



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 357 698**

51 Int. Cl.:
C07J 53/00 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 5/42 (2006.01)
A61P 5/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07765033 .1**
96 Fecha de presentación : **29.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2038294**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.03.2009**

54 Título: **18-metil-19-nor-androst-4-en-17,17-espiroéteres (18-metil-19-nor-20-espirox-4-en-3-onas), así como preparaciones farmacéuticas que los contienen.**

30 Prioridad: **29.06.2006 DE 10 2006 030 416**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
28.04.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
28.04.2011

73 Titular/es: **BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT
Müllerstrasse 170-178
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es: **Bohlmann, Rolf;
Kuhnke, Joachim;
Hübner, Jan;
Gallus, Norbert;
Menges, Frederik;
Borden, Steffen;
Muhn, Hans-Peter y
Prelle, Katja**

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

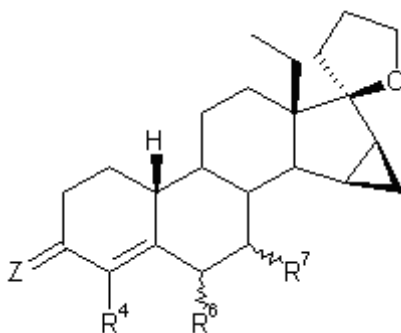
ES 2 357 698 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

18-metil-19-nor-androst-4-en-17,17-espiroéteres (18-metil-19-nor-20-espirox-4-en-3-onas), así como preparaciones farmacéuticas que los contienen.

La presente invención se refiere a 18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-onas [que equivalen a [(17S)-espiro[18a-homo-15 α ,16 α -dihidro-3'H-iclopropa[15,16] estr-4-en-17,2'-perhidrofuran]-3-onas] de la fórmula general I



Fórmula I

en donde

Z es un átomo de oxígeno, dos átomos de hidrógeno, una agrupación =NOR o =NNHSO₂R, siendo R un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4, o bien, 3 a 4 átomos de carbono,

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilo, y

R⁶ y/o R⁷ pueden estar en posición α o β y R⁶ y R⁷ son, de modo independiente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4, o bien, 3 a 4 átomos de carbono o un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada con 2 a 4, o bien, 3 a 4 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo saturado con 3 a 5 átomos de carbono o son juntos un grupo metileno o un enlace doble.

Z representa preferentemente un átomo de oxígeno.

En el caso de que Z represente una agrupación =NOR o =NNHSO₂R, R es preferentemente un átomo de hidrógeno.

Para un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4, o bien, 3 a 4 átomos de carbono se tiene en cuenta un grupo metilo, etilo, n-propilo o n-butilo, o bien, un grupo iso-propilo, iso- o ter-butilo.

En el caso de que R⁶ y/o R⁷ sean un grupo cicloalquilo saturado, se tienen en cuenta aquí un grupo ciclopropilo, ciclobutilo o ciclopentilo.

R⁴ es preferentemente un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un átomo de cloro.

Como átomo de halógeno R⁴ se tienen en cuenta un átomo de flúor, de cloro, de bromo o de yodo; se prefiere el cloro.

En el caso de que R⁶ y/o R⁷ sean un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4, o bien, 3 a 4 átomos de carbono, se tienen en cuenta aquí un grupo metilo, etilo, n-propilo o n-butilo, o bien un grupo iso-propilo, iso- o ter-butilo.

R⁶ y R⁷ representan preferentemente un átomo de hidrógeno y un grupo metilo, etilo o propilo o juntos representan un grupo metileno o un enlace doble.

En el caso de un radical alqueno R⁶ y/o R⁷, éste es en especial un radical etenilo.

Un representante preferido de un grupo cicloalquilo saturado R⁶ y/o R⁷ con 3 a 5 átomos de carbono es el radical ciclopropilo.

Según la invención, se prefieren en especial los compuestos mencionados a continuación:

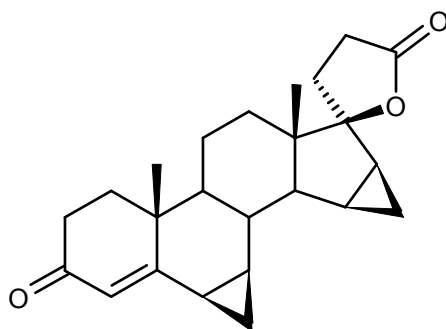
18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4,6-dien-3-ona

18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona

- 18-metil-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 18-metil-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 18-metil-15 β ,16 β -metilen-7 α -propil-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 18-metil-15 β ,16 β -metilen-7 β -propil-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 5 7 α ,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 7 β ,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 7 α -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 7 β -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 7 α -etenil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 10 7 β -etenil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 7 α -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 7 β -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 4,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 4-cloro-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 15 4,18-dimetil-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 4,18-dimetil-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 4-cloro-18-metil-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 4-cloro-18-metil-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona.

20 El documento de patente europea EP-150.157 describe unos correspondientes compuestos, que tienen un grupo de lactona.

La drospirenona (6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carb lactona) es un nuevo gestágeno que, a modo de ejemplo, está contenido en el anticonceptivo oral YASMIN[®] y en la preparación ANGELIQ[®] para el tratamiento de trastornos posmenopáusicos (ambos de SCHERING AG). Debido a su afinidad comparativamente escasa con el receptor de gestágenos y su dosis inhibidora de la ovulación comparativamente alta,



25 **Drospirenona**

La drospirenona está contenida en YASMIN[®] en la dosis diaria relativamente alta de 3 mg.

30 La drospirenona se caracteriza porque, además de la acción gestágena, dispone de una acción antagonista de aldosterona (antimineralocorticoide) así como antiandrógena. Estas dos propiedades hacen que la drospirenona se asemeje mucho en su perfil farmacológico al gestágeno natural progesterona, pero que, contrariamente a la drospirenona, no esté suficientemente biodisponible por vía oral.

Por ello, es objeto de la presente invención poner a disposición compuestos que dispongan de un perfil menos disociado que la drospirenona en cuanto a su unión con el receptor de la progesterona y de los mineralocorticoides, con preferencia también de una unión con el receptor de la progesterona más fuerte que la de la drospirenona.

35 Con preferencia, los nuevos compuestos deben ser, en cuanto a su acción gestágena, más potentes que la drospirenona, pero menos potentes que la drospirenona en cuanto a su acción antimineralocorticoide, o comparable con

ella.

5 El problema planteado este objeto se soluciona por medio de la puesta a disposición de las 18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-onas de la fórmula general I aquí descritas. Los nuevos compuestos se caracterizan, en el ensayo de unión con el receptor de progesterona usando un citosol de un material homogeneizado de útero de conejo y de ³H-progesterona como sustancia de referencia, por una afinidad comparable o más alta para el receptor de progesterona que la drospirenona y por una afinidad más pequeña para el receptor de mineralocorticoides procedente de un material homogeneizado de riñón de rata, que la drospirenona (véase la Tabla 1).

Tabla 1:

Ejemplo	PR [KF]	MR [KF]	PR [RBA]	MR [RBA]
DRSP	2,5	0,3	40	333
2	2,34	0,4	43	250
6	1,13	0,6	88	167
7	1,08	0,5	93	200
9	4,295	42	23	2
12	2,355	0,7	42	143
14	3,245	7,6	31	13
17	3,45	7,8	29	13
18	3,01	88	33	1

10 PR [KF]: ³H-progesterona = 1; MR [KF]: ³H-aldosterona = 1;

PR [RBA]: ³H-progesterona = 100; MR [RBA]: ³H-aldosterona = 100.

Los compuestos según la invención se caracterizan, sorprendentemente, por una fuerte acción gestágena y son muy eficaces en el ensayo de conservación de la preñez en una rata después de una aplicación por vía subcutánea.

Realización del ensayo de conservación de la preñez en una rata:

15 En ratas preñadas, la eliminación del cuerpo lúteo o la castración induce un aborto. Mediante el suministro exógeno de progestinas (gestágenos) en combinación con una dosis apropiada de un estrógeno, se consigue conservar la preñez. El ensayo de conservación de la preñez en ratas ovariectomizadas sirve para determinar la actividad gestágena periférica de un compuesto.

20 Las ratas se aparean durante el proestro por la noche. El apareamiento se controla a la mañana del día siguiente por medio de la inspección de un frotis vaginal. En este caso, la presencia de espermatozoides se evalúa como día 1 de una preñez incipiente. En el día 8 de la preñez, se ovariectomizan los animales mediante anestesia con éter. El tratamiento con el compuesto de ensayo y un estrógeno exógeno (estrone, 5 μ g/kg/día) se realiza desde el día 8 hasta el día 15 o el día 21 de la preñez, una vez por día, por vía subcutánea. La primera aplicación en el día 8 se realiza 2 horas antes de la castración. Los animales de control (testigos) intactos reciben exclusivamente vehículo.

25 Evaluación:

30 Al final del ensayo (el día 15 o el día 21), se sacrifican los animales bajo una atmósfera de CO₂, y se recuentan los fetos vivos (fetos con corazón palpitante) y los sitios de implantación (resorciones tempranas y fetos muertos, inclusive una autólisis y placentas atróficas) en ambos trompas uterinas. En el día 22 también se pueden investigar los fetos en cuanto a malformaciones. En los úteros sin fetos o sin sitios de implantación, se calcula la cantidad de lugares de anidación por coloración con una solución al 10% de sulfuro de amonio. El índice de conservación de la preñez se calcula como cociente entre el número de fetos vivos y el número total de lugares de anidación (tanto fetos resorbidos y muertos, como también lugares de anidación).

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención disponen de una eficacia gestágena muy potente junto con una unión más débil al receptor de andrógenos (disociación).

35 También se halló que los compuestos según la invención exhiben una acción natriurética

(antimineralocorticoide) que retiene el potasio, en ratas adrenalectomizadas.

Debido a su eficacia gestágena, los nuevos compuestos de la fórmula general I se pueden usar solos o en combinación con un estrógeno en preparaciones farmacéuticas para la anticoncepción.

5 A causa de su favorable perfil de acción, los compuestos según la invención son especialmente bien apropiados para el tratamiento de trastornos premenstruales, tales como cefaleas, estados de ánimo depresivos, retención de agua y mastodinia.

La dosificación de los compuestos según la invención en preparaciones anticonceptivas debe ser de 0,01 a 5 mg, con preferencia de 0,01 a 2 mg por día.

La dosis diaria en caso del tratamiento de trastornos premenstruales es de aproximadamente 0,1 a 20 mg.

10 Los componentes principios activos gestágenos y estrógenos se aplican por vía oral en preparaciones anticonceptivas, preferentemente juntos. La dosis diaria se administra preferentemente una vez.

Como estrógenos se tienen en cuenta estrógenos sintéticos, preferentemente etinilestradiol, pero también mestranol.

El estrógeno se administra en una cantidad diaria, que equivale a 0,01 hasta 0,04 mg de etinilestradiol.

15 Los nuevos compuestos de la fórmula general I también se pueden emplear en preparaciones farmacéuticas para el tratamiento de trastornos pre-, peri- y posmenopáusicos, así como en preparaciones para la terapia de sustitución hormonal (HRT).

20 Como estrógenos en preparaciones de este tipo, se pasan a usar, en primer lugar, estrógenos naturales, sobre todo el estradiol o sus ésteres, por ejemplo valerato de estradiol o también estrógenos conjugados equinos (CEE = acrónimo de *Conjugated Equine Estrogens*), tal como están contenidos, a modo de ejemplo, en la preparación PREMARIN®.

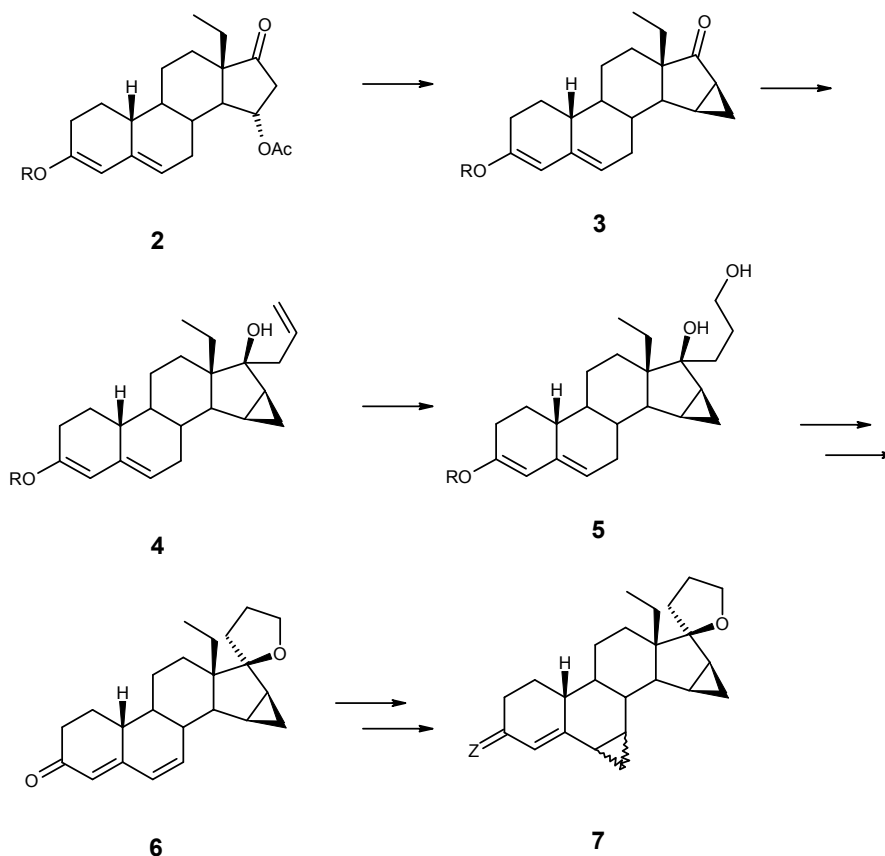
25 La formulación de las preparaciones farmacéuticas a base de los nuevos compuestos se realiza de una manera en sí conocida, elaborando el principio activo, eventualmente en combinación con un estrógeno, con las sustancias de soporte y diluyentes usuales en la galénica, eventualmente agentes correctores del sabor, etc., y llevándolo a la forma de aplicación deseada.

Para la aplicación preferida por vía oral, se tienen en cuenta en especial comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, suspensiones o soluciones.

30 Para la aplicación preferida por vía parenteral, son apropiadas en especial unas soluciones oleosas tales como, por ejemplo, soluciones en aceite de sésamo, aceite de ricino y aceite de semillas de algodón. Para aumentar la solubilidad, se pueden añadir agentes solubilizantes tales como, por ejemplo, benzoato de bencilo o alcohol bencílico.

También es posible incorporar las sustancias según la invención en un sistema transdérmico y aplicarlas de esta manera por vía transdérmica.

35 Los nuevos compuestos de la fórmula general I se preparan de acuerdo con la invención tal como se describe a continuación. La vía de síntesis para las novedosas 19-nor-20-espiroxenonas de acuerdo con el esquema 1 parte, por ejemplo, del éter dienólico 2 (Hofmeister y colaboradores *Arzneim.-Forsch.* 36(1), 781, 1986).



El compuesto **3** (R = metilo) se prepara entonces por metenilación del 15-acetato **2** de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo con metiluro de dimetilsulfoxonio e hidróxido de sodio (véanse, por ejemplo, los documentos DE-A 11 83 500, DE-A 29 22 500, EP-A 0 019 690, US-A 4,291, 029; E. J. Corey y M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 867 (1962)).

Seguidamente se alila en posición 17, por ejemplo, con bromuro de alilmagnesio en éter dietílico para dar un compuesto **4**. Por hidroboración, por ejemplo con 9-borabicio[3.3.1]nonano y tratamiento por oxidación, por ejemplo con peróxido de hidrógeno, se obtiene el alcohol primario **5**.

La introducción de un enlace doble Δ^6 se realiza pasando por bromación del éter 3,5-dienólico **5**, así como por ulterior separación del bromuro de hidrógeno (véase, por ejemplo, J. Fried, J. A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, van Nostrand Reinhold Company **1972**, páginas 265-374).

La bromación del éter dienólico se puede llevar a cabo, por ejemplo análogamente a la prescripción de J. A. Zderic, Humberto Carpio, A. Bowers y Carl Djerassi en *Steroids* **1**, 233 (1963). La separación del bromuro de hidrógeno se consigue por calentamiento del compuesto de 6-bromo con unos reactivos de carácter básico tales como, por ejemplo, LiBr o Li_2CO_3 , en disolventes apróticos tales como dimetilformamida a unas temperaturas de 50-120 °C o sino calentando los compuestos de 6-bromo en el seno de un disolvente tales como colidina o lutidina para dar el compuesto **6**.

El compuesto **6** se convierte luego por metenilación del enlace doble Δ^6 de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo con metiluro de dimetilsulfoxonio (véanse, por ejemplo, los documentos DE-A 11 83 500, DE-A 29 22 500, EP-A 0 019 690, US-A 4.291.029; E. J. Corey y M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 867 (1962)) en un compuesto **7**, obteniéndose una mezcla de los isómeros α y β (compuestos 3a/3b), que se puede separar, por ejemplo por cromatografía, en los isómeros individuales.

La introducción de un sustituyente R^4 se puede realizar, por ejemplo, partiendo de un compuesto de la fórmula **6** por epoxidación del enlace doble Δ^4 con peróxido de hidrógeno en condiciones alcalinas y por reacción de los epóxidos resultantes en el seno un disolvente apropiado con ácidos de la fórmula general H-R^4 , en donde -R^4 puede ser un átomo de halógeno o un pseudohalógeno, o haciendo reaccionar con cantidades catalíticas de un ácido inorgánico (mineral) y eventualmente haciendo reaccionar los compuestos de 4-bromo obtenidos de la fórmula general I (en donde $\text{R}^4 = \text{bromo}$) con el éster metílico del ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético en el seno de dimetilformamida en presencia de yoduro de cobre(I).

La introducción de un grupo 6-metileno se puede llevar a cabo, por ejemplo, partiendo de un derivado de 3-

amino-3,5-dieno por reacción con formalina en una solución alcohólica con lo que se forma un grupo 6 α -hidroximetilo y por posterior separación de agua en condiciones ácidas, por ejemplo con ácido clorhídrico en el seno de dioxano/agua. La separación del agua también se puede efectuar, sin embargo, intercambiando en primer lugar el grupo hidroxilo por un mejor grupo lábil y luego eliminando éste. Como grupos lábiles son apropiados, por ejemplo, el mesilato, el tosilato o el benzoato (véanse los documentos DE-A 34 02 3291, EP-A 0 150 157, US-A 4.584.288; K. Nickisch et al., *J. Med. Chem.* 34, 2464 (1991)).

Otra posibilidad para la preparación de los compuestos de 6-metileno consiste en la reacción directa de las 3-cetonas insaturadas en 4(5) con acetales del formaldehído en presencia de acetato de sodio, por ejemplo con oxocloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo en el seno de disolventes apropiados tales como cloroformo (véase, por ejemplo, K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent y R. Wiechert, *Synthesis* 34 (1982)).

Los compuestos de 6-metileno se pueden utilizar para la obtención de compuestos de la fórmula general I, en los que R⁶ es igual a metilo y R⁶ y R⁷ forman juntos un enlace adicional.

Para ello se puede usar, por ejemplo, un procedimiento descrito por D. Burn y colaboradores en *Tetrahedron* 21, 1619 (1965), en el que se logra una isomerización del enlace doble por calentamiento de los compuestos de 6-metileno en el seno de etanol con un catalizador de paladio sobre carbón al 5%, que se había tratado previamente o bien con hidrógeno o por calentamiento con una pequeña cantidad de ciclohexeno. La isomerización también se puede realizar con un catalizador no tratado previamente, cuando a la mezcla de reacción se le añade una pequeña cantidad de ciclohexeno. La aparición de pequeñas proporciones de productos hidrogenados puede evitarse por medio de la adición de un exceso de acetato de sodio.

La obtención de derivados de 6-metil-4,6-dien-3-ona también se puede realizar, sin embargo, de una manera directa (véase K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent y R. Wiechert, *Lieb. Ann.* 712 (1983)).

Los compuestos, en los que R⁶ representa una función α -metilo, se pueden obtener a partir de los compuestos de 6-metileno por hidrogenación en condiciones apropiadas. Los mejores resultados (la hidrogenación selectiva de la función exo-metileno) se logran por hidrogenación con transferencia (E. A. Brande, R. P. Linstead y P. W. D. Mitchell, *J. Chem. Soc.* 3578 (1954)). Si se calientan los derivados de 6-metileno en un disolvente apropiado, tal como, por ejemplo, etanol, en presencia de un donante de hidruro, tal como, por ejemplo, ciclohexeno, se llega con muy buenos rendimientos a unos derivados de 6 α -metilo. Unas pequeñas cantidades del compuesto de 6 β -metilo se pueden isomerizar en condiciones ácidas (véase, por ejemplo, D. Burn, D. N. Kirk y V. Petrow, *Tetrahedron* 1619 (1965)).

También es posible la obtención deliberada de compuestos de 6 β -alquilo. Para ello se hacen reaccionar las 3-cetonas insaturadas en 4(5), por ejemplo con etilenglicol, ortoformiato de trimetilo en diclorometano en presencia de cantidades catalíticas de un ácido (por ejemplo, ácido p-toluenosulfónico) para dar los correspondientes 3-cetales. Durante esta cetalización, se isomeriza el enlace doble en la posición 5(6). Una epoxidación selectiva de este enlace doble 5(6) se consigue por ejemplo, por utilización de perácidos orgánicos, por ejemplo ácido m-cloroperbenzoico, en el seno de disolventes apropiados, tales como diclorometano. De modo alternativo a esto, la epoxidación también se puede llevar a cabo con peróxido de hidrógeno en presencia de, p.ej., hexacloroacetona o 3-nitrotrifluoroacetofenona. Los 5 α ,6 α -epóxidos formados se pueden abrir luego axialmente con utilización de unos correspondientes halogenuros de alquil magnesio o compuestos de alquil-litio. Se llega así a compuestos de 5 α -hidroxí-6 β -alquilo; la separación del grupo protector 3-ceto se puede efectuar con obtención de la función 5 α -hidroxí por tratamiento en condiciones ácidas moderadas (ácido acético o ácido clorhídrico 4 N a 0 °C). La eliminación en condiciones básicas de la función 5 α -hidroxí, por ejemplo con sosa cáustica acuosa diluida proporciona los compuestos de 3-ceto-4-eno con un grupo 6-alquilo situado en posición β . De modo alternativo a esto, la separación del cetal en condiciones más drásticas (con ácido clorhídrico acuoso u otro ácido fuerte) proporciona los correspondientes compuestos de 6 α -alquilo.

Los compuestos sustituidos en la posición 7 con un grupo alquilo, alquenilo o cicloalquilo se pueden obtener tal como se describe en los ejemplos o análogamente a estas prescripciones, con utilización de reactivos análogos a los allí descritos.

Los compuestos de la fórmula general I obtenidos, en los que Z representa un átomo de oxígeno, se pueden convertir, si se desea, por reacción con hidrocloreuro de hidroxilamina en presencia de una amina terciaria, a unas temperaturas comprendidas entre -20 y +40 °C, en sus correspondientes oximas (fórmula general I con Z en el significado de =NOH, pudiendo el grupo hidroxí estar en posición sin o anti). Unas bases terciarias apropiadas son, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU), siendo preferida la piridina. Esto se realiza de forma análoga a la que se describe en el documento WO 98/24801 para la preparación de unos correspondientes derivados de 3-oxiimino de la drospirenona.

La eliminación del grupo 3-oxo para la preparación de un producto final de la fórmula general I con Z en el significado de dos átomos de hidrógeno, se puede llevar a cabo, por ejemplo, de acuerdo con la prescripción indicada en el documento DE-A 28 05 490 por separación en condiciones reductoras de un tiocetal del compuesto 3-ceto.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar con mayor detalle la invención:

Ejemplo 1

18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-20-espiroxa-4,6-dien-3-ona**a)3-metoxi-18-metil-15β,16β-metilen-estra-3,5-dien-17-ona**

5 Una suspensión de 92,0 g de 15α-acetoxi-3-metoxi-18-metil-estra-3,5-dien-17-ona (Hofmeister y colaboradores *Arzneim.-Forsch.* 36(1), 781, 1986) en 500 ml de dimetilsulfóxido se añadió a una suspensión de 254 g de yoduro de trimetilsulfoxonio en 1165 ml de dimetilsulfóxido, que previamente se había agitado durante 2 horas con 43,5 g de hidróxido de sodio a la temperatura ambiente bajo argón. Éste se agitó durante otras 1,5 horas a la temperatura ambiente. A continuación se introdujo con agitación en 15 l de agua helada/cloruro de sodio, se separó el precipitado por filtración, se lavó con agua, se secó en vacío a 60 °C. Se obtuvieron 94,5 g de 3-metoxi-18-metil-15β,16β-metilen-estra-3,5-dien-17-ona como un producto crudo. 134–135 °C, $[\alpha]_D -215,2^\circ$ (cloroformo, c = 9,9 mg/ml).

b)3-metoxi-18-metil-15β,16β-metilen-17α-(prop-2-enil)-estra-3,5-dien-17β-ol

1.5 Una solución de 75,8 g de 3-metoxi-18-metil-15β,16β-metilen-estra-3,5-dien-17-ona en 920 ml de diclorometano se mezcló a 0 °C con 574 ml de una solución 1 M de bromuro de alilmagnesio en éter dietílico, y se agitó durante 1 hora bajo argón a 0 °C. A continuación se vertieron gota a gota 290 ml de una solución saturada de cloruro de amonio a 0 °C, se agitó durante 0,5 horas a 0 °C, se vertió en agua, se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua a neutralidad, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío. Se obtuvieron 86,5 g de 3-metoxi-18-metil-15β,16β-metilen-17α-(prop-2-enil)-estra-3,5-dien-17β-ol como un producto crudo. Los cristales del compuesto puro tenían un punto de fusión de 110–112 °C,

2.0 $[\alpha]_D = -80,2^\circ$ (cloroformo, c = 9,94 mg/ml).

c)17α-(3-hidroxiopropanil)-3-metoxi-18-metil-15β,16β-metilen-estra-3,5-dien-17β-ol

2.5 Una solución de 86,5 g de 3-metoxi-18-metil-15β,16β-metilen-17α-(prop-2-enil)-estra-3,5-dien-17β-ol en 1 l de tetrahidrofurano se mezcló a 25 °C con 1,5 l de una solución 0,5 M de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano en tetrahidrofurano, y se agitó durante 4 horas bajo argón a 25 °C, a continuación se añadieron gota a gota lentamente a 0 °C 33,77 g de hidróxido de sodio en 475 ml de agua, se agitó durante 5 minutos a 25 °C, se añadieron lentamente gota a gota 172 ml de peróxido de hidrógeno al 30%, y se agitó durante 18 horas a 25 °C. A continuación se incorporó con agitación en agua helada/cloruro de sodio, se separó por filtración el precipitado, se lavó con agua, se secó en vacío a 60 °C hasta sequedad. Se obtuvieron 91,5 g de 17α-(3-hidroxiopropanil)-3-metoxi-18-metil-15β,16β-metilen-estra-3,5-dien-17α-ol como un producto crudo. Los cristales del compuesto puro tenían un punto de fusión de 152–154 °C, $[\alpha]_D = -155,2^\circ$ (cloroformo, c = 9,76 mg/ml).

d)17β-hidroxi-17α-(3-hidroxiopropanil)-18-metil-15β,16β-metilen-estra-4,6-dien-3-ona

3.5 Una suspensión de 91,5 g de 17α-(3-hidroxiopropanil)-3-metoxi-18-metil-15β,16β-metilen-estra-3,5-dien-17β-ol en 915 ml de 1-metil-2-pirrolidona se mezcló sucesivamente a 0 °C con 91,5 ml de una solución al 10% de acetato de sodio, así como, a esta temperatura, con 35,9 g de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína en porciones, se agitó durante 0,5 horas a 0 °C (en un baño de hielo), se mezcló con 34 g de bromuro de litio así como con 29,9 g de carbonato de litio, y se agitó durante 3,5 horas a una temperatura del baño de 100 °C. A continuación se introdujo con agitación en agua helada / cloruro de sodio, se separó por filtración el precipitado, se lavó con agua, y se agitó en estado húmedo con 250 ml de acetato de etilo. Se obtuvieron 44,1 g de 17β-hidroxi-17α-(3-hidroxiopropanil)-18-metil-15β,16β-metilen-estra-4,6-dien-3-ona en forma de cristales con un punto de fusión de 132–135 °C,

4.0 $[\alpha]_D = -14,0^\circ$ (piridina, c = 4,28 mg/ml).

e)18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-20-espiroxa-4,6-dien-3-ona

4.5 Una solución de 1,07 g de 17β-hidroxi-17α-(3-hidroxiopropanil)-18-metil-15β,16β-metilen-estra-4,6-dien-3-ona en 2,5 ml de piridina se mezcló con 720 mg de cloruro de ácido p-toluenosulfónico y se agitó durante 18 horas a la temperatura ambiente. A continuación se vertió en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se lavaron con ácido clorhídrico 1 M, con agua y con una solución de cloruro de sodio hasta neutralidad, se secaron sobre sulfato de sodio, se concentraron por evaporación en vacío y se cromatografiaron en presencia de gel de sílice con hexano / acetato de etilo. Se obtuvieron 630 mg de 18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-20-espiroxa-4,6-dien-3-ona pura. Después de una cristalización en acetona/hexano, se obtuvieron cristales con un punto de fusión de 134–135 °C,

5.0 $[\alpha]_D = -80,6^\circ$ (cloroformo, c = 10,03 mg/ml).

Ejemplo 2**18-metil-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona**

Una suspensión de 9,41 g de yoduro de trimetilsulfoxonio en 210 ml de dimetilsulfóxido se agitó con 1,71 g de hidruro de sodio (al 60% en aceite) durante 2 horas a la temperatura ambiente bajo argón, se mezcló con 5,7 g de 18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4,6-dien-3-ona (= Ejemplo 1) y se agitó durante 20 horas a la temperatura ambiente. Para la elaboración, se vertió en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con agua y con una solución de cloruro de sodio hasta neutralidad, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró por evaporación en vacío hasta sequedad y se cromatografió en presencia de gel de sílice con diclorometano / acetona. Se obtuvieron como fracción II de la cromatografía 438 mg de 18-metil-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona. Después de una cristalización en acetona, se obtuvieron cristales con un punto de fusión de 228–230 °C, $[\alpha]_D = +40,2^\circ \pm 0,2^\circ$ (cloroformo, c = 11,1 mg/ml).

Ejemplo 3**18-metil-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona**

De acuerdo con el método del Ejemplo 2, se obtuvieron como fracción I de la cromatografía 1,2 g de 18-metil-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona. Después de una cristalización en acetona/hexano se obtuvieron cristales con un punto de fusión de 154–155 °C, $[\alpha]_D = -175,1^\circ$ (cloroformo, c = 9,5 mg/ml).

Ejemplo 4**18-metil-15 β ,16 β -metilen-7 α -propil-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona**

En una solución de 1,0 g de 18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4,6-dien-3-ona (= Ejemplo 1) en 20 ml de tetrahidrofurano se añadieron a la temperatura ambiente 31,2 mg de cloruro de cobre-I y se agitó durante 10 minutos antes de enfriar hasta –15 °C, se mezcló con 200 mg de cloruro de aluminio, se agitó durante 30 minutos a esta temperatura, se mezcló gota a gota con 3,34 ml de una solución de bromuro de propilmagnesio (2 M en tetrahidrofurano), y se agitó durante una hora a –15 °C. Para la elaboración, la mezcla de reacción se mezcló a –15 °C con 3 ml de ácido clorhídrico 2 M, se agitó durante 0,5 horas a la temperatura ambiente, se vertió en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró por evaporación en vacío y se cromatografió en presencia de gel de sílice con hexano / acetato de etilo. Después de una cristalización de la fracción I, se obtuvieron 233 mg de 18-metil-15 β ,16 β -metilen-7 α -propil-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona en forma de cristales con un punto de fusión de 142–143 °C,

$[\alpha]_D = -2,7^\circ$ (cloroformo, c = 9,5 mg/ml).

Ejemplo 5**18-metil-15 β ,16 β -metilen-7 β -propil-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona**

De acuerdo con el método del Ejemplo 4, se obtuvieron después de la cromatografía como fracción II 241 mg de 18-metil-15 β ,16 β -metilen-7 β -propil-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona como un material sólido con un punto de fusión de 87–88 °C, $[\alpha]_D = -10,8^\circ$ (cloroformo, c = 10,0 mg/ml).

Ejemplo 6**7 α ,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona**

De acuerdo con el método del Ejemplo 4, con bromuro de metilmagnesio 3 M en éter en lugar de bromuro de propilmagnesio, se obtuvieron después de la cromatografía como fracción I 483 mg de 7 α ,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona como un material sólido con un punto de fusión de 190–191 °C, $[\alpha]_D = 6,5^\circ$ (cloroformo, c = 10,16 mg/ml).

Ejemplo 7**7 β ,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona**

De acuerdo con el método del Ejemplo 6 se obtuvieron, después de la cromatografía, como fracción II 201 mg de 7 β ,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona como un material sólido con un punto de fusión de 172–173 °C, $[\alpha]_D = -11,2^\circ$ (cloroformo, c = 10,35 mg/ml).

Ejemplo 8**7 α -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona**

De acuerdo con el método del Ejemplo 4, con bromuro de etilmagnesio 3 M en éter en lugar de bromuro de propilmagnesio, se obtuvieron, después de la cromatografía, como fracción I 453 mg de 7 α -etil-18-metil-15 β ,16 β -

metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona como un material sólido con un punto de fusión de 197-198 °C, $[\alpha]_D = -6,7^\circ$ (cloroformo, $c = 10,42$ mg/ml).

Ejemplo 9

7 β -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona

5 De acuerdo con el método del Ejemplo 8, se obtuvieron, después de la cromatografía, como fracción II 113 mg de 7 β -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona como un material sólido con un punto de fusión de 185-187 °C, $[\alpha]_D = -11,7^\circ$ (cloroformo, $c = 9,4$ mg/ml).

Ejemplo 10

7 α -etenil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona

10 De acuerdo con el método del Ejemplo 4, se obtuvieron después de la cromatografía como fracción I 280,6 mg de 7 α -etenil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona como un material sólido con un punto de fusión de 188-190 °C, $[\alpha]_D = -59,8^\circ$ (cloroformo, $c = 9,87$ mg/ml).

Ejemplo 11

7 β -etenil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona

15 De acuerdo con el método del Ejemplo 4, se obtuvieron después de la cromatografía, como fracción II 54,4 mg de 7 β -etenil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona como un material sólido con un punto de fusión de 149-150 °C. $[\alpha]_D = -37,6^\circ$ (cloroformo, $c = 5,11$ mg/ml).

Ejemplo 12

7 α -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona

20 De acuerdo con el método del Ejemplo 4, se obtuvieron, después de la cromatografía, como fracción I 360 mg de 7 α -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona como un material sólido con un punto de fusión de 167-168 °C. $[\alpha]_D = -55,3^\circ$ (cloroformo, $c = 10,14$ mg/ml).

Ejemplo 13

7 β -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona

25 De acuerdo con el método del Ejemplo 4, se obtuvieron, después de la cromatografía, como fracción II 63 mg de 7 β -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona como un material sólido con un punto de fusión de 124-126 °C. $[\alpha]_D = -16,9^\circ$ (cloroformo, $c = 10,18$ mg/ml).

Ejemplo 14

4,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona

30 a)15 α -acetoxi-3,3-etilendioxi-18-metil-19-nor-androst-5-en-17-ona

Una solución de 10 g de 15 α -acetoxi-3-metoxi-18-metil-estra-3,5-dien-17-ona en 140 ml de diclorometano se mezcló con 40 ml de etilenglicol, así como con 27,5 ml de ortoformiato de trimetilo y tras la adición de 670 mg de ácido para-toluenosulfónico se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. A continuación se diluyó con 1,85 ml de piridina mezclada con diclorometano, se lavó con una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, con agua y con una solución de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío. Se obtuvieron 11,1 g de 15 α -acetoxi-3,3-etilendioxi-18-metil-19-nor-androst-5-en-17-ona cruda.

b)3,3-etilendioxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-androst-5-en-17-ona

40 Una suspensión de 28,75 g de yoduro de trimetilsulfoxonio en 210 ml de dimetilsulfóxido se agitó con 4,92 g de hidruro de sodio (al 60% en aceite) durante 2 horas a la temperatura ambiente bajo argón, se mezcló con 11,1 g de 15 α -acetoxi-3,3-etilendioxi-18-metil-19-nor-androst-5-en-17-ona y se agitó durante 20 horas a la temperatura ambiente. Para la elaboración, se vertió en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con agua y con una solución de cloruro de sodio hasta neutralidad, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío hasta sequedad. Se obtuvieron 10,2 g de 3,3-etilendioxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-androst-5-en-17-ona cruda. Después de una cristalización en acetona, se obtuvieron cristales con un punto de fusión de 221,7 °C.

45 c)3,3-etilendioxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(prop-2-enil)-19-nor-androst-5-en-17-ol

Una solución de 10,2 g de 3,3-etilendioxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-androst-5-en-17-ona en 120 ml de diclorometano se mezcló a 0 °C lentamente con 71 ml de una solución 1 M de bromuro de alilmagnesio en éter

5 dietílico y se agitó durante una hora a 0 °C. A continuación se mezcló gota a gota con 40 ml de una solución saturada de cloruro de amonio, se agitó durante 0,5 horas a 0 °C, se vertió en agua, se extrajo con acetato de etilo, se lavó con agua y con una solución de cloruro de sodio hasta neutralidad, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío hasta sequedad. Después de una cromatografía en presencia de gel de sílice con hexano / acetato de etilo, se obtuvieron 7,33 g de 3,3-etilendioxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(prop-2-enil)-19-nor-androst-5-en-17 β -ol puro.

d)3,3-etilendioxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-androst-5-en-17 β -ol

10 Una solución de 80,3 g de 3,3-etilendioxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(prop-2-enil)-19-nor-androst-5-en-17 β -ol en 900 ml de tetrahidrofurano se mezcló a 25 °C con 1,4 l de una solución 0,5 M de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano en tetrahidrofurano, y se agitó durante 4 horas bajo argón a 25 °C, a continuación se añadieron lentamente gota a gota 30,5 g de hidróxido de sodio en 425 ml de agua a 0 °C, se agitó durante 5 minutos a 25 °C, se añadieron lentamente gota a gota 155 ml de peróxido de hidrógeno al 30%, y se agitó durante 18 horas a 25 °C. A continuación se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío a 60 °C hasta sequedad. Se obtuvieron 80,7 g de 3,3-etilendioxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-androst-5-en-17 β -ol en forma de un aceite.

15 **e)3,3-etilendioxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-5-eno**

20 Una solución de 80,7 g de 3,3-etilendioxi-17 α -(3-hidroxiopropil)-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-androst-5-en-17 β -ol en 170 ml de piridina se mezcló con 48 g de cloruro de ácido para-toluenosulfónico y se agitó durante 24 horas a 25 °C. Luego se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio hasta neutralidad, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío a 60 °C hasta sequedad. Se obtuvieron 75,8 g de un producto crudo. Después de una cromatografía en presencia de gel de sílice con hexano / acetato de etilo, se obtuvieron 50,5 g de 3,3-etilendioxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-5-eno puro. Los cristales del compuesto puro tenían un punto de fusión de 58-60 °C, $[\alpha]_D = -9,3^\circ$ (cloroformo, c = 10,59 mg/ml).

f) 18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona

25 Una solución de 50,5 g de 3,3-etilendioxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-5-eno en 500 ml de metanol se mezcló con 50 ml de ácido sulfúrico acuoso (al 8%) y se agitó durante 8,5 horas a 25 °C. A continuación se vertió en una solución de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con agua hasta neutralidad, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío a 50 °C hasta sequedad. Se obtuvieron 46,2 g de un producto crudo. Después de una cromatografía en presencia de gel de sílice con diclorometano / acetona, se obtuvieron 25,8 g de 18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona pura. Los cristales del compuesto puro tenían un punto de fusión de 208-210 °C, $[\alpha]_D = +4,4^\circ$ (cloroformo, c = 10,1 mg/ml).

30 **g)4,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona**

35 A una solución de 508 mg de ter-butolato de potasio en 20 ml de ter-butanol se le añadió a una temperatura del baño de 100 °C una solución de 1 g de 18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona en 20 ml de ter-butanol, así como durante 4 horas una segunda solución de 1,46 ml de yodometano en 50 ml de ter-butanol y se agitó todavía durante otra hora a una temperatura del baño de 100 °C. Luego se concentró por evaporación en vacío hasta un tercio del volumen, se diluyó con acetato de etilo, se lavó dos veces con agua así como tres veces con una solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío hasta sequedad. Se obtuvieron 1,1 g de un producto crudo. Después de una cromatografía en presencia de gel de sílice con hexano / acetato de etilo, se obtuvieron 301,2 mg de 4,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona como un material sólido con un punto de fusión de 155-156 °C. $[\alpha]_D = +1^\circ$ (cloroformo, c = 10,75 mg/ml).

Ejemplo 15

4-cloro-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona

45 A una solución de 1 g de 18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona en 10 ml de piridina se vertieron a una temperatura del baño de 0 °C 0,38 ml de cloruro de sulfurilo y se siguió agitando durante 3 horas más. Luego se vertió en agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con agua hasta neutralidad, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío hasta sequedad. Se obtuvieron 1,2 g de un producto crudo. Después de una cromatografía en presencia de gel de sílice con hexano / acetato de etilo, se obtuvieron 604,8 mg de 4-cloro-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona pura como un material sólido con un punto de fusión de 149-151 °C. $[\alpha]_D = +9,4^\circ$ (cloroformo, c = 11,06 mg/ml).

50 **Ejemplo 16**

4,18-dimetil-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona

De acuerdo con el método del Ejemplo 14, se obtuvieron, a partir de 0,5 g de 18-metil-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona, 220 mg de 4,18-dimetil-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona como un material sólido con un punto de fusión de 190-191 °C. $[\alpha]_D = +103,3^\circ$ (cloroformo, c = 10,22 mg/ml).

Ejemplo 17**4,18-dimetil-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona**

5 De acuerdo con el método del Ejemplo 14, se obtuvieron, a partir de 0,66 g de 18-metil-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona, 186,7 mg de 4,18-dimetil-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona como un material sólido con un punto de fusión de 175–177 °C. $[\alpha]_D = -230,7^\circ$ (cloroformo, c = 10,79 mg/ml).

Ejemplo 18**4-cloro-18-metil-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona**

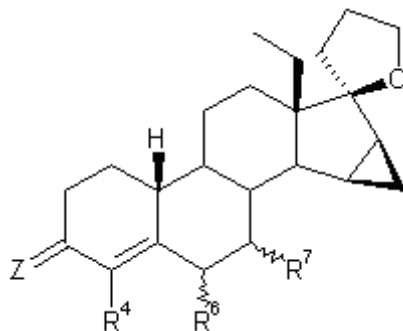
10 De acuerdo con el método del Ejemplo 15, se obtuvieron, a partir de 0,66 g de 18-metil-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona, 303,4 mg de 4-cloro-18-metil-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona como un material sólido con un punto de fusión de 152–153 °C. $[\alpha]_D = -222,7^\circ$ (cloroformo, c = 10,30 mg/ml).

Ejemplo 19**4-cloro-18-metil-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona**

15 De acuerdo con el método del Ejemplo 15, se obtuvieron, a partir de 534 mg de 18-metil-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona, 128 mg de 4-cloro-18-metil-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona como un material sólido con un punto de fusión de 177–178 °C. $[\alpha]_D = +80,0^\circ$ (cloroformo, c = 9,94 mg/ml).

REIVINDICACIONES

1. 18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-onas de la fórmula general I



Fórmula I

en donde

- 5 Z es un átomo de oxígeno, dos átomos de hidrógeno, una agrupación =NOR o =NNHSO₂R, siendo R un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4, o bien, 3 a 4 átomos de carbono,
- R⁴ es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilo, y
- 10 R⁶ y/o R⁷ pueden estar en posición α o β y R⁶ y R⁷ son, de modo independiente entre sí, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4,
o bien, 3 a 4 átomos de carbono o un grupo alqueno de cadena lineal o ramificada con 2 a 4, o bien, 3 a 4 átomos de carbono o un grupo cicloalquilo saturado con 3 a 5 átomos de carbono o son juntos un grupo metileno o un enlace doble.
- 15 2. 18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-onas de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas porque Z es un átomo de oxígeno.
3. 18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-onas de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas porque R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un átomo de cloro.
4. 18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-onas de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas porque R⁶ y R⁷ significan juntos un grupo 6 α ,7 α - o 6 β ,7 β -metileno o un enlace adicional.
- 20 5. 18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-onas de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizadas porque R⁷ significa un grupo metilo, etilo, propilo o etenilo o un radical ciclopropilo situado en una posición α o β .
6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, a saber
- 18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espiroxa-4,6-dien-3-ona
- 25 18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
- 18-metil-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
- 18-metil-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
- 18-metil-15 β ,16 β -metilen-7 α -propil-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
- 18-metil-15 β ,16 β -metilen-7 β -propil-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
- 30 7 α ,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
- 7 β ,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
- 7 α -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
- 7 β -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
- 7 α -etenil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
- 35 7 β -etenil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona

- 7 α -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 7 β -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 4,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 4-cloro-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
- 5 4,18-dimetil-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 4,18-dimetil-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 4-cloro-18-metil-6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona
 4-cloro-18-metil-6 α ,7 α ,15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-20-espirox-4-en-3-ona.
- 10 7. Preparaciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 así como un soporte farmacéuticamente inocuo.
8. Preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 7, que contienen además por lo menos un estrógeno.
9. Preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 8, que contienen etinilestradiol.
10. Preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 8, que contienen un estrógeno natural.
- 15 11. Preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 10, que contienen estradiol.
12. Preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 10, que contienen valerato de estradiol.
13. Preparaciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 10, que contienen por lo menos un estrógeno conjugado.