solución acuosa de ácido acético (50 %). El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de columnas proporcionó (3 $\beta$ ,17 $\beta$ )-androsta-5,14-dieno-3,17-diol 3-acetato (19,5 g).

ii) - Una solución del producto obtenido en el paso anterior (20,0 g) en etanol seco (500 ml), que contenía paladio en carbono activado (10 %; 8,0 g), se agitó bajo hidrógeno (3 bar) a temperatura ambiente por 16 hrs. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, para producir (3 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\beta$ )-androst-5-eno-3,17-diol 3-acetato (20,2 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

iii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto v del Ejemplo 5, el producto obtenido en el paso anterior (1.50 g) se convirtió a (3 $\beta$ ,14 $\beta$ )-3-(acetiloxi)androst-5-en-17-ona (1.08 g).

iv) - Una solución de acetona obtenida en el paso anterior (1,08 g) en tetrahidrofurano (11,6 ml) y metanol (10,4 ml) se trató con una solución de hidróxido de potasio (0,589 g) en agua (3,51 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y posteriormente se vertió en salmuera. El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, para producir (3 $\beta$ ,14 $\beta$ )-3-hidroxiandrost-5-en-17-ona (1,06 g). El producto se usó en el próximo paso sin una purificación adicional.

v) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iii del Ejemplo 5, el alcohol obtenido en el paso anterior (1,06 g) se convirtió a (3 $\beta$ ,14 $\beta$ )-3-[[1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]androst-5-en-17-ona (1,70 g).

vi) - Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el punto iii del Ejemplo 4, la acetona obtenida en el paso anterior (1,70 g) se convirtió a (3 $\beta$ ,14 $\beta$ )-3-[[1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-17-metilenoandrost-5-eno (1,41 g).

vii) - Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el punto iv del Ejemplo 4, el producto obtenido en el paso anterior (1,41 g) se convirtió a (3 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-[[1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]androst-5-eno-17-metanol (2,28 g).

viii) - Una solución del alcohol obtenido en el paso anterior (2,28 g) en piridina seca (3,38 ml) se trató con anhídrido acético (1,74 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. Se añadió agua y la agitación se continuó por otra hora. El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, para producir (3 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-[[1,1-dimetiletil)dimetilsilil]oxi]-17-[(acetiloxi)metil]androst-5-eno (1,43 g). El producto se usó en el próximo paso sin una purificación adicional.

ix) - Siguiendo un procedimiento análogo al procedimiento descrito en el punto iv del Ejemplo 1, el producto obtenido en el paso anterior (1,43 g) se convirtió a (3 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-[(acetiloxi)metil]androst-5-en-3-ol (0,78 g).

x) - Se calentó una mezcla del producto obtenido en el paso anterior (0,774 g) e isopropóxido de aluminio (0,64 g) en tolueno seco (9,2 ml) y 2-butanona (5,6 ml) en reflujo por 1 hr. Después de enfriarse, se añadió una solución de tartrato tetrahidrato de potasio sodio (4,4 g) en agua (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min. El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-[(acetiloxi)metil]androst-4-en-3-ona (0,44 g), m.p. 141-142° C.

xi) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv, (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-[(acetiloxi)metil]androst-4-en-3-ona (0,32 g) se convirtió a (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)androst-4-en-3-ona (0,10 g), m.p. 125,1-127,6° C.

##### 5) Compuestos 15-substituidos

###### Ejemplo 23

(14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)-15-metilestra-4-en-3-ona.

Siguiendo los procedimientos análogos a los descritos en los puntos v-ix del Ejemplo 7, se preparó (14 $\beta$ ,15 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)-15-metilestra-4-en-3-ona de (14 $\beta$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona [Johnson, J. y otros, J. Amer. Chem. Soc. 79, 2005 (1957)].  $[\alpha]_D^{20} = +3,9^\circ$  (c = 1,20, dioxano).

##### 6) Compuestos 20-substituidos

###### Ejemplo 24

(14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-20-Hidroxi-19-norpregn-4-en-3-ona (a) y (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-20-hidroxi-19-norpregn-4-en-3-ona (b).

i) - Se añadió una solución de complejo de trióxido piridina de azufre (50,0 g) en dimetil sulfóxido (250 ml) en 15 min. a una solución de (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-

metanol (Ejemplo 1, paso ii; 23.6 g) en una mezcla de dimetil sulfóxido (425 ml) y trietilamina (70 ml). Después de 20 min. de agitación, se añadió 2-propanol (88 ml) y la agitación se continuó por 15 min. La mezcla de reacción se vertió en agua (1300 ml) y el producto se extrajo en diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. La trituración (agua/etanol, primero 3:2, luego 1:1) proporcionó (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxaldehído (18,8 g).

ii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto ii del Ejemplo 16, el producto obtenido en el paso anterior (3,5 g) se convirtió a (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol (1,78 g) y (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol (1,16 g).

iiia) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iii del Ejemplo 1, (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol (1,5 g) se convirtió a (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-3-metoxi-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ol (1,59 g).

iiib) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito anteriormente, (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol (1,0 g) se convirtió a (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-3-metoxi-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ol (1,13 g).

iva) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 1, (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-3-metoxi-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ol (1,42 g) se convirtió a (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-20-hidroxi-19-norpregn-4-en-3-ona (0,84 g), m.p. 152-153° C.

ivb) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito anteriormente, (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-3-metoxi-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ol (1,13 g) se convirtió a (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-20-hidroxi-19-norpregn-4-en-3-ona (0,72 g), m.p. 108-109,5° C.

### Ejemplo 25

De manera análoga a los procedimientos descritos en el Ejemplo 24, y usando (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-carboxaldehído (Ejemplo 24, paso i) como material de inicio, se prepararon los siguientes productos:

a) - [14 $\beta$ , 17 $\alpha$ (S)]-17-(1-Hidroxipropil)estra-4-en-3-ona.

M.p. 122-123° C.

b) - [14 $\beta$ , 17 $\alpha$ (R)]-17-(1-Hidroxipropil)estra-4-en-3-ona.

M.p. 120-121° C.

c) - (14 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 20S)-20-Hidroxi-19,21-dinorchol-4-en-3-ona.

M.p. 102-102,5° C.

d) - (14 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 20R)-20-Hidroxi-19,21-dinorchol-4-en-3-ona.

$^1\text{H}$  NMR  $\delta$  5,81 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 1,08 (s, 3H), 0,92 (t, 3H, J = 7,0 Hz).

### Ejemplo 26

De manera análoga a los procedimientos descritos en el Ejemplo 17, y usando (14 $\beta$ , 17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)estra-4-en-3-ona (Ejemplo 1) como material de inicio, se prepararon los siguientes productos:

a) - [14 $\beta$ , 17 $\alpha$ (R)]-17-(1-Hidroxi-2-propinil)estra-4-en-3-ona.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,82 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 2,46 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 1,21 (s, 3H).

b) - [14 $\beta$ , 17 $\alpha$ (S)]-17-(1-Hidroxi-2-propinil)estra-4-en-3-ona.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,82 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 2,54 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 1,24 (s, 3H).

c) - (14 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 20R)-21,21,21-Trifluoro-20-hidroxi-19-norpregn-4-en-3-ona.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,83 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 1,27 (s, 3H).

d) - (14 $\beta$ , 17 $\alpha$ , 20S)-21,21,21-Trifluoro-20-hidroxi-19-norpregn-4-en-3-ona.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,83 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 1,07 (s, 3H).

e) - [14 $\beta$ , 17 $\alpha$ (R)]-17-[(Hidroxi)(fenil)metil]estra-4-en-3-ona.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,34 (m, 4H), 7,29 (m, 1H), 5,81 (m, 1H), 4,65 (dd, 1H, J = 6,7 y 3,1 Hz), 0,61 (s, 3H).

f) - [14 $\beta$ , 17 $\alpha$ (S)]-17-[(Hidroxi)(fenil)metil]estra-4-en-3-ona.

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,33 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 5,82 (m, 1H), 4,55 (dd, 1H, J = 10,2 y 3,5 Hz), 1,36 (s, 3H).

**Ejemplo 27**

(14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-20-Hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3-ona (a) y (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-20-hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3-ona (b).

i) – Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo 2, una mezcla de (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-3-metoxi-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ol y (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-3-metoxi-19-norpregna-2,5(10)-dien-20-ol (Ejemplo 24, pasos *iiia* y *iiib*, respectivamente; proporción 1:1; 7,87 g) se convirtió a una mezcla de (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-20-hidroxi-19-norpregn-5(10)-en-3-ona y (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-20-hidroxi-19-norpregn-5(10)-en-3-ona (7,5 g; proporción 1:1).

ii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el Ejemplo 3, la mezcla obtenida en el paso anterior (7,5 g) se convirtió a (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-20-hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3-ona (2,4 g), m.p. 147-148° C, y (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-20-hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3-ona (1,95 g), m.p. 118-119° C.

**7) Compuestos 11,20-substituidos****Ejemplo 28**

(11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-11-Etil-20-hidroxi-19-norpregn-5(10)-en-3-ona (a) y (11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-11-etil-20-hidroxi-19-norpregn-5(10)-en-3-ona (b).

i) - Una solución de (11 $\beta$ )-11-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona [Pomper, M.G. y otros, J. Med. Chem. **33**, 3143 (1990); 15 g] en una mezcla de tetrahydrofurano (50 ml), etilen glicol (30 ml), y trietil ortoformato (30 ml) se trató con ácido *p*-toluenosulfónico (0,25 g) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió hidrógenocarbonato de sodio (1 g) y después de 10 min. de agitación la mezcla se concentró a presión reducida. Posteriormente, se vertió en una solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio (5 %, 200 ml) y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (11 $\beta$ )-11-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona cíclico 1,2-etanodiil acetal (16,2 g).

- ii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto ii del Ejemplo 7, el producto obtenido en el paso anterior (16,0 g) se convirtió a (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-16-bromo-11-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona cíclico 1,2-etanodiil acetal (18,5 g).
- iii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iii del Ejemplo 7, el bromuro obtenido en el paso anterior (18,0 g) se convirtió a (11 $\beta$ )-11-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona cíclico 1,2-etanodiil acetal (13,0 g).
- iv) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 7, el producto obtenido en el paso anterior (13,0 g) se convirtió a (11 $\beta$ )-11-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (7,6 g).
- v) - Una solución de la acetona obtenida en el paso anterior (8,5 g) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,20 g) en acetato de isopropenilo (75 ml) se calentó en reflujo por 30 min. El medio de reacción se destiló parcialmente (25 ml) y se reemplazó por acetato de isopropenilo fresco (25 ml). El calentamiento se continuó por otros 30 min., se añadió una solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio (10 %), y se concentró la mezcla. El producto se extrajo en dietil éter; las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. El residuo se llevó en una mezcla de tetrahidrofurano (75 ml), etanol (75 ml) y agua (10 ml). Se añadió borohidruro de sodio (2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 1 hr. El exceso de borohidruro de sodio se destruyó mediante la cuidadosa adición de acetona (25 ml). La mezcla se concentró, se añadió agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía de columnas proporcionó (11 $\beta$ ,17 $\beta$ )-11-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol (8,0 g).
- vi) - Una mezcla del producto obtenido en el paso anterior (6,2 g) y paladio en carbono activado (5 %; 1,0 g) en etanol (100 ml) se agitó bajo hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente por 24 hrs. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida, para producir (11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\beta$ )-11-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (6,0 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

vii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto i del Ejemplo 16, el producto obtenido en el paso anterior (6,0 g) se convirtió a (11 $\beta$ ,14 $\beta$ )-11-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (4,7 g)..

viii) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iii del Ejemplo 4, el producto obtenido en el paso anterior (1,0 g) se convirtió a (11 $\beta$ ,14 $\beta$ )-11-etil-3-metoxi-17-metilenoestra-1,3,5(10)-trieno (1,0 g).

ix) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 4, el producto obtenido en el paso anterior (4,0 g) se convirtió a (11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-11-etil-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (3,5 g).

x) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iii del Ejemplo 1, el producto obtenido en el paso anterior (3,2 g) se convirtió a (11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-11-etil-3-metoxiestra-2,5(10)-dieno-17-metanol (3,3 g).

xi) - Se trató una solución de (11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-11-etil-3-metoxiestra-2,5(10)-dieno-17-metanol (3,3 g) en tetrahidrofurano (30 ml) con ácido hidroclicórico (2 M, 10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. y posteriormente se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Se añadió agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, para producir (11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-11-etil-17-(hidroximetil)estra-5(10)-en-3-ona (3,3 g). El producto se usó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

xii) - Una solución de la acetona obtenida en el paso anterior (3,3 g) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,1 g) en metanol (30 ml) y trimetil ortoformato (6 ml) se agitó a temperatura ambiente por 15 min. Se añadió hidrógenocarbonato de sodio sólido (1 g) y la agitación se continuó por otros 15 min. La mezcla de reacción se concentró parcialmente, se añadió una solución acuosa de hidrógenocarbonato de sodio (5 %) y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-11-etil-3,3-dimetoxiestra-5(10)-eno-17-metanol (3,0 g).



xiii) – Se enfrió una solución de cloruro de oxalilo (1 ml) en diclorometano (60 ml) a  $-60^{\circ}\text{C}$ . Se añadió sulfóxido de dimetilo (1,64 ml) y la mezcla se agitó por 5 min. Se añadió una solución del compuesto obtenido en el paso anterior (2,6 g) en diclorometano (5 ml) y la agitación se continuó por 20 min. Se añadió trietilamina (5 ml) y la temperatura se dejó elevar a  $0^{\circ}\text{C}$  en 20 min. Se añadió agua (50 ml) y el producto se extrajo en dietil éter. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-11-etil-3,3-dimetoxiestra-5(10)-eno-17-carboxaldehído (2,4 g).

xiv) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto ii del Ejemplo 16, el producto obtenido en el paso anterior (2,4 g) se convirtió a (11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-11-etil-3,3-dimetoxi-19-norpregn-5(10)-en-20-ol (1,25 g) y (11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-11-etil-3,3-dimetoxi-19-norpregn-5(10)-en-20-ol (0,90 g).

xva) – Se trató una solución de (11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-11-etil-3,3-dimetoxi-19-norpregn-5(10)-en-20-ol (1,25 g) en tetrahidrofurano (12 ml) con ácido hidrocórico (0,6 M, 2 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 min. y posteriormente se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Se añadió agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. Cristalización produjo (11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-11-etil-20-hidroxi-19-norpregn-5(10)-en-3-ona (0,85 g), m.p.  $177-178^{\circ}\text{C}$ .

xvb) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto xva, (11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-11-etil-3,3-dimetoxi-19-norpregn-5(10)-en-20-ol (0,90 g) se convirtió a (11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-11-etil-20-hidroxi-19-norpregn-5(10)-en-3-ona (0,68 g),  $^1\text{H NMR}$   $\delta$  3,89 (m, 1H), 2,77 (m, 2H), 1,26 (d, 3H,  $J = 6,2$  Hz), 1,18 (s, 3H), 0,89 (t, 3H,  $J = 6,8$  Hz).

### Ejemplo 29

De manera análoga al procedimiento descrito en el punto iv del Ejemplo 1, se prepararon los siguientes productos:

- a) - (11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-11-Etil-20-hidroxi-19-norpregn-4-en-3-ona de  
(11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-11-etil-20-hidroxi-19-norpregn-5(10)-en-3-ona (Ejemplo 28a).  
 $[\alpha]_D^{20} = +82,4^\circ$  (c = 0,71, dioxano).
- b) - (11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-11-Etil-20-hidroxi-19-norpregn-4-en-3-ona de  
(11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-11-etil-20-hidroxi-19-norpregn-5(10)-en-3-ona (Ejemplo 28b).  
M.p. 185-186° C.

### Ejemplo 30

(11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-11-etenil-20-hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3-ona.

- i) - Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto i del Ejemplo 28, (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-20-hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 27a; 2,5 g) se convirtió a (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-20-hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-3-ona cíclico 1,2-etanodiil acetal (1,5 g).
- ii) - Una solución del producto obtenido en el paso anterior (1,5 g) en diclorometano seco (15 ml), que contenía hidrógenocarbonato de sodio (3 g), se enfrió a -15° C. Se añadió ácido *m*-cloroperbenzóico (60 %, 1,42 g) en diclorometano seco (12,5 ml) en 10 min. y la mezcla de reacción se agitó a -10° C por 1,25 hrs. Posteriormente, se vertió en una mezcla de una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio (53 ml) y una solución acuosa de hidrógenosulfito de sodio (5 %, 12,5 ml) y el producto se extrajo en diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida, para producir (5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-5,10-epoxi-20-hidroxi-19-norpregn-9(11)-en-3-ona cíclico 1,2-etanodiil acetal (1,6 g).
- iii) - Una solución del epóxido obtenido en el paso anterior (1,6 g) en tetrahidrofurano seco (15 ml), que contenía cloruro de cobre(I) (0,20 g), se enfrió a 0° C y se trató con una solución de bromuro de vinilmagnesio en tetrahidrofurano (15 %, 12,7 ml). Después de 1 hr de agitación a 0° C la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de cloruro de amonio (10 %). El

producto se extrajo en diclorometano; las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (5 $\alpha$ ,11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-11-etenil-5,20-dihidroxi-19-norpregn-9-en-3-ona cíclico 1,2-etanodiil acetal (0,65 g).

iv) – Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto iv del Ejemplo 1, el producto obtenido en el paso anterior (0,60 g) se convirtió a (11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-11-etenil-20-hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3-ona (0,28 g), m.p. 144,5-146,1° C.

### Ejemplo 31

(11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-11-etenil-20-hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3-ona.

De manera análoga a los procedimientos descritos en el Ejemplo 30, (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-20-hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 27b) se convirtió a (11 $\beta$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-11-etenil-20-hidroxi-19-norpregna-4,9-dien-3-ona. M.p. 96,3-97,2° C.

### 8) Compuestos 18,20-substituidos

### Ejemplo 32

Siguiendo procedimientos análogos a los descritos en el Ejemplo 4 y 16, respectivamente, y usando (17 $\beta$ )-13-etil-3-metoxigona-1,3,5(10),14-tetraen-17-ol [US 3577410 (1968)] como material de inicio, se prepararon los siguientes productos:

a) - (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20S)-13-Etil-20-hidroxi-18,19-dinorpregn-4-en-3-ona.

$[\alpha]_D^{20} = +78,3^\circ$  (c = 0,36, dioxano).

b) - (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,20R)-13-Etil-20-hidroxi-18,19-dinorpregn-4-en-3-ona.

M.p. 110,5-111,5° C.

c) - [14 $\beta$ ,17 $\alpha$ (S)]-13-Etil-17-(1-hidroxipropil)gon-4-en-3-ona.

$[\alpha]_D^{20} = +64,1^\circ$  (c = 0,34, dioxano).

d) - [14 $\beta$ ,17 $\alpha$ (R)]-13-Etil-17-(1-hidroxipropil)gon-4-en-3-ona.

M.p. 89,5-90,5° C.

e) - [14 $\beta$ ,17 $\alpha$ (S)]-13-Etil-17-(1-hidroxi-2-propenil)gon-4-en-3-ona.

$^1\text{H NMR } \delta$  5,96-5,76 (m, 2H), 5,25-5,01 (m, 2H), 4,02 (m, 1H), 0,89 (t, 3H, J = 8,0 Hz).

f) - [14 $\beta$ , 17 $\alpha$ (R)]-13-Etil-17-(1-hidroxi-2-propenil)gon-4-en-3-ona.

M.p. 128,5-129,5° C.

### 9) *Misceláneos*

#### Ejemplo 33

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el punto viii del Ejemplo 22, usando (7 $\alpha$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)-7-metilestra-4-en-3-ona (Ejemplo 4) como material de inicio, se prepararon los siguientes productos:

a) - (7 $\alpha$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ )-17-[(Acetiloxi)metil]-7-metilestra-4-en-3-ona.

M.p. 65-68° C.

b) - (7 $\alpha$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ )-17-[[2,2-Dimetil-1-oxopropil]oxi]metil]-7-metilestra-4-en-3-ona.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  5,81 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 1,20 (s, 9H), 1,12 (s, 3H), 0,84 (d, 3H, J = 7,4 Hz).

c) - (7 $\alpha$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ )-7-Metil-17-[(1-oxoundecil)oxi]metil]estra-4-en-3-ona.

M.p. 45,5-48,5° C.

d) - (7 $\alpha$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ )-17-[[[(trans-4-Butilciclohexil)carbonil]oxi]metil]-7-metilestra-4-en-3-ona.

$[\alpha]_D^{20} = +63,1^\circ$  (c = 0,635, dioxano).

e) - (7 $\alpha$ , 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ )-7-Metil-17-[(fenilcarbonil)oxi]metil]estra-4-en-3-ona.

<sup>1</sup>H NMR  $\delta$  8,03 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,44 (m, 2H), 5,81 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,22 (m, 1H), 1,18 (s, 3H), 0,85 (d, 3H, J = 7,1 Hz).

**Ejemplo 35**

(3 $\alpha$ ,7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)-7-metilestra-5(10)-en-3-ol.

El compuesto del título (2,27 g) se aisló como producto colateral después de la reducción y hidrólisis Birch de (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-metoxi-7-metilestra-1,3,5(10)-trieno-17-metanol (Ejemplo 4, paso iv; 22,0 g). M.p. 64-70° C.

**Ejemplo 36**

(3E,7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-(Hidroxiimino)-7-metilestra-4-ene-17-metanol (a) y (3Z,7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-(hidroxiimino)-7-metilestra-4-eno-17-metanol (b).

A una solución de (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)-7-metilestra-4-en-3-ona (Ejemplo 4; 1,0 g) en piridina (6 ml) se le añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (2,65 g). La mezcla de reacción se agitó a 80° C por 1,5 hrs. Después de enfriarse, la mezcla se vertió en agua. El producto se extrajo en acetato de etilo; las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (3E,7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-(hidroxiimino)-7-metilestra-4-eno-17-metanol (0,54 g),  $[\alpha]_D^{20} = +95,5^\circ$  (c = 1,41, dioxano), y (3Z,7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-(hidroxiimino)-7-metilestra-4-eno-17-metanol (0,28 g),  $[\alpha]_D^{20} = +87,4^\circ$  (c = 1,0, dioxano).

**Ejemplo 37**

(7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-7-metilestra-4-eno-17-metanol.

Se añadió (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)-7-metilestra-4-en-3-ona cíclico 1,2-etanodiil ditioacetal (Ejemplo 17, paso i; 1,11 g) en tetrahidrofurano seco (4 ml) a una solución de sodio (0,61 g) en amoníaco líquido (70 ml), enfriado a -40° C. Después de 1 hr de agitación, se añadió etanol seco y se permitió la evaporación del amoníaco. Se añadió agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con hidróxido de sodio acuoso (1 M), agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía de columnas proporcionó (7 $\alpha$ ,14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-7-metilestra-4-eno-17-metanol (0,34 g),  $[\alpha]_D^{20} = +56,9^\circ$  (c = 0,93, dioxano).

## Resultados

Se pusieron a prueba una pluralidad de compuestos de acuerdo a la invención en busca de actividad androgénica (los procedimientos para lo cual se describieron anteriormente) y se clasificaron en la Tabla de debajo de acuerdo al siguiente esquema:

- + actividad androgénica detectada;
- ++ actividad androgénica alta;
- +++ excelente actividad androgénica;
- nd no hay datos disponibles

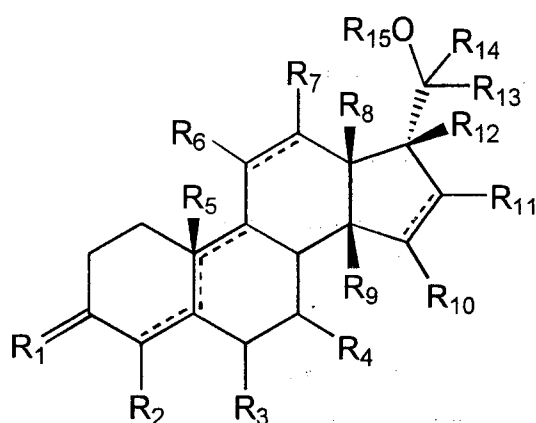
El compuesto padre de los compuestos de la invención es (14 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-(hidroximetil)estra-4-en-3-ona (Ejemplo 1). Los compuestos en la Tabla son derivados del último; todos poseen un grupo carbonilo en C-3 y un enlace doble  $\Delta^4$  a menos que se establezca de otra manera.

Tabla. Actividades Androgénicas de los compuestos de la invención.

| Ejemplo                                                                   | Clasificación | Ejemplo                                              | Clasificación |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------|---------------|
| <i>No substituidos</i>                                                    |               | <i>20-Substituidos</i>                               |               |
| 1                                                                         | +++           | 24a 20S-Me                                           | ++            |
| 2 $\Delta^{5(10)}$                                                        | ++            | 24b 20R-Me                                           | +             |
| 3 $\Delta^{4,9}$                                                          | +             | 25a 20S-Et                                           | ++            |
| <i>7-Substituidos</i>                                                     |               | 25b 20R-Et                                           | +             |
| 4 7 $\alpha$ -Me                                                          | +++           | 25c 20S-Pr                                           | +             |
| 5 7 $\alpha$ -Me, $\Delta^{4,15}$                                         | +++           | 25d 20R-Pr                                           | nd            |
| 6 7 $\alpha$ -Me, 14 $\beta$ -Me                                          | ++            | 26a 20R-etinilo                                      | nd            |
| 7 7 $\alpha$ -Me, 15 $\beta$ -Me                                          | +             | 26b 20S-etinilo                                      | nd            |
| 8 7 $\alpha$ -Me, 16 $\alpha$ -Me                                         | +             | 26c 20R-CF <sub>3</sub>                              | nd            |
| 9 7 $\alpha$ -Me, 16 $\beta$ -Me                                          | ++            | 26d 20S-CF <sub>3</sub>                              | nd            |
| 10 7 $\alpha$ -Me, 15 $\beta$ , 16 $\beta$ -CH <sub>2</sub>               | ++            | 26e 20R-Ph                                           | nd            |
| 11 7 $\alpha$ -Me, 17 $\beta$ -Me                                         | +             | 26f 20S-Ph                                           | nd            |
| 12 7 $\alpha$ -Me, 17 $\beta$ -F                                          | +++           | 27a $\Delta^{4,9}$ , 20S-Me                          | ++            |
| 13 7 $\alpha$ -Me, 17 $\beta$ -OH                                         | +             | 27b $\Delta^{4,9}$ , 20R-Me                          | +             |
| 14 7 $\alpha$ -Et                                                         | +             | <i>11, 20-Substituidos</i>                           |               |
| 15 7 $\alpha$ -Vinilo                                                     | ++            | 28a $\Delta^{5(10)}$ , 11 $\beta$ -Et, 20S-Me        | +             |
| <i>7, 20-Substituidos</i>                                                 |               | 28b $\Delta^{5(10)}$ , 11 $\beta$ -Et, 20R-Me        | nd            |
| 16a 7 $\alpha$ -Me, 20S-Me                                                | ++            | 29a 11 $\beta$ -Et, 20S-Me                           | +             |
| 16b 7 $\alpha$ -Me, 20R-Me                                                | +             | 29b 11 $\beta$ -Et, 20R-Me                           | +             |
| 17a 7 $\alpha$ -Me, 20S-Et                                                | nd            | 30 $\Delta^{4,9}$ , 11 $\beta$ -vinil, 20S-Me        | +             |
| 17b 7 $\alpha$ -Me, 20R-Et                                                | +             | 31 $\Delta^{4,9}$ , 11 $\beta$ -vinil, 20R-Me        | +             |
| 18a 7 $\alpha$ -Me, 20S-vinilo                                            | +             | <i>18, 20-Substituidos</i>                           |               |
| 18b 7 $\alpha$ -Me, 20R-vinilo                                            | +             | 32a 18-Me, 20S-Me                                    | +             |
| 18c 7 $\alpha$ -Me, 20R-etinilo                                           | +             | 32b 18-Me, 20R-Me                                    | +             |
| 18d 7 $\alpha$ -Me, 20S-etinilo                                           | +             | 32c 18-Me, 20S-Et                                    | nd            |
| 18e 7 $\alpha$ -Me, 20S-Pr                                                | nd            | 32d 18-Me, 20R-Et                                    | nd            |
| 18f 7 $\alpha$ -Me, 20R-Pr                                                | nd            | 32e 18-Me, 20S-vinilo                                | nd            |
| 18g 7 $\alpha$ -Me, 20S-alilo                                             | +             | 32f 18-Me, 20R-vinilo                                | nd            |
| 18h 7 $\alpha$ -Me, 20R-alilo                                             | +             | <i>Misceláneos</i>                                   |               |
| 18i 7 $\alpha$ -Me, 20S-ciclopropilo                                      | nd            | 33a 7 $\alpha$ -Me, acetato                          | +             |
| 18j 7 $\alpha$ -Me, 20R-ciclopropilo                                      | nd            | 33b 7 $\alpha$ -Me, diMepropionato                   | nd            |
| 18k 7 $\alpha$ -Me, 20R-CF <sub>3</sub>                                   | nd            | 33c 7 $\alpha$ -Me, undecanoato                      | +             |
| 18l 7 $\alpha$ -Me, 20S-CF <sub>3</sub>                                   | nd            | 33d 7 $\alpha$ -Me, buciclato                        | +             |
| 19 7 $\alpha$ -Me, 20, 20-diMe                                            | +             | 33e 7 $\alpha$ -Me, benzoato                         | nd            |
| 20a 7 $\alpha$ -Me, 15 $\beta$ , 16 $\beta$ -CH <sub>2</sub> , 20S-Me     | ++            | 34 7 $\alpha$ -Me, 3 $\beta$ -OH                     | ++            |
| 20b 7 $\alpha$ -Me, 15 $\beta$ , 16 $\beta$ -CH <sub>2</sub> , 20R-Me     | +             | 35 $\Delta^{5(10)}$ , 7 $\alpha$ -Me, 3 $\alpha$ -OH | nd            |
| 21 7 $\alpha$ -Me, 15 $\beta$ , 16 $\beta$ -CH <sub>2</sub> , 20, 20-diMe | +             | 36a 7 $\alpha$ -Me, 3E-(NOH)                         | +             |
| <i>10-Substituido y 15-Substituido</i>                                    |               | 36a 7 $\alpha$ -Me, 3Z-(NOH)                         | +             |
| 22a 10-Me, acetato                                                        | +             | 37 7 $\alpha$ -Me, 3, 3-diH                          | +             |
| 22b 10-Me                                                                 | +             |                                                      |               |
| 23 15 $\beta$ -Me                                                         | +             |                                                      |               |

**REIVINDICACIONES**

1. Un compuesto de esteroides, o una sal o éster de él farmacéuticamente aceptable o éster, CARACTERIZADO porque posee una mitad de hidroximetilo en el átomo de carbono número 17 y una configuración  $14\beta, 17\alpha$  para uso como medicina, con la condición de que el átomo de carbono número 11 de la estructura de esteroides no transporte, como sustituto, un grupo arilo homocíclico o heterocíclico.
2. Un compuesto de esteroides que satisface la fórmula estructural:



Fórmula I

CARACTERIZADO porque

$R_1$  es O, (H,H), (H,OR), NOR, con R siendo hidrógeno, alquilo ( $C_{1-6}$ ), acilo ( $C_{1-6}$ );

$R_2$  es hidrógeno, alquilo ( $C_{1-6}$ ), o halógeno;

$R_3$  es hidrógeno, alquilo ( $C_{1-6}$ ), alquenilo ( $C_{2-6}$ ), o alquinilo ( $C_{2-6}$ );

$R_4$  es hidrógeno, halógeno, o ciano; o  $R_4$  es ( $C_{1-6}$ ) alquilo, ( $C_{2-6}$ ) alquenilo o ( $C_{2-6}$ ) alquinilo, cada uno opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi ( $C_{1-4}$ ), oxo, halógeno, o ciano;

$R_5$  es hidrógeno, o alquilo ( $C_{1-6}$ );

$R_6$  es hidrógeno, alcoxi ( $C_{1-6}$ ), o halógeno; o  $R_6$  es alquilo ( $C_{1-6}$ ), alquenilo ( $C_{2-6}$ ), alquinilo ( $C_{2-6}$ ), un grupo alquilideno ( $C_{1-6}$ ), o un grupo alquenilideno ( $C_{2-6}$ ), cada uno opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi ( $C_{1-4}$ ), oxo, halógeno, o ciano;

$R_7$  es hidrógeno, o alquilo ( $C_{1-6}$ );

$R_8$  es alquilo ( $C_{1-6}$ );



R<sub>9</sub> es hidrógeno, halógeno o ciano; o R<sub>9</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>), o alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cada uno opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), oxo, halógeno, o ciano;

R<sub>10</sub> es hidrógeno, alcoxi (C<sub>1-6</sub>), halógeno, o ciano; o R<sub>10</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>) o alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cada uno opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), oxo, halógeno, o ciano; o R<sub>10</sub> junto con R<sub>11</sub> y los átomos de carbono en los cuales se colocan forman un anillo de ciclopropano;

R<sub>11</sub> es hidrógeno, alcoxi (C<sub>1-6</sub>), halógeno, o ciano; o R<sub>11</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>) o alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cada uno opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), oxo, halógeno, o ciano; o R<sub>11</sub> junto con R<sub>10</sub> y los átomos de carbono en los cuales se colocan forman un anillo de ciclopropano;

R<sub>12</sub> es hidrógeno, hidroxí, halógeno, o ciano; o R<sub>12</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>), alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cada uno opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), oxo, halógeno, o ciano;

R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son independientemente hidrógeno, ciano, o fenilo, el último opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), alquilo (C<sub>1-4</sub>) o halógeno; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son independientemente alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), cicloalquenilo (C<sub>5-6</sub>) o alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cada uno opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), fenilo, oxo, halógeno, o ciano; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> juntos con el átomo de carbono en el cual se colocan forman un anillo de cicloalcano (C<sub>3-6</sub>) o un anillo de cicloalqueno (C<sub>5-6</sub>);

R<sub>15</sub> es hidrógeno, SO<sub>3</sub>H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), acilo (C<sub>1-15</sub>); y

las líneas punteadas indican enlaces opcionales, con la condición de que el compuesto no sea ninguno de los 20-hidroxi-14β,17α-19-norpregn-4-en-3-ona, (3β,5α,14β,17α)-pregna-3,20-diol, (3β,14β,17α)-pregna-5,9(11)-dien-3,20-diol, y (14β,17α)-20-hidroxi-19-norpregn-4-en-3-ona.

3. Un compuesto de acuerdo a la Reivindicación 2, CARACTERIZADO porque

R<sub>1</sub> es O;

R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub>, y R<sub>14</sub> son todos hidrógeno;

R<sub>4</sub> es H o metilo;

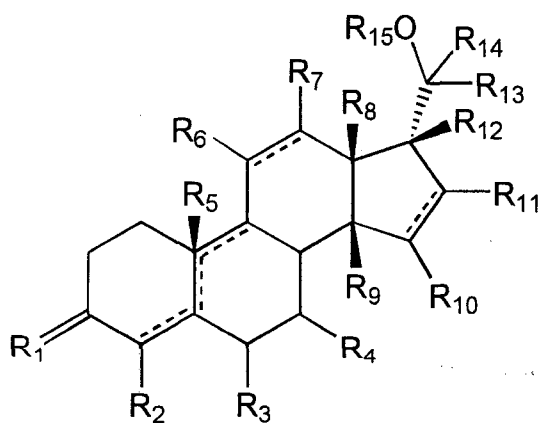
$R_8$  es metilo;

$R_{13}$  es hidrógeno, o  $C_{1-2}$  (alquilo) con la configuración en el átomo de carbono no. 20 siendo S;

$R_{15}$  es H o acilo ( $C_{1-15}$ );

y en donde un enlace doble está presente entre los átomos de carbono nos. 4 y 5, y opcionalmente también entre los átomos de carbono nos. 9 y 10.

4. Un compuesto que satisface la fórmula estructural:



Fórmula I

CARACTERIZADO porque

$R_1$  es O, (H,H), (H,OR), NOR, con R siendo hidrógeno, alquilo ( $C_{1-6}$ ), acilo ( $C_{1-6}$ );

$R_2$  es hidrógeno, alquilo ( $C_{1-6}$ ), o halógeno;

$R_3$  es hidrógeno, alquilo ( $C_{1-6}$ ), alquenilo ( $C_{2-6}$ ), o alquinilo ( $C_{2-6}$ );

$R_4$  es hidrógeno, halógeno, o ciano; o  $R_4$  es alquilo ( $C_{1-6}$ ), alquenilo ( $C_{2-6}$ ) o alquinilo ( $C_{2-6}$ ), cada uno opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi ( $C_{1-4}$ ), oxo, halógeno, o ciano;

$R_5$  es hidrógeno, o alquilo ( $C_{1-6}$ );

$R_6$  es hidrógeno, alcoxi ( $C_{1-6}$ ), o halógeno; o  $R_6$  es alquilo ( $C_{1-6}$ ), alquenilo ( $C_{2-6}$ ), alquinilo ( $C_{2-6}$ ), un grupo alquilideno ( $C_{1-6}$ ), o un grupo alquenilideno ( $C_{2-6}$ ), cada uno opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi ( $C_{1-4}$ ), oxo, halógeno, o ciano;

$R_7$  es hidrógeno, alquilo o ( $C_{1-6}$ );

$R_8$  es alquilo ( $C_{1-6}$ );

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

R<sub>10</sub> es hidrógeno, alcoxi (C<sub>1-6</sub>), halógeno, o ciano; o R<sub>10</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>) o alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cada uno opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), oxo, halógeno, o ciano; o R<sub>10</sub> junto con R<sub>11</sub> y los átomos de carbono en los cuales se colocan forman un anillo de ciclopropano;

R<sub>11</sub> es hidrógeno, alcoxi (C<sub>1-6</sub>), halógeno, o ciano; o R<sub>11</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>) o alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cada uno opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), oxo, halógeno, o ciano; o R<sub>11</sub> junto con R<sub>10</sub> y los átomos de carbono en los cuales se colocan forman un anillo de ciclopropano;

R<sub>12</sub> es hidrógeno, hidroxí, halógeno, o ciano; o R<sub>12</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>), alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cada uno opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), oxo, halógeno, o ciano;

R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son independientemente hidrógeno, ciano, o fenilo, el último opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), alquilo (C<sub>1-4</sub>) o halógeno; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son independientemente alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), cicloalquenilo (C<sub>5-6</sub>) o alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cada uno opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), fenil, oxo, halógeno, o ciano; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> junto con el átomo de carbono en el cual se colocan forman un anillo de cicloalcano (C<sub>3-6</sub>) o un anillo de cicloalqueno (C<sub>5-6</sub>);

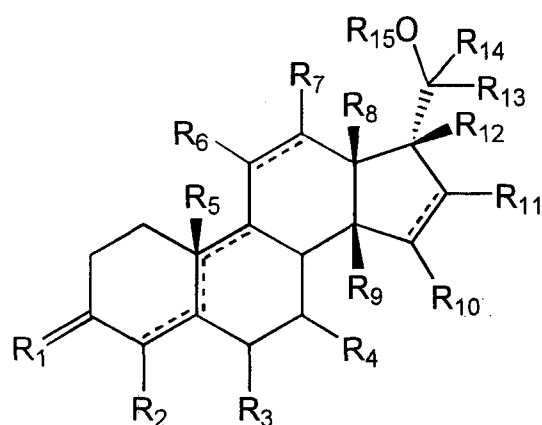
R<sub>15</sub> es hidrógeno, SO<sub>3</sub>H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), acilo (C<sub>1-15</sub>); y

las líneas punteadas indican enlaces opcionales,  
para uso como medicina.

5. El uso de un compuesto de esteroides, o una sal o éster de él farmacéuticamente aceptable, CARACTERIZADO porque posee una mitad de hidroximetilo en el átomo de carbono no. 17, y una configuración 14 $\beta$ , 17 $\alpha$ , para la preparación de un medicamento para tratar la insuficiencia de andrógenos.
6. El uso de un compuesto de esteroides, o una sal o éster de él farmacéuticamente aceptable, CARACTERIZADO porque posee una mitad de hidroximetilo en el átomo de

carbono no. 17, y una configuración  $14\beta, 17\alpha$ , para la preparación de un medicamento para la anticoncepción masculina.

7. Un uso de acuerdo a la Reivindicación 6 o 7, CARACTERIZADO porque el esteroide (14 $\beta$ , 17 $\alpha$ )-17-(hidroximetilo) satisface la fórmula estructural:



Fórmula I

en donde

R<sub>1</sub> es O, (H,H), (H,OR), NOR, con R siendo hidrógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), acilo (C<sub>1-6</sub>);

R<sub>2</sub> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), o halógeno;

R<sub>3</sub> es hidrógeno, alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>), o alquinilo (C<sub>2-6</sub>);

R<sub>4</sub> es hidrógeno, halógeno, o ciano; o R<sub>4</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>) o alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cada uno opcionalmente substituido por hidroxilo, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), oxo, halógeno, o ciano;

R<sub>5</sub> es hidrógeno, o alquilo (C<sub>1-6</sub>);

R<sub>6</sub> es hidrógeno, alcoxi (C<sub>1-6</sub>), o halógeno; o R<sub>6</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>), alquinilo (C<sub>2-6</sub>), un grupo alquilideno (C<sub>1-6</sub>), o un grupo alquenilideno (C<sub>2-6</sub>), cada uno opcionalmente substituido por hidroxilo, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), oxo, halógeno, o ciano;

R<sub>7</sub> es hidrógeno, o alquilo (C<sub>1-6</sub>);

R<sub>8</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>);

R<sub>9</sub> es hidrógeno, halógeno o ciano; o R<sub>9</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>), o alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cada uno opcionalmente substituido por hidroxilo, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), oxo, halógeno, o ciano;

R<sub>10</sub> es hidrógeno, alcoxi (C<sub>1-6</sub>), halógeno, o ciano; o R<sub>10</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>) o alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cada uno opcionalmente substituido por hidroxilo, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), oxo, halógeno, o ciano; o R<sub>10</sub> junto con R<sub>11</sub> y los átomos de carbono en los cuales se colocan forman un anillo de ciclopropano;

R<sub>11</sub> es hidrógeno, alcoxi (C<sub>1-6</sub>), halógeno, o ciano; o R<sub>11</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>) o alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cada uno opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), oxo, halógeno, o ciano; o R<sub>11</sub> junto con R<sub>10</sub> y los átomos de carbono en los cuales se colocan forman un anillo de ciclopropano;

R<sub>12</sub> es hidrógeno, hidroxí, halógeno, o ciano; o R<sub>12</sub> es alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>), alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cada uno opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), oxo, halógeno, o ciano;

R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son independientemente hidrógeno, ciano, o fenilo, el último opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), alquilo (C<sub>1-4</sub>) o halógeno; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> son independientemente alquilo (C<sub>1-6</sub>), alquenilo (C<sub>2-6</sub>), cicloalquilo (C<sub>3-6</sub>), cicloalquenilo (C<sub>5-6</sub>) o alquinilo (C<sub>2-6</sub>), cada uno opcionalmente substituido por hidroxí, alcoxi (C<sub>1-4</sub>), fenilo, oxo, halógeno, o ciano; o R<sub>13</sub> y R<sub>14</sub> junto con el átomo de carbono en el cual se colocan forman un anillo de cicloalcano (C<sub>3-6</sub>) o un anillo de cicloalqueno (C<sub>5-6</sub>);

R<sub>15</sub> es hidrógeno, SO<sub>3</sub>H, alquilo (C<sub>1-6</sub>), acilo (C<sub>1-15</sub>); y

las líneas punteadas indican enlaces opcionales.

8. Una formulación farmacéutica, CARACTERIZADO porque comprende un compuesto como se definió en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, y un portador farmacéuticamente aceptable.
9. Un equipo para la anticoncepción masculina, que comprende medios para la administración de un progestágeno y medios para la administración de un andrógeno, CARACTERIZADO porque el último medio es una formulación farmacéutica de acuerdo a la Reivindicación 9.

**RESUMEN**

La invención descrita se relaciona con el inesperado descubrimiento de esteroides para uso como andrógenos que se caracterizan por una configuración opuesta a la de los esteroides naturales, a saber  $14\alpha, 17\beta$ . Estos esteroides según la invención son esteroides ( $14\beta, 17\alpha$ )-17-(hidroximetilo), y se encuentra que poseen una actividad androgénica común. Se pueden usar para la preparación de agente para la anticoncepción masculina, así como también para la preparación de un medicamento para el tratamiento de insuficiencia de andrógenos.

0197301 CO

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND  
POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned / Yo (nosotros), abajo firmado (s)  
AKZO NOBEL N.V.

of / domiciliado (s) en Velperweg 76, 6824  
BM Arnhem, THE NETHERLANDS

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y GERMAN CAVELIER, tpa. 832, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

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

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

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

Given and signed this / Dado y firmado hoy 6 AUG 1998

F.G.M. Hermans

in/en Director Patents Pharma

Signature

AKZO NOBEL N.V.

COMO NOTARIO SEY... DEL CIRCULO DE SANTAFE  
DE BOGOTÁ... HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA  
COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE  
TENIDO A VISTA  
E.H. Reerink  
Deputy 02 FEB 2000  
Legal Affairs  
JUAN MANUEL BOTERO M.  
NOTARIO

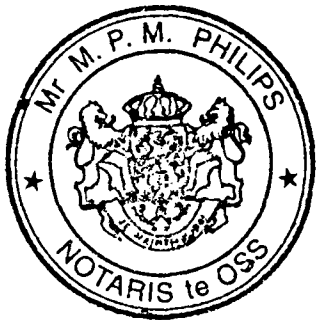
## LEGALIZACION

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

## LEGALIZATION

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

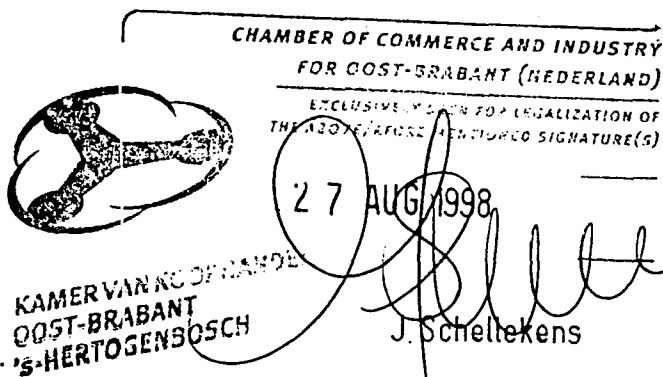
Seen for legalization of the signatures of Mr. F.G.M. Hermans and Mr. E.H. Reerink by me, Mr. Martinus Petrus Maria Philips, notary public at Oss, the Netherlands, on this 26th day of August 1998.



TRADUCCION No.: 18.11/98

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

15499



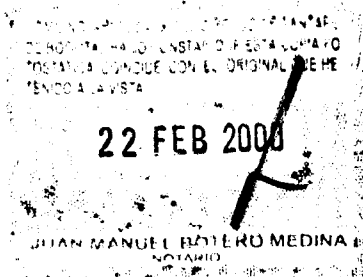
Gezien voor legalisatie van de handtekening van dhr/mw ..... Schellekens.....

's-Gravenhage, 09 SEP 1998



De Minister van  
Buitenlandse Zaken  
voor deze,

Leges f 20,- H.H. van POORTEN



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



For certificate, on which grants exercise the right, please refer to (1), (2)

COMPROBANTE DE PAGAMENTO

21

NO SE ASUME  
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

98 NOV 19 AM 11:56

JEFE DE LEGALIZACIONES  
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES  
EXTERIORES

300803

CUYA FIRMA APARECE EN EL  
DOCUMENTO DESEMPENA  
LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE  
DE BOGOTA HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FO-  
TOSTATICA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME  
TENGO A LA VISTA

22 FEB 2000

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA  
NOTARIO



# CONSULADO DE COLOMBIA

COLD 11214-801-001-3

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

## CERTIFICA:

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

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

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

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

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

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

Certificación No. 206

  
**JOSE IGNACIO VILLEGAS CORTES**  
**CONSUL DE COLOMBIA**  
**LA HAYA**

**TRADUCCION No. 18.11.98**  
**MARIA ELVIRA MARTELO**  
Traductora e Interprete Oficial  
Inglés - Español - Inglés  
Res. No. 2879 Min. Justicia

**22 FEB 2000**

**JUAN MANUEL BOTERO M. JUNA**

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

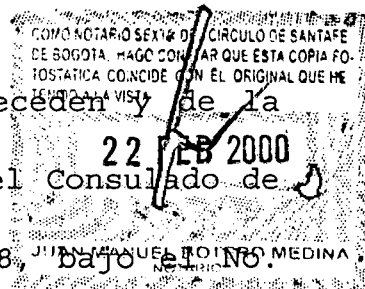
(A continuación se traducen los sellos y legalizaciones de un documento escrito en inglés y español, por el cual AKZO NOBEL N.V. otorga poder a EMILIO FERRERO, GONZALO PERDOMO, LUZ CLEMENCIA DE PAEZ Y GERMAN CAVELIER). Dado y firmado el 6 de agosto de 1998. (Firma ilegible) F.G.M. Hermans, Director de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

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

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

(Sello en holandés).

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



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

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

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

COLO 11214-801-001-3

Id. 6

Nov. 20/98

*Maria E. Martelo*  
**TRADUCCION No. 18.11198**  
**MARIA ELVIRA MARTELO**  
 Traductora e Interprete Oficial  
 Inglés - Español - Inglés  
 Res. No. 2879 Min. Justicia

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) ANTERIOR(ES) FIRMA(S) PUESTA(S) POR *[Signature]* IDENTIFICADOS CON C.C. No.(s)                      ES(SON) AUTENTICA(S) 23 NOV. 1998 SANTAFE DE BOGOTA.

*[Circular Stamp: REPUBLICA DE COLOMBIA, Notario Sexto, SANTAFE DE BOGOTA]*

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES  
 198457  
*Maria Martelo*  
 CUYA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPENA LAS FUNCIONES INDICADAS

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE ESTA COPIA FOTOSTATICAMENTE COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE ME TENIA A VISTA 23 NOV. 1998 SANTAFE DE BOGOTA.

*[Circular Stamp: REPUBLICA DE COLOMBIA, Notario Sexto, SANTAFE DE BOGOTA]*

RESPONSABILIDAD DEL TEXTO  
 NO SE SUJETA A LA VERIFICACION DE LA FIRMAS  
 06 NOV 1998

Nota:

los folios

24 - Hoja de acción propositiva

15 " " temáticas,

fueron retirados para acciones

Junio 1, 2000

Nota:

El folio 76 Extracto para publicación, fue retractor  
para publicar.

Marzo 01/02.



FORMATO DE DIGITALIZACION  
RELACION DE ANEXOS



Royal  
Technologies S.A.  
Enterprise Content Management & BPM

74

| Expediente No |                            | 00016933       | No de Folio |
|---------------|----------------------------|----------------|-------------|
| Item          |                            | No de unidades |             |
| 1             | CD                         |                |             |
| 2             | DVD                        |                |             |
| 3             | REVISTA                    |                |             |
| 4             | LIBRO                      |                |             |
| 5             | PERIODICO                  |                |             |
| 6             | DISQUETES                  |                |             |
| 7             | SOBRE DE MANILA            | 1              | ✓           |
| 8             | SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA  |                |             |
| 9             | SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO |                |             |
| 10            | OTROS:                     |                |             |

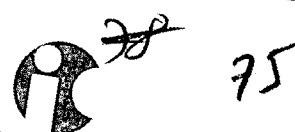
Observaciones: sobre contiene dirte pencil

77

ARTE FINAL  
AKZO NOVEL N.V.

Nota:  
El Arte final 12x12 cm, fue retirado  
por publicar

Horzo 01/02



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00016933 00000000 Folios: 78  
Fecha (AMD): 2000-03-08 17:01:07  
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC  
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 00 6,820  
FECHA : ENERO 20 DE 2000

RECIBO DE PAGOS

DEPOSITANTE

TIPO PAGO

BANCO

CUENTA

Nº. PAGO

FECHA PAGO

VT. PAGO

PAPELIER ABOGADOS

CONSIGNACION

BANCO POPULAR

000 00024 2

000473

28/01/2000

27,497,500.00

RECIBO DE PAGOS

CAJ. DEPOSITOS

CONCEPTO

TOTAL CONCEPTO

1. SOLICITUDES

TOMATES DE SOL. DE PATENTE DE IN  
TOTAL :

600,000.00

600,000.00

CON. DEPOSITOS COMO MIL PESOS



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N°.

001 11214-801-002 8

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10  
Conmutador: 334 12 21  
Fax: 281 31 25  
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia





REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION [ ]

MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Nombre e identificación del Solicitante [ ]
- Nombre e identificación del Inventor [ ]
- Título o nombre de la Invención [ ]
- Descripción [ ]
- Reivindicaciones [63]
- Resumen [64]
- Comprobante de Pago [ ]

COMPLETA [ ]

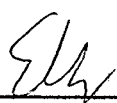
INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ]

INCOMPLETA [ ]

  
Firma Responsable

Fecha: \_\_\_\_\_

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**  
**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

**EXPEDIENTE 00-016933**

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI ☒ NO ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000 ).
- SI ☒ NO ☐ **EXTEMPORANEAMENTE** ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
- SI ☐ NO ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI ☐ NO ☒ **NO APLICABLE** ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

**OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS:** En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
- SI ☐ NO ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 9 de marzo del 2000.

**EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002**

## DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

430

200006-01

## PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO  
EXPEDIENTE  
IPC

795

00 016.933

A64 K 31/705 // 31/56

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).  
 SI ☐ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).  
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,

junio 1, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES

202007

*1430*<sup>20</sup>  
*2000-06-15*

**EXPEDIENTE 00-016933**

**AUTO 0663**

**LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**DISPONE**

**ARTICULO PRIMERO:** Reconocer personería al doctor Emilio Ferrero, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

**ARTICULO SEGUNDO:** Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

**ARTICULO TERCERO:** Notificar por estado el presente auto, advirtiéndolo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

**NOTIFIQUESE Y CUMPLASE**

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 13 JUN 2000

**LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,**

  
**ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL**

**NOTIFICADO POR ESTADO**

Santafé de Bogotá D.C., *15 JUN 2000* notificado por anotación en estado de esta misma fecha.



**VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO**

**SOLICITO PRORROGA TERMINO SI\_\_\_ NO\_\_\_**

**VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA**

84  
81

Folio 82

**DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

|                  |                        |
|------------------|------------------------|
| CONCEPTO TECNICO | 795                    |
| EXPEDIENTE       | 00 016.933             |
| IPC              | A 61 K 31/705 // 31/56 |

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. La reivindicación 2 debe depender de la reivindicación 1 para que sea evidente que se mantiene el principio de la unidad de invención. De la misma manera para la reivindicación 4.
2. La reivindicación 9 no mantiene el principio de la unidad de invención porque reivindica un equipo cuyas características pertenecen a un campo de la técnica diferente del de los compuestos objeto de la solicitud. Hacer la corrección necesaria.

|                                          |                                    |                                           |
|------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------|
| EXAMINADOR TECNICO<br>DE PATENTES 202007 | JEFE DIVISIÓN<br>NUEVAS CREACIONES | Santa Fe de Bogotá, D.C.<br>Junio 1, 2000 |
|------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------|