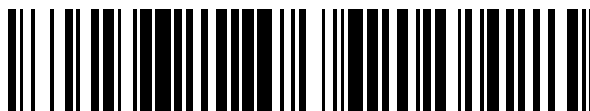


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 752**

51 Int. Cl.:
C07J 51/00 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61P 5/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07757084 .4**
96 Fecha de presentación: **16.02.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1989217**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.11.2008**

54 Título: **Derivados esteroideos 11-fosforosos útiles como moduladores del receptor de progesterona**

30 Prioridad:
17.02.2006 US 774735 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.10.2012

73 Titular/es:
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE

72 Inventor/es:
JIANG, Weiqin y
SUI, Zihua

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 388 752 T3

DESCRIPCION

Derivados esteroideos 11-fosforosos útiles como moduladores del receptor de progesterona

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados esteroideos 11-fosforosos, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de trastornos y afecciones moduladas por un receptor de progesterona o glucocorticoides. Más particularmente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de trastornos que incluyen, pero sin limitación, amenorrea secundaria, hemorragia disfuncional, leiomiomas uterinos; endometriosis, síndrome de ovario poliquístico; carcinomas y adenocarcinomas del endometrio, ovario, mama, colon y/o próstata, diabetes mellitus de Tipo II, tolerancia a la glucosa oral alterada, niveles elevados de glucosa en sangre y Síndrome X. Los compuestos de la presente invención son útiles adicionalmente como anticonceptivos y para la minimización de efectos secundarios de la hemorragia menstrual cíclica (por ejemplo para el tratamiento de síndrome premenstrual) y para anticoncepción.

Antecedentes de la invención

15 Los receptores intracelulares son una clase de proteínas estructuralmente relacionadas implicadas en la regulación de proteínas génicas. Los receptores esteroideos son un subconjunto de estos receptores, que incluye los receptores de progesterona (PR), receptores de andrógenos (AR), receptores de estrógenos (ER), receptores de glucocorticoides (GR) y receptores de mineralocorticoides (MR). La regulación de un gen por tales factores requiere el receptor intracelular y un ligando correspondiente que tiene la capacidad de unirse selectivamente al receptor de modo que afecte a la transcripción génica.

20 Se sabe que los moduladores del receptor de progesterona (progestágenos) desempeñan un papel importante en el desarrollo y homeostasis de los mamíferos. Se sabe que la progesterona se requiere para desarrollo de las glándulas mamarias, ovulación y el mantenimiento del embarazo. En la actualidad, están aprobados clínicamente agonistas y antagonistas esteroideos de progestina para anticoncepción, terapia de reemplazo hormonal (HRT) y aborto terapéutico. Además, hay buenas pruebas preclínicas y clínicas para el valor de los antagonistas de progestina en el tratamiento de endometriosis, leiomiomas uterinos (fibroides), hemorragia uterina disfuncional y cáncer de mama.

25 Se ha demostrado que los progestágenos esteroideos actuales son bastante seguros y se toleran bien. En ocasiones, sin embargo, se han presentado efectos secundarios (por ejemplo dolor en el pecho, cefaleas, depresión y aumento de peso) que se atribuyen a estos progestágenos esteroideos, solos o en combinación con compuestos estrógenos.

30 Los ligandos esteroideos para un receptor con frecuencia muestran reactividad cruzada con otros receptores esteroideos. Por ejemplo, muchos progestágenos también se unen a receptor de glucocorticoides. Los progestágenos no esteroideos no tienen similitud molecular con esteroideos y por lo tanto se podrían esperar diferencias en las propiedades fisicoquímicas, parámetros farmacocinéticos (PK), distribución tisular (por ejemplo SNC frente a periférico) y, de forma más importante, los progestágenos no esteroideos pueden no mostrar o mostrar menos reactividad cruzada con otros receptores esteroideos. Por lo tanto, los progestágenos no esteroideos probablemente aparecerán como factores importantes en la farmacología reproductiva en el futuro cercano.

35 Se sabía que el receptor de progesterona existía como dos isoformas, isoforma de receptor de progesterona de longitud completa (PR-B) y su homólogo más corto (PR-A). Recientemente se han implementado estudios exhaustivos sobre el ratón knockout para receptor de progesterona (PRKO, sin las formas tanto A como B de los receptores), suprimiéndose en el ratón específicamente la isoforma PR-A (PRAKO) y la isoforma PR-B (PRBKO). Se descubrieron diferentes fenotipos para PRKO, PRAKO y PRBKO en estudios fisiológicos con respecto a fertilidad, receptividad uterina de ovulación, proliferación uterina, proliferación de glándula mamaria, receptividad sexual en ratones hembra, actividad sexual en ratones macho y tendencias infanticidas en ratones macho. Estos hallazgos proporcionaron información para químicos sintéticos para construir no solamente modulador del receptor de progesterona selectivo (SPRM), sino también modulador del receptor de progesterona selectivo de PR-A o PR-B.

45 La progesterona desempeña un papel importante en la salud y función reproductiva. Sus efectos en, por ejemplo, el útero, mama, cérvix y unidad hipotalámico-hipofisaria están bien establecidos. Las acciones de progesterona así como de antagonistas de progesterona están mediadas por el receptor de progesterona (PR). En la célula diana, la progesterona produce un cambio drástico en la confirmación del PR que está asociada con transformación del PR de una forma sin unión a ADN a una que se unirá a ADN. Esta transformación está acompañada de una pérdida de proteínas de choque térmico asociadas y dimerización. El dímero de PR activado se une después a secuencias de ADN específicas dentro de la región promotora de genes sensibles a progesterona. Se cree que el PR unido a agonista activa la transcripción asociándose con coactivadores que actúan como factores de enlace entre el receptor y la maquinaria de transcripción general. Esto se sigue de aumentos en la tasa de transcripción produciendo efectos agonistas en los niveles celular y tisular. Estos ligandos del receptor de progesterona muestran un espectro de actividad que varía de antagonistas puros a agonistas/antagonistas mixtos.

50 En 1982, se anunció el descubrimiento de compuestos que se unen al receptor de progesterona, antagonizan los efectos del receptor de progesterona y antagonizan los efectos de progesterona. Aunque compuestos tales como

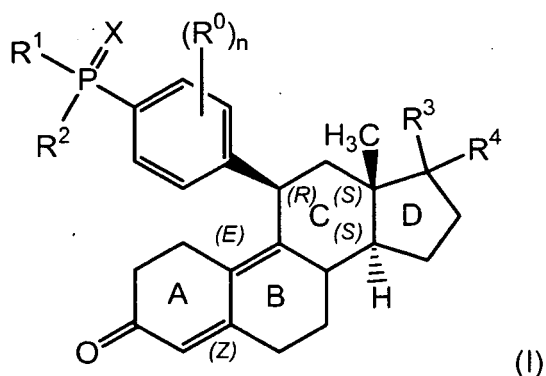
estrógenos y ciertos inhibidores de enzimas pueden prevenir los efectos fisiológicos de progesterona endógena, el término "antiprogestina" se restringe a los compuestos que se unen al receptor de progestina. Un informe del Instituto de Medicina (Donaldson, Molly S.; Dorflinger, L.; Brown, Sarah S.; Benet, Leslie Z., Editors, Clinical Applications of Mifepristone (RU 486) and Other antiprogestins, Committee on antiprogestins: Assessing the science, Institute of medicine, National Academy Press, 1993) resumió varias afecciones médicas relacionadas con el efecto de las antiprogestinas. A la vista del papel principal que la progesterona desempeña en la reproducción, no es sorprendente que las antiprogestinas pudieran desempeñar un papel en el control de la fertilidad, incluyendo anticoncepción, inducción de menstruación y terminación médica del embarazo, pero existen muchos otros usos potenciales que se han visto apoyados por estudios clínicos o preclínicos pequeños, tales como parto y alumbramiento; tratamiento de leiomiomas uterinos (fibroides), tratamiento de endometriosis; HRT; cánceres de mama; anticoncepción masculina, etc.

Los efectos y usos de agonistas de progesterona se han establecido bien. Además, se ha mostrado recientemente que ciertos compuestos estructuralmente relacionados con las antiprogestinas conocidas tienen actividad agonista en ciertos sistemas biológicos (por ejemplo, los efectos de preogestina clásica en el útero de conejo inmaduro estimulado con estrógenos; consúltese C. E. Cook y col., Life Sciences, 52, 155-162 (1993)). Tales compuestos son agonistas parciales en sistemas de receptor derivados de células humanas, en los que se unen a un sitio distinto de los sitios tanto de progestina como de antiprogestina (Wagner y col., Proc. Natl. Acad. Sci., 93, 8739-8744 (1996)). Por lo tanto la clase general de antiprogestinas puede tener subclases, que pueden variar en sus perfiles clínicos.

Los compuestos que imitan algunos de los efectos de progesterona (agonistas), antagonizan estos efectos (antagonistas, antiprogestinas) o muestran efectos mixtos (agonistas parciales o agonista/antagonista mixto), conocidos como moduladores del receptor de progesterona (PRM) pueden ser útiles en el tratamiento de una diversidad de patologías y afecciones. Se han usado agonistas de PR en anticonceptivos femeninos y en terapia hormonal postmenopáusica. Recientes estudios en mujeres y primates no humanos muestran que los antagonistas de PR también pueden tener potencial como agentes anticonceptivos y para el tratamiento de diversas enfermedades ginecológicas y obstétricas, incluyendo fibroides, endometriosis y, posiblemente, cánceres dependientes de hormonas. Los agonistas y antagonistas de PR disponibles clínicamente son compuestos esteroideos y con frecuencia provocan diversos efectos secundarios debido a su interacción funcional con otros receptores esteroideos. Recientemente, han surgido numerosos agonistas y antagonistas de PR no esteroideos selectivos de receptor. Los antagonistas de PR no esteroideos, que son estructuralmente distintos de la clase esteroidea, pueden tener mayor potencial de selectividad contra otros receptores esteroideos.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I)



en la que
 35 n es un número entero de 0 a 3;
 R⁰ está seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, ciano, nitro, amino, (alquilamino C₁₋₄) y di(alquilo C₁₋₄)amino;
 X está seleccionado entre el grupo que consiste en O y S;
 R¹ y R² cada uno de se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄, -C(-O-alquilo C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halogenado, alcoxi C₁₋₄ halogenado, fenilo, -O-fenilo, -O-aralquilo y NR⁵R⁶;
 40 en los que el fenilo, solo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, carboxi, halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, ciano, nitro, amino, (alquilamino C₁₋₄) y di(alquilo C₁₋₄)amino;
 en la que cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; como alternativa, R⁵ y R⁶ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo que contiene nitrógeno, saturado o parcialmente insaturado, de 5 a 7 miembros; en el que el anillo heterociclilo que contiene nitrógeno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, (alquilamino C₁₋₄) y di(alquilo

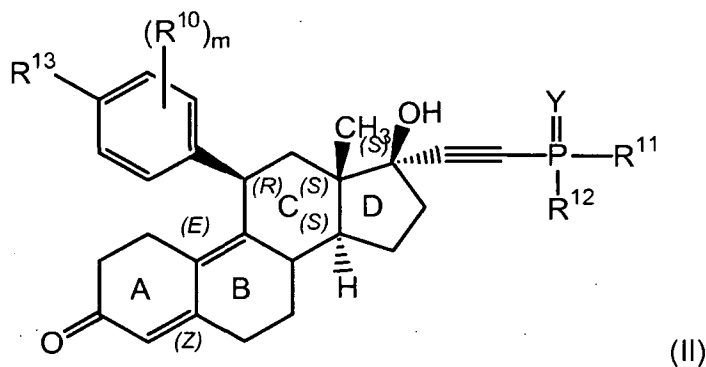
C₁₋₄)amino;

como alternativa, R¹ y R² se toman junto con el átomo de fósforo al que están unidos para formar un anillo heterociclilo que contiene fósforo, saturado, de 5 a 7 miembros; en el que el anillo heterociclilo que contiene fósforo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, (alquilamino C₁₋₄) y di(alquil C₁₋₄)amino;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en -OH y -O-C(O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄ y -O-bencilo; R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, -alquil C₁₋₄-CN, alquilo C₁₋₄ halogenado, -alquil C₁₋₄-fenilo, -alqueno C₂₋₄-fenilo y -alquino C₁₋₄-fenilo;

como alternativa, R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar C(=O) r una estructura de anillo que contiene oxígeno, saturada o parcialmente insaturada, de 5 a 7 miembros; en la que la estructura de anillo que contiene oxígeno está adicionalmente sustituida opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, =CH₂, nitro, ciano, amino, (alquilamino C₁₋₄) y di(alquil C₁₋₄)amino; y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención se dirige adicionalmente a compuestos de fórmula (II)



en la que

m es un número entero de 0 a 3;

R¹⁰ está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, ciano, nitro, amino, (alquilamino C₁₋₄) y di(alquil C₁₋₄)amino;

Y se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;

cada uno de R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄, -C(-O-alquil C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halogenado, alcoxi C₁₋₄ halogenado, fenilo, -O-fenilo, -O-aralquilo, 2-isoxazolidin-3-ona y NR¹⁵R¹⁶;

en la que el fenilo, sólo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, carboxi, halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, ciano, nitro, amino, (alquilamino C₁₋₄) y di(alquil C₁₋₄)amino;

en la que cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; como alternativa, R¹⁵ y R¹⁶ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo que contiene nitrógeno, saturado o parcialmente insaturado de 5 a 7 miembros; en el que el anillo heterociclilo que contiene nitrógeno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, (alquilamino C₁₋₄) y di(alquil C₁₋₄)amino;

como alternativa, R¹¹ y R¹² se toman junto con el átomo de fósforo al que están unidos para formar un anillo heterociclilo saturado que contiene fósforo, de 5 a 7 miembros; en el que el anillo heterociclilo que contiene fósforo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, (alquilamino C₁₋₄) y di(alquil C₁₋₄)amino;

R¹³ se selecciona entre el grupo que consiste en -NR¹⁷R¹⁸, -O-R¹⁹ y -S(O)₀₋₂-R²⁰;

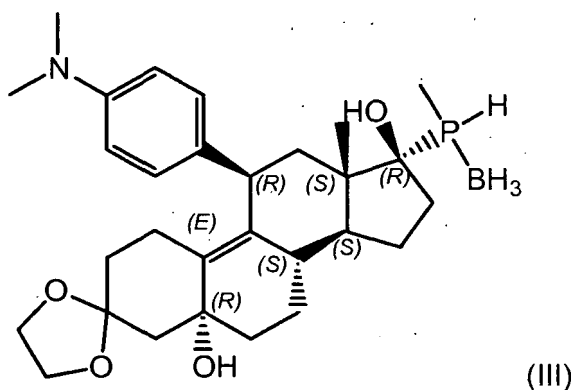
en el que cada uno de R¹⁷ y R¹⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; como alternativa, R¹⁷ y R¹⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros; en el que el anillo heterociclilo que contiene nitrógeno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, (alquilamino C₁₋₄) y di(alquil C₁₋₄)amino;

R¹⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, -C(O)-alquilo C₁₋₄ y -C(O)-fenilo;

R²⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención se dirige adicionalmente a los compuestos de fórmula (III)



y sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Es ilustrativa de la invención, una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y el producto preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica fabricada mezclando el producto preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Es ilustrativo de la presente invención, un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar el producto preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se usan en procedimientos para tratar un trastorno mediado por al menos un receptor de progesterona que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos mediados por al menos un receptor de glucocorticoides que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas anteriormente.

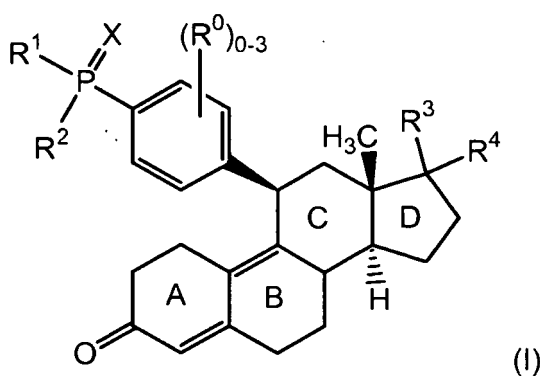
En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en amenorrea secundaria; hemorragia disfuncional; leiomiomas uterinos; endometriosis; síndrome de ovario poliquístico; carcinoma del endometrio, carcinoma del ovario, carcinoma de la mama, carcinoma del colon, carcinoma de la próstata, adenocarcinomas del ovario, adenocarcinomas de la mama, adenocarcinomas del colon, adenocarcinomas de la próstata, efectos secundarios de hemorragia menstrual cíclica o para anticoncepción; que comprende administrarle a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de un trastorno seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus de Tipo II, tolerancia a glucosa oral alterada, niveles elevados de glucosa en sangre y Síndrome X; que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

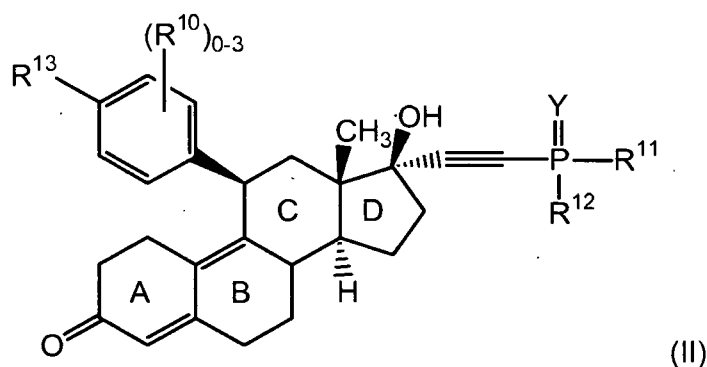
Otro ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento en la preparación de un medicamento para tratar un trastorno mediado por receptor de progesterona o glucocorticoides, (tratar un trastorno seleccionado de (a) amenorrea secundaria; (b) hemorragia disfuncional; (c) leiomiomas uterinos; (d) endometriosis; (e) síndrome de ovario poliquístico; (f) carcinoma del endometrio, (g) carcinoma del ovario, (h) carcinoma de la mama, (i) carcinoma del colon, (j) carcinoma de la próstata, (k) adenocarcinomas del ovario, (l) adenocarcinomas de la mama, (m) adenocarcinomas del colon, (n) adenocarcinomas de la próstata, (o) efectos secundarios de hemorragia menstrual cíclica, (p) diabetes mellitus de Tipo II, (q) tolerancia a glucosa oral alterada, (r) niveles elevados de glucosa en sangre, (s) Síndrome X o (t) para anticoncepción, en un sujeto que lo necesite) en un sujeto que lo necesite.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I) y fórmula (II)



y



5 en las que X, n, R⁰, R¹, R², R³, R⁴, Y, m, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ son como se definen en el presente documento y en las que las etiquetas "A", "B", "C" y "D" representaron la designación aceptada de las cuatro estructuras de anillo del núcleo esteroideo. Los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) de la presente invención son útiles como moduladores del receptor de progesterona y/o moduladores del receptor glucocorticoide, útiles en el tratamiento de enfermedades incluyendo, pero sin limitación, amenorrea secundaria; hemorragia disfuncional; leiomiomas uterinos; endometriosis; síndrome de ovario poliquístico; carcinoma del endometrio, carcinoma del ovario, carcinoma de la mama, carcinoma del colon, carcinoma de la próstata, adenocarcinomas del ovario, adenocarcinomas de la mama, adenocarcinomas del colon, adenocarcinomas de la próstata y efectos secundarios de hemorragia menstrual cíclica, diabetes mellitus de Tipo II, tolerancia a glucosa oral alterada, niveles elevados de glucosa en sangre y Síndrome X para anticoncepción.

15 Un experto en la materia reconocerá que algunas de las variables (por ejemplo, X, n, R⁰, R¹, R², R³, R⁴, m, Y, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³, etc.) aparecen en compuestos de fórmula (I) y compuestos de fórmula (II). Un experto en la materia también reconocerá que cuando se selecciona un sustituyente en particular para una variable dada para un compuesto de fórmula (I), no se pretende que dicha selección limite el alcance de dicha variable para compuestos de fórmula (II). De forma análoga, la selección de un sustituyente en particular para una variable dada para un compuesto de fórmula (II), no se pretende que limite el alcance de dicha variable para compuestos de fórmula (I).

20 En una realización de la presente invención, X es O. En otra realización de la presente invención Y es O. En otra realización de la presente invención, Y se selecciona entre el grupo que consiste en O y S.

En una realización de la presente invención, n es un número entero de 0 a 2. En una realización de la presente invención, n es un número entero de 0 a 1. En otra realización de la presente invención, n es 0.

En una realización de la presente invención, m es un número entero de 0 a 2. En una realización de la presente invención, m es un número entero de 0 a 1. En otra realización de la presente invención, m es 0.

25 En una realización de la presente invención, R⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno y alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃.

En una realización de la presente invención, R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno y alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃.

30 En una realización de la presente invención R¹ y R² son iguales. En otra realización de la presente invención R¹¹ y R¹² son iguales.

En una realización de la presente invención, cada uno de R¹ y R² se selecciona independientemente entre el grupo que

consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄, -C(-O-alquil C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ fluorado, alcoxi C₁₋₄ fluorado, fenilo, -O-fenilo y -O-aralquilo; en los que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, carboxilo, halógeno, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃.

5 En otra realización de la presente invención, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ fluorado, fenilo, -O-arilo y O-bencilo; en los que el fenilo, tanto sólo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con un halógeno.

En otra realización de la presente invención, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, metilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoro-etoxi-, fenilo, 4-cloro-fenilo, fenoxi y benciloxi.

10 En otra realización de la presente invención, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, fenilo, 1-(4-clorofenil) y fenoxi. En otra realización de la presente invención, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etoxi, fenilo y fenoxi.

En otra realización de la presente invención, R² se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, -C(-O-alquil C₁₋₃)₂, alcoxi C₁₋₃ fluorado, fenilo, -O-arilo y O-bencilo; en el que el fenilo, tanto sólo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con un halógeno.

15 En otra realización de la presente invención, R² se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, etoxi, di(etoxi)-metil-, 2,2,2-trifluoro-etoxi-, fenilo, 4-cloro-fenilo, fenoxi y benciloxi.

En otra realización de la presente invención, R² se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, fenilo, 1-(4-clorofenil) y fenoxi. En otra realización de la presente invención, R² se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, etoxi, fenilo y fenoxi.

20 En una realización de la presente invención, R¹ y R² se toman junto con el átomo de fósforo al que están unidos para formar un anillo saturado heterociclilo que contiene fósforo de 5 a 6 miembros, en el que el anillo heterociclilo que contiene fósforo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

25 En otra realización de la presente invención, R¹ y R² se toman junto con el átomo de fósforo al que están unidos para formar un anillo saturado heterociclilo que contiene fósforo de 6 miembros, en el que el anillo heterociclilo que contiene fósforo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₃. En otra realización de la presente invención, R¹ y R² se toman junto con el átomo de fósforo al que están unidos para formar 2-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxafosfinano).

30 En una realización de la presente invención, R³ se selecciona entre el grupo que consiste en -OH, -O-C(O)-alquilo C₁₋₂, -O-alquilo C₁₋₂ y -O-bencilo. En otra realización de la presente invención, R³ es hidroxilo. En otra realización de la presente invención, R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo, (S)-hidroxilo y (R)-hidroxilo. En otra realización de la presente invención, R³ se selecciona entre el grupo que consiste en (R)-hidroxilo y (S)-hidroxilo.

En una realización de la presente invención, R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄, -alquil C₁₋₄-CN, alquilo C₁₋₄ fluorado y -alquino C₂₋₄-fenilo.

35 En otra realización de la presente invención, R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en -alquil C₁₋₃-CN, alquilo C₁₋₃ fluorado, alqueno C₂₋₄, alqueno C₂₋₄ y -alquino C₂₋₄-fenilo.

En otra realización de la presente invención, R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en -CH₂-CN, -CF₂-CF₃, -CC-CH₃, -CH₂-CH=CH₂, (R)-CH₂-CH=CH₂, -CH(=CH₂)-CH₃, -CH₂-CH=CH=CH₂ y -CC-fenilo.

40 En otra realización de la presente invención, R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en -CF₂-CF₃, -CH(=CH₂)-CH₃, -CH₂-CH=CH₂ y -CC-fenilo. En otra realización de la presente invención, R⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en -CH(=CH₂)-CH₃, -CH₂-CH=CH₂, -CC-CH₃ y -CC-fenilo.

45 En una realización de la presente invención, R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de carbono al que están unidos para formar un C(=O), una estructura de anillo saturada o parcialmente insaturada que contiene oxígeno de 5 a 6 miembros; en la que la estructura de anillo que contiene oxígeno está opcionalmente sustituida adicionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ y =CH₂.

En otra realización de la presente invención, R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de carbono al que están enlazados para formar C(O) o una estructura de anillo saturado que contiene oxígeno de miembros, en la que la estructura de anillo que contiene oxígeno está opcionalmente sustituida con =CH₂.

50 En otra realización de la presente invención, R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de carbono al que están enlazados para formar C(O) o 2-(3-metileno-tetrahydro-furanilo).

En una realización de la presente invención, cada uno de R¹¹ y R¹² se selecciona independientemente entre el grupo

que consiste en alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ fluorado, alcoxi C₁₋₄ fluorado, fenilo, 2-isoxazolidin-3-ona y NR¹⁵R¹⁶; en el que cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₃; en el que el fenilo, tanto sólo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, carboxilo, halógeno, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃.

5 En una realización de la presente invención, cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; como alternativa, R¹⁵ y R¹⁶ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 6 miembros; en el que el anillo heterociclilo que contiene nitrógeno está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄.

10 En otra realización de la presente invención, R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, fenilo, 2-isoxazolidin-3-ona y NR¹⁵R¹⁶; en el que cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₃.

En otra realización de la presente invención, R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, etoxi, fenilo, 2-isoxazolidin-3-ona y dimetilamino.

15 En otra realización de la presente invención, R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, etoxi, fenilo y 2-isoxazolidin-3-ona. En otra realización de la presente invención, R¹¹ se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, etoxi y fenilo.

En otra realización de la presente invención, R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, fenilo y NR¹⁵R¹⁶; en el que cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₃.

20 En otra realización de la presente invención, R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, etoxi, fenilo, 2-isoxazolidin-3-ona y dimetilamino.

En otra realización de la presente invención, R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, etoxi, fenilo y 2-isoxazolidin-3-ona. En otra realización de la presente invención, R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, etoxi y fenilo.

25 En una realización de la presente invención, R¹³ se selecciona entre el grupo que consiste en -NR¹⁷R¹⁸, -OR¹⁹ y -SR²⁰. En otra realización de la presente invención, R¹³ se selecciona entre el grupo que consiste en -N(CH₃)₂, -O-CH₃ y -S-CH₃. En otra realización de la presente invención, R¹³ se selecciona entre el grupo que consiste en -N(CH₃)₂ y -S-CH₃. En otra realización de la presente invención, R¹³ se selecciona entre el grupo que consiste en -N(CH₃)₂ y -O-CH₃.

30 En una realización de la presente invención, cada uno de R¹⁷ y R¹⁸ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; como alternativa, R¹⁷ y R¹⁸ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterociclilo saturado que contiene nitrógeno de 5 a 6 miembros; en el que el anillo heterociclilo que contiene nitrógeno está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄. En otra realización de la presente invención, cada uno de R¹⁷ y R¹⁸ se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₃.

En una realización de la presente invención, R¹⁹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄ y -C(O)-alquilo C₁₋₃. En otra realización de la presente invención, R¹⁹ se selecciona entre alquilo C₁₋₃.

En una realización de la presente invención, R²⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄. En otra realización de la presente invención, R²⁰ se selecciona entre alquilo C₁₋₃.

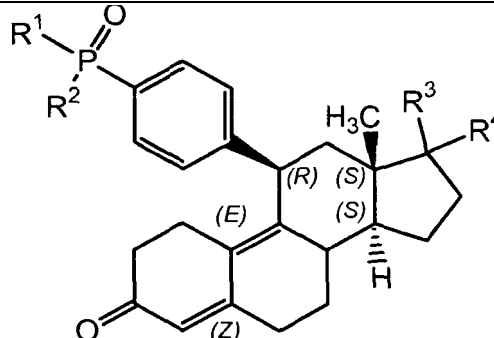
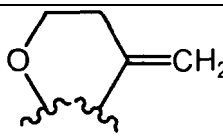
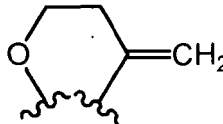
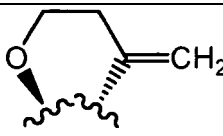
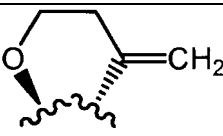
40 Las realizaciones adicionales de la presente invención, aquellas en las que los sustituyentes seleccionados para una o más de las variables definidas en el presente documento (es decir, X, n, R⁰, R¹, R², R³, R⁴, m, Y, R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³) se seleccionan independientemente para que sean cualquier sustituyente individual o un conjunto de sustituyentes seleccionados entre la lista completa como se describe en el presente documento.

45 En otra realización de la presente invención está cualquier compuesto individual o un subconjunto de compuestos seleccionados entre los compuestos representativos enumerados en las Tablas 1-2 posteriores.

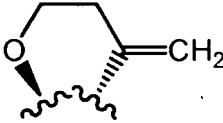
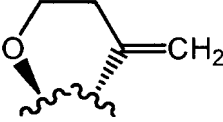
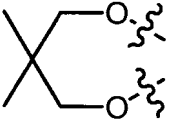
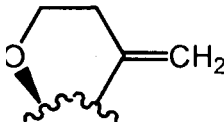
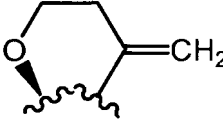
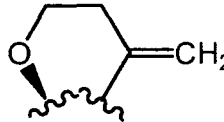
Los compuestos representativos de la presente invención se enumeran en la Tabla 1 a 2, más adelante. Un experto en la materia reconocerá que en la designación grupos sustituyentes enumerados en las Tablas posteriores, (S)- y (R)- son designaciones de la estereoconfiguración del grupo sustituyente en particular dentro del compuesto de fórmula (I) o del compuesto de fórmula (II).

50

Tabla 1: Compuestos Representativos de Fórmula (I)

				
Nº ID	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
1	-O-etilo	-O-etilo	=O	
2	-metilo	-metilo	=O	
3	-O-etilo	-O-etilo		
4	-metilo	-metilo		
5	-metilo	-metilo	-OH	-CC-CH ₃
6	-metilo	-metilo	-(R)-OH	-CH ₂ -CN
7	-metilo	-metilo	-(S)-OH	-CF ₂ -CF ₃
8	-O-etilo	-O-etilo	-(S)-OH	-CF ₂ -CF ₃
9	-metilo	-metilo	-(R)-OH	-CH ₂ -CH=CH ₂
10	-metilo	-metilo	-(R)-OH	-CH(=CH ₂)-CH ₃
11	-O-metilo	-O-etilo	-(R)-OH	-CH(=CH ₂)-CH ₃
12	-O-etilo	-CH(O-etilo) ₂	-(R)-OH	-(R)-CH ₂ -CH=CH ₂
13	-O-etilo	-O-etilo	-(R)-OH	-CH ₂ -CH=CH ₂
14	-OH	-O-etilo	=O	
15	-O-metilo	-O-metilo	=O	
16	-O-metilo	-O-metilo		
17	-OH	-O-metilo		
18	-OH	-O-metilo	=O	

(continuación)

Nº ID	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
19	-metilo	-O-metilo		
20	-OH	-metilo	=O	
21	-metilo	-O-etilo	=O	
22	-OH	-metilo		
23			-(R)-OH	-CH ₂ -CH=CH ₂
24	fenilo	fenilo	-(R)-OH	-CH ₂ -CH=CH ₂
25	-O-etilo	-O-etilo	-(S)-OH	-CC-fenilo
26	-O-etilo	-O-etilo	-(S)-OH	-CC-CH ₃
27	-fenilo	-fenilo	-(S)-OH	-CC-CH ₃
28	-fenilo	-fenilo	-(R)-OH	-CH ₂ -CH=CH=CH ₂
29	-O-etilo	-O-etilo	-(R)-OH	-CH ₂ -CH=CH=CH ₂
30	-fenilo	-fenilo	-(S)-OH	-CC-fenilo
31	-O-metilo	-O-metilo	-(S)-OH	-CC-fenilo
32	-O-CH ₂ -CF ₃	-O-CH ₂ -CF ₃	=O	
33	-O-fenilo	-O-fenilo	=O	
34	1-(4-clorofenilo)	1-(4-clorofenilo)	=O	
35	-O-bencilo	-O-bencilo	=O	
36	-fenilo	-fenilo		
37	-O-fenilo	-O-fenilo		
38	-O-CH ₂ -CF ₃	-O-CH ₂ -CF ₃		

(continuación)

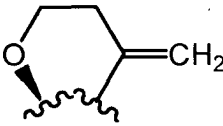
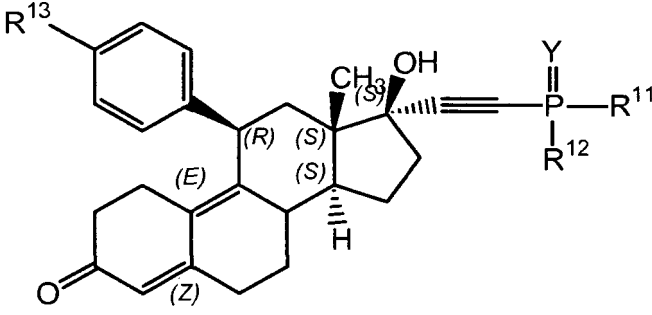
Nº ID	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
39	1-(4-clorofenilo)	1-(4-clorofenilo)		

Tabla 2: Compuestos Representativos de Fórmula (II)

				
Nº ID	Y	R ¹¹	R ¹²	R ¹³
101	O	-O-etilo	-O-etilo	-N(CH ₃) ₂
102	O	-metilo	-metilo	-N(CH ₃) ₂
103	O	-fenilo	-fenilo	-N(CH ₃) ₂
104	O	2-isoxazolidin-3-ona	2-isoxazolidin-3-ona	-N(CH ₃) ₂
105	S	-O- metilo	-O-metilo	-N(CH ₃) ₂
106	O	-N(CH ₃) ₂	-N(CH ₃) ₂	-N(CH ₃) ₂
107	O	-O-etilo	-O-etilo	-S-CH ₃
108	O	-O-etilo	-O-etilo	-O-CH ₃

5 Como se usa en el presente documento, "**halógeno**" se referirá a cloro, bromo, flúor y yodo.

Como se usa en el presente documento, el término "**alquilo**", usado sólo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineal o ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y similares. A menos que se indique otra cosa, "**alquilo C₁₋₄**" se referirá a una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono.

10 Como se usa en el presente documento, el término "**alqueno**", usado solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales o ramificadas que comprenden al menos un doble enlace insaturado (preferentemente uno a dos, más preferentemente un doble enlace insaturado). Por ejemplo, los radicales alqueno incluyen -CH=CH₂, 2-propenilo, 3-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo y similares. A menos que se indique otra cosa, "**alqueno C₁₋₄**" se referirá a una composición de cadena de carbono de alqueno de 1-4 átomos de carbono.

15 Como se usa en el presente documento, el término "**alquino**", usado solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales y ramificadas. Por ejemplo, los radicales alquino incluyen -C≡CH, 2-propinilo, 3-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo y similares. A menos que se indique otra cosa, "**alquino C₁₋₄**" se referirá a una composición de cadena de carbono de alquino de 1-4 átomos de carbono.

20 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**alquilo C₁₋₄ halogenado**" se referirá a cualquier grupo alquilo C₁₋₄ como se ha definido anteriormente, sustituido con al menos un átomo de halógeno, preferentemente sustituido con al menos un átomo de flúor. Los ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación, -CF₃, -CH₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CF₂-CF₃ y similares.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**alquilo C₁₋₄ fluorado**" se referirá a cualquier grupo alquilo C₁₋₄ como se ha definido anteriormente, sustituido con al menos un átomo de flúor,

preferentemente sustituido con al menos un átomo de flúor. Los ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación, -CF₃, -CH₂-CF₃, -CF₂-CF₂-CF₂-CF₃ y similares.

5 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "**alcoxi**" indicará un radical éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada descritos anteriormente. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**alcoxi C₁₋₄ halogenado**" se referirá a cualquier grupo alcoxi C₁₋₄ como se ha definido anteriormente, sustituido con al menos un átomo de halógeno, preferentemente sustituido con al menos un átomo de flúor. Los ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación, -OCF₃, -OCH₂-CF₃, -OCF₂-CF₂-CF₂-CF₃ y similares.

10 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "**alcoxi C₁₋₄ fluorado**" se referirá a cualquier grupo alcoxi C₁₋₄ como se ha definido anteriormente, sustituido con al menos un átomo fluorado, preferentemente sustituido con al menos un átomo de flúor. Los ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación, -OCF₃, -OCH₂-CF₃, -OCF₂-CF₂-CF₂-CF₃ y similares.

15 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, "**aralquilo**" se referirá a cualquiera grupo alquilo inferior sustituido con un grupo arilo, tal como fenilo, naftilo y similares. Por ejemplo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, naftilmetilo y similares, preferentemente bencilo.

20 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "**anillo heterociclilo saturado o parcialmente insaturado que contiene nitrógeno**" se referirá a cualquier estructura de anillo comprendiendo el número designado de átomo en el anillo, que comprende al menos un átomo de nitrógeno, opcionalmente comprendiendo adicionalmente de uno a dos heteroátomos opcionales (preferentemente un heteroátomo adicional), seleccionados independientemente entre N, O o S, (preferentemente N u O); y en el que la estructura de anillo es saturada (es decir, no contiene dobles enlaces) o es parcialmente insaturada (es decir, contiene al menos un doble enlace insaturado), pero en la que la estructura de anillo no es aromática. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, pirrolidinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,2,3,4-tetrahidropiridinilo y similares.

25 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**anillo heterociclilo saturado que contiene fósforo**" se referirá a cualquier estructura de anillo, comprendiendo el número designado de átomos del anillo, que comprende al menos un átomo de fósforo, que comprende además de uno o a tres, preferentemente de uno a dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, O o S, (preferentemente N u O, más preferentemente O) y en la que la estructura de anillo es saturada (es decir, no contiene dobles enlaces insaturados). Los ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación, 2-[1,3,2]dioxafosfinano y similares.

30 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**estructura de anillo saturada o parcialmente insaturada que contiene oxígeno**" se referirá a cualquier estructura de anillo, comprendiendo el número designado de átomos del anillo, que comprende al menos un átomo de oxígeno, opcionalmente comprendiendo adicionalmente de uno a tres, preferentemente de uno a dos heteroátomos adicionales, seleccionados independientemente entre N, O o S, (preferentemente N u O); y en la que la estructura de anillo es saturada (es decir, no contiene dobles enlaces) o es parcialmente insaturada (es decir, contiene al menos un doble enlace insaturado), pero en la que la estructura de anillo no es aromática. Los ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación, tetrahidrofurilo, 1,4-dioxanilo, 4H-piranilo, 2,3-dihidro-furilo y similares.

40 Como se usa en el presente documento, la anotación "*" indicará la presencia de un centro estereogénico.

Cuando un grupo en particular está "**sustituido**" (por ejemplo, fenilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo), dicho grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferentemente de uno a cinco sustituyentes, más preferentemente de uno a tres sustituyentes, lo más preferido de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente entre la lista de sustituyentes.

45 Con referencia a los sustituyentes, el término "**independientemente**" significa que cuando más de uno de dichos sustituyentes es posible, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

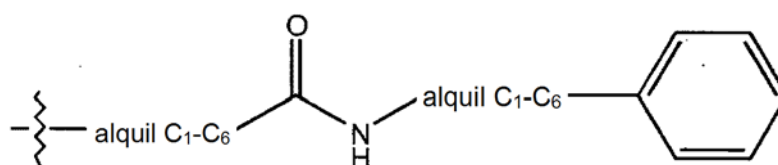
50 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas dadas en el presente documento se califican con el término "**aproximadamente**". Se entenderá que aunque el término "aproximadamente" se use de forma explícita o no, cada cantidad dada en el presente documento pretende referirse al valor dado real, y también pretende referirse a la aproximación para dicho valor dado que se deduciría razonablemente en base a la experiencia habitual en la técnica, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones experimentales y/o de medición para dicho valor dado.

55 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**disolvente aprótico**" se referirá a cualquier disolvente que no produzca un protón. Los ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación DMF, dioxano, THF, acetonitrilo, piridina, dicloroetano, diclorometano, MTBE, tolueno y similares.

Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**grupo saliente**" se referirá a un átomo o grupo cargado o sin cargar que se desprende durante una reacción de sustitución o desplazamiento. Los ejemplos adecuados incluyen, pero sin limitación, Br, Cl, I, mesilato, tosilato y similares.

5 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, el término "**grupo protector de nitrógeno**" se referirá a un grupo que puede estar unido a un átomo de nitrógeno para proteger a dicho átomo de nitrógeno frente a la participación en una reacción y que puede retirarse fácilmente después de la reacción. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, pero sin limitación, carbamatos - grupos de la fórmula $-C(O)O-R$ en la que R es por ejemplo metilo, etilo, t-butilo, bencilo, feniletilo, $CH_2=CH-CH_2-$, y similares; amidas - grupos de la fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es por ejemplo metilo, fenilo, trifluorometilo y similares; derivados de N-sulfonilo - grupos de la fórmula $-SO_2-R''$, en la que R'' es, por ejemplo, toluilo, fenilo, trifluorometilo, 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-il-, 2,3,6-trimetil-4-metoxibenceno y similares. Otros grupos protectores de nitrógeno adecuados pueden encontrarse en textos, tales como T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991.

15 En la nomenclatura convencional que se usa a lo largo de la presente divulgación, la porción terminal de la cadena lateral se describe en primer lugar, seguido de la funcionalidad adyacente hacia el punto de unión. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente "fenil- alquilaminocarbonil C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 " se refiere a un grupo de la fórmula



Las abreviaturas usadas en la presente memoria descriptiva, particularmente en los Esquemas y Ejemplos, son como se indican a continuación:

DCM =	Diclorometano
DIPEA o DIEA =	Diisopropiletilamina
DMF =	N,N-Dimetilformamida
DMSO =	Dimetilsulfóxido
dppb =	1,4-Bis(difenilfosfino)butano
dppp =	1,3-Bis(difenilfosfino)propano
EtOAc =	Acetato de etilo
FBS =	Suero bovino fetal
Hex =	Hexanos
HPLC =	Cromatografía líquida de alta presión
KOtBu =	t-Butóxido potásico
LHMDS o LiHMDS =	Bis(trimetilsilil)amida de litio
mCPBA =	Ácido 2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-butírico
MeOH =	Metanol
MTBE =	Metil t-Butil Éter
NaOtBu =	t-Butóxido sódico
n-BuLi =	n-Butil Litio
RMN =	Resonancia Magnética nuclear
$Pd_2(OAc)_2$ =	Acetato de paladio (II)
Ph =	Fenilo
PPh_3 =	Trifenilfosfina
p-TSA =	Ácido para-toluenosulfónico
Ta o ta	Temperatura ambiente
t-Bu o tBu =	Terc-butilo ($-C(CH_3)_3$)
TEA =	Trietilamina
THF =	Tetrahidrofurano
THPO =	Tetrahidro-2-H-piranil-oxi-
Tf =	Triflato (es decir, $-O-SO_2-CF_3$)
TLC =	Cromatografía de capa fina

20 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**trastorno mediado por al menos un receptor de progesterona**" incluirá cualquiera de los trastornos cuyos síntomas y/o causa subyacente puedan mediarse, tratarse o prevenirse por el agonismo o antagonismo de al menos un receptor de progesterona. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, amenorrea secundaria; hemorragia disfuncional; leiomiomas uterinos; endometriosis; síndrome de ovario poliquístico; carcinoma del endometrio, carcinoma del ovario, carcinoma de la mama, carcinoma del colon, carcinoma de la próstata, adenocarcinomas del ovario, adenocarcinomas de la mama, adenocarcinomas del colon, adenocarcinomas de la próstata y efectos secundarios de hemorragia menstrual

cíclica, y similares. Los compuestos de la presente invención que modulan al menos un receptor de progesterona también son útiles como agentes anticonceptivos.

5 Como se usa en el presente documento, a menos que se indique otra cosa, la expresión "**trastorno mediado por al menos un receptor glucocorticoide**" incluirá cualquier trastorno cuyos síntomas y/o causa subyacente puedan mediarse, tratarse o prevenirse por el agonismo o antagonismo de al menos un receptor de progesterona. Los ejemplos adecuados incluyen, pero no se limitan a, diabetes mellitus de Tipo II, tolerancia a glucosa oral alterada, niveles elevados de glucosa en sangre y Síndrome X, y similares.

El término "**sujeto**", como se usa en el presente documento, se refiere a un animal, preferentemente un mamífero, lo más preferido un ser humano, que ha sido objeto de tratamiento, observación o experimento.

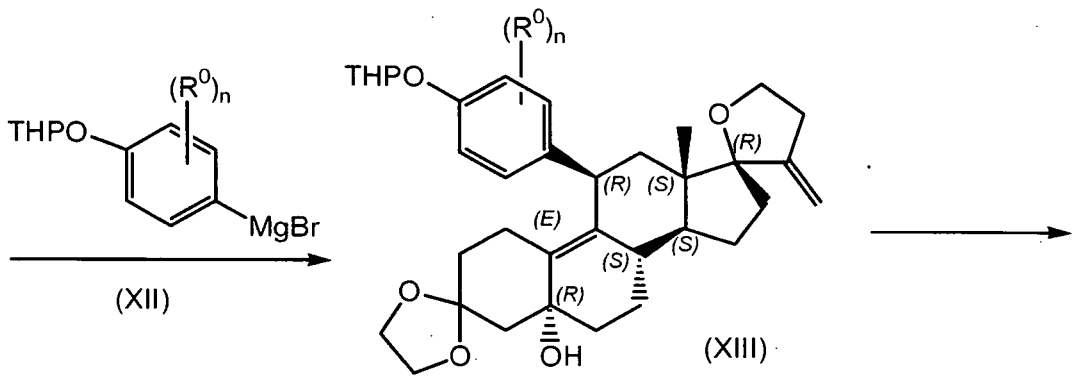
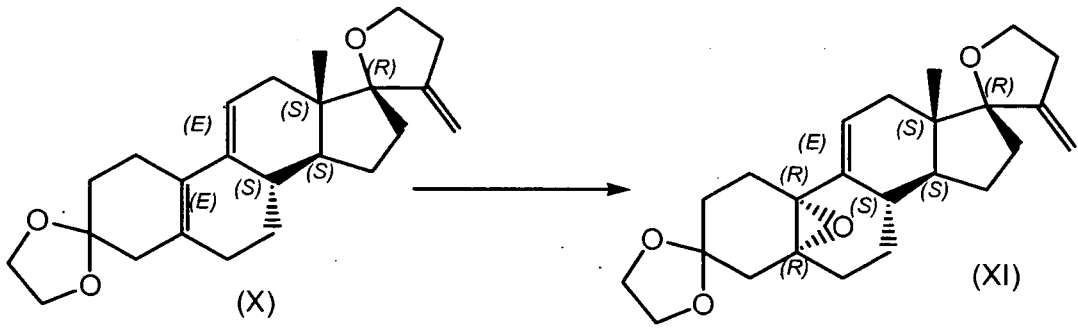
10 La expresión "**cantidad terapéuticamente eficaz**", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que se espera por un investigador, veterinario, médico u otro especialista clínico, que incluye alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando.

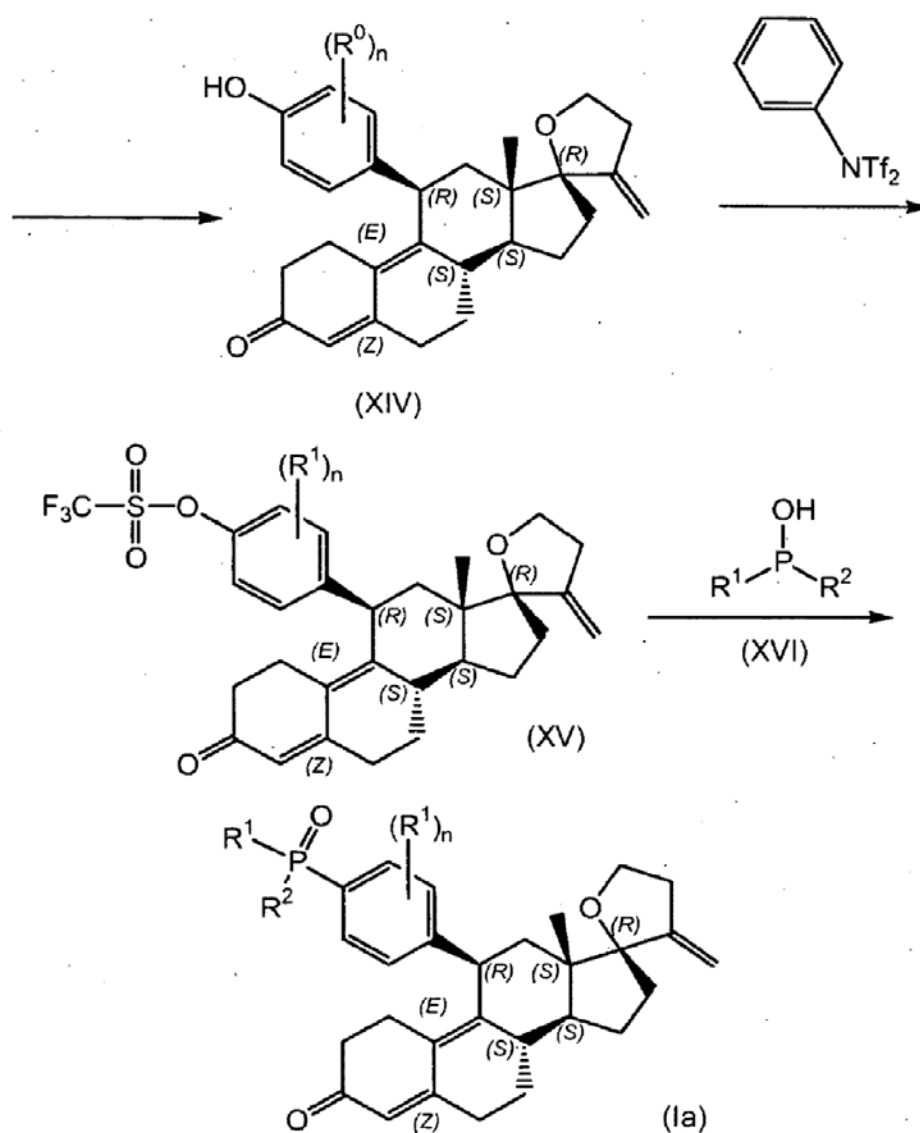
15 Como se usa en el presente documento, el término "**composición**" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que de como o resultado, directa o indirectamente, de las combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

20 Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen al menos un **centro quiral**, pueden, en consecuencia, existir en forma de enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir adicionalmente en forma de diastereómeros. Debe apreciarse que todos esos isómeros y mezclas de los mismos están comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Preferentemente, cuando el compuesto está presente en forma de un enantiómero, el enantiómero está presente en un exceso enantiomérico de más de, o igual a aproximadamente el 80%, más preferentemente, en un exceso enantiomérico de más de, o igual a aproximadamente el 90%, aún más preferentemente, en un exceso enantiomérico de más de, o igual a aproximadamente el 95%, aún más preferentemente, en un exceso enantiomérico de más de, o igual a aproximadamente el 98%, lo más preferido, en un exceso enantiomérico de más de, o igual a aproximadamente el 99%. De forma similar, cuando el compuesto está presente en forma de un diastereómero, el diastereómero está presente en un exceso diastereomérico de más de, o igual a aproximadamente el 80%, más preferentemente, en un exceso diastereomérico de más de, o igual a aproximadamente el 90%, aún más preferentemente, en un exceso diastereomérico de más de, o igual a aproximadamente el 95%, aún más preferentemente, en un exceso diastereomérico de más de, o igual a aproximadamente el 98%, lo más preferido, en un exceso diastereomérico de más de, o igual a aproximadamente el 99%.

35 Además, algunas de las formas cristalinas par algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y como tales, se pretende que estén incluidos en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y también se pretende que dichos solvatos estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de fórmula (I), en la que R^3 y R^4 se toman junto con el átomo al que están unidos para formar una estructura de anillo que contiene oxígeno, más específicamente 3-metileno-tetrahydro-furano, en la que el tetrahydrofurano está enlazado al resto del compuesto a través de la posición 2 puede prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 1.





Esquema 1

Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (X), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, se hace reaccionar con un agente de oxidación adecuadamente seleccionado, tal como mCPBA, peróxido de hidrógeno, tBuOOH y similares, en un disolvente orgánico, tal como cloruro de metileno, dicloroetano, clorobenceno y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XI).

5

El compuesto de fórmula (XI) se hace reaccionar con un reactivo de Grignard adecuadamente sustituido, un compuesto de fórmula (XII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, en presencia de CuCl, en un disolvente orgánico, tal como THF, 1,4-dioxano, éter dietílico y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIII).

10

El compuesto de fórmula (XIII) se desprotege en una cantidad catalítica de ácido, tal como ácido oxálico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético y similares, en una mezcla de un disolvente orgánico, tal como acetona, 1,4-dioxano, THF y similares, y agua, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XIV).

15

El compuesto de fórmula (XIV) se hace reaccionar con N-feniltrifluorometanosulfonimida, un compuesto conocido, en presencia de una base, tal como NaH, K₂OtBu, LiHMDS, NaOtBu y similares, en un disolvente orgánico, tal como THF, 1,4-dioxano, éter dietílico, 1,2-dimetoxi-etano y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XV).

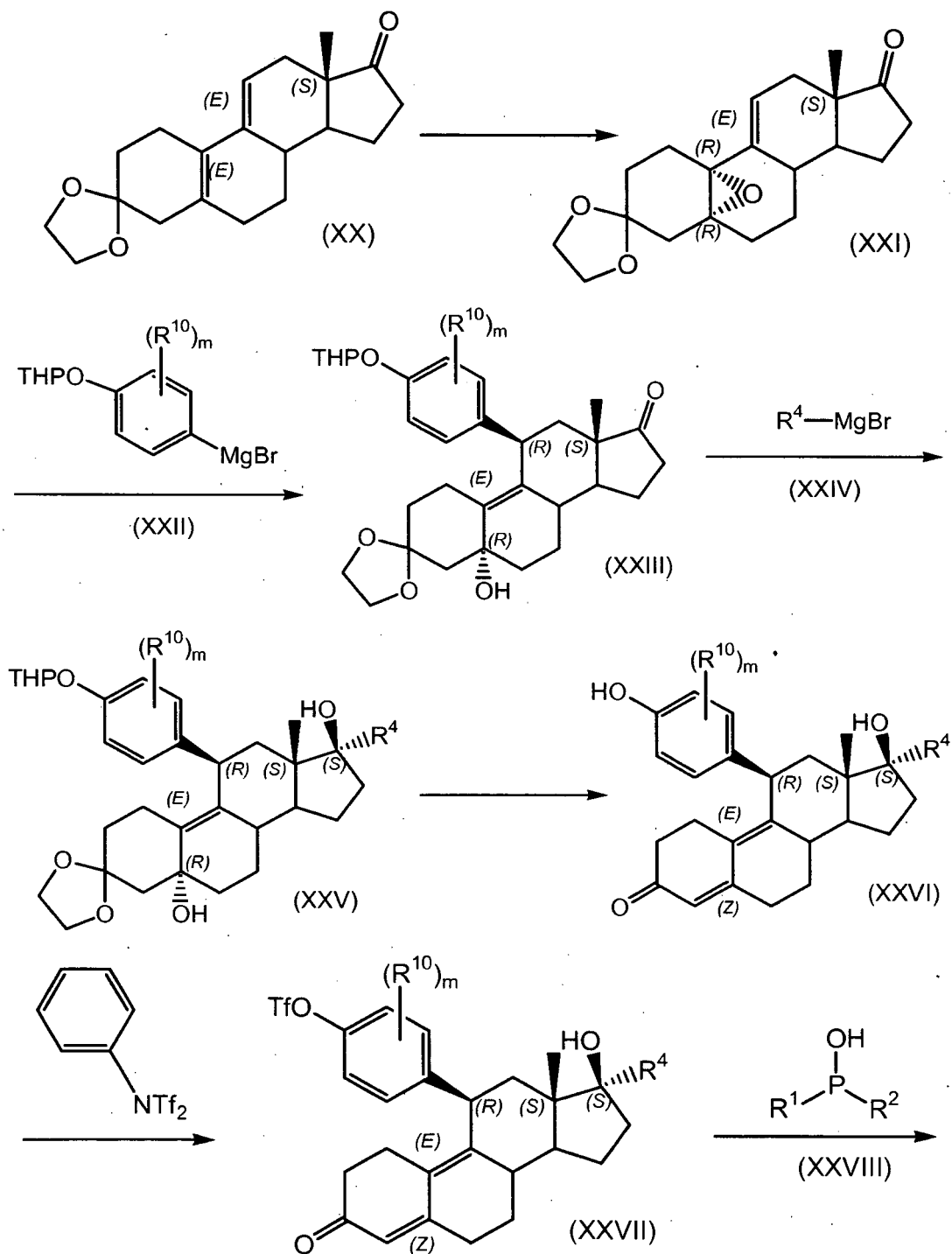
20

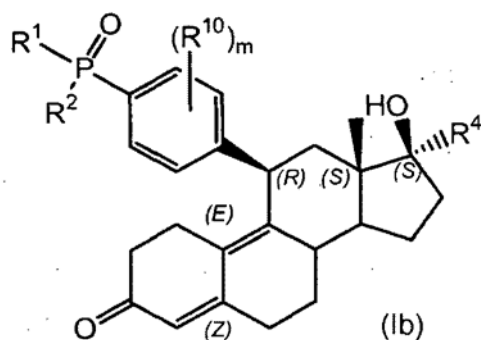
El compuesto de fórmula (XV) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVI), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, en presencia de un ligando de fosfina, tal como dppb, PPh₃, dppp y similares, en presencia de una base, tal como TEA, DIPEA, piridina y similares, en un

disolvente orgánico, tal como DMSO, 1,4-dioxano, THF, DMF y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (Ia).

5 Un experto en la materia reconocerá que compuesto de fórmula (I), en la que R^3 y R^4 se toman junto con el átomo al que están unidos para formar una estructura de anillo que contiene oxígeno distinta de la ilustrada anteriormente puede prepararse de forma similar de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 1 anterior, seleccionando y sustituyendo un derivado esteroideo adecuadamente sustituido por el compuesto de fórmula (X) anterior.

Los compuestos de fórmula (I), en la que R^3 es -OH pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 2 anterior.





Esquema 2

5 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XX), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, se hace reaccionar con un agente de oxidación adecuadamente seleccionado, tal como mCPBA, peróxido de hidrógeno, tBuOOH y similares, en un disolvente orgánico, tal como diclorometano, 1,2-dicloroetano, clorobenceno y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXI).

10 El compuesto de fórmula (XXI) se hace reaccionar con un reactivo de Grignard adecuadamente sustituido, un compuesto de fórmula (XXII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, en presencia de CuCl, en un disolvente orgánico, tal como THF, éter dietílico, 1,4-dioxano y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXIII).

El compuesto de fórmula (XXIII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXIV), un reactivo de Grignard adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, en un disolvente orgánico, tal como THF, 1,4-dioxano, éter dietílico y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXV).

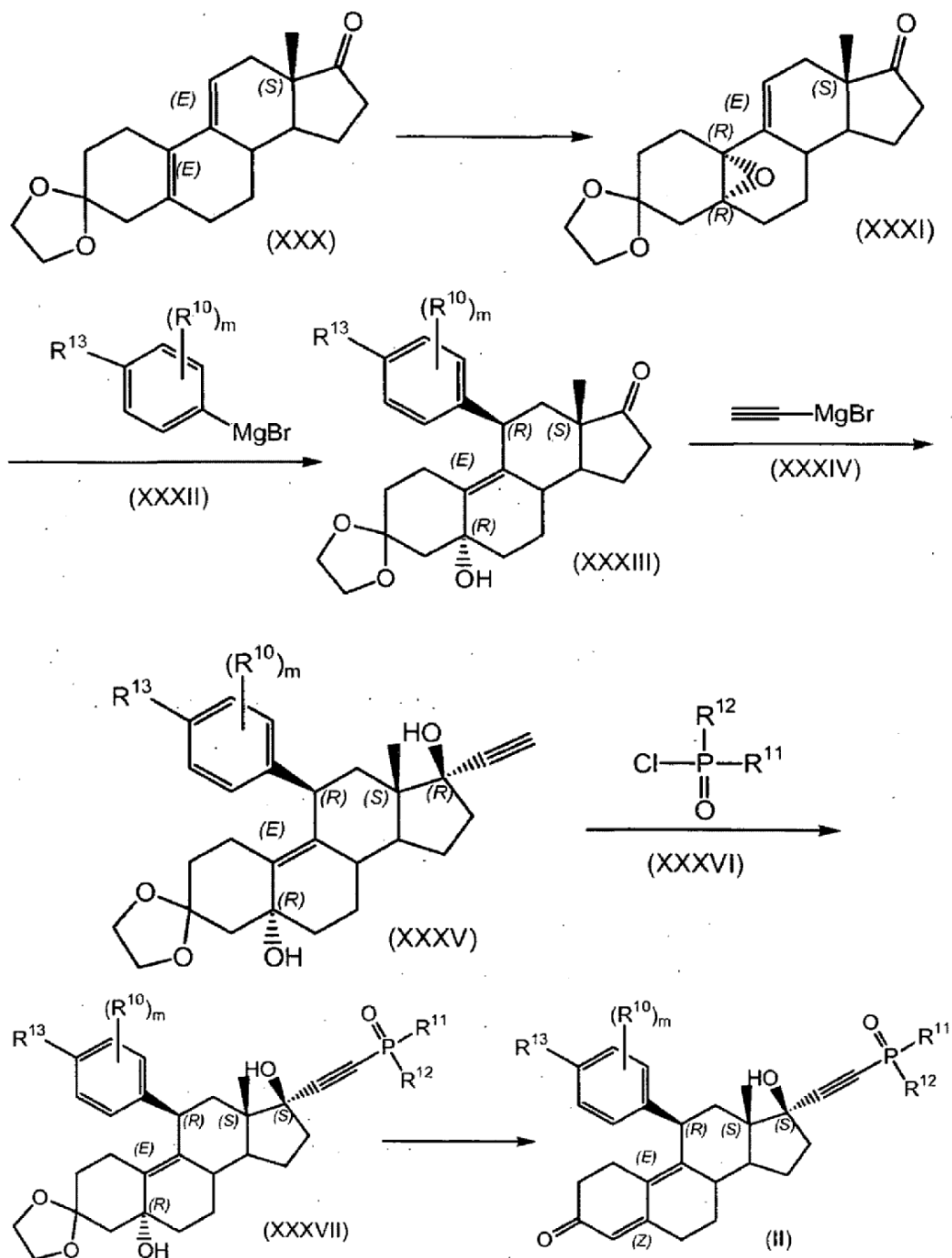
15 El compuesto de fórmula (XXV) se hace reaccionar con ácido oxálico, en una mezcla de un disolvente orgánico, tal como acetona, THF, éter dietílico y similares, y agua, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXIV).

El compuesto de fórmula (XXIV) se hace reaccionar con N-feniltrifluorometanosulfonimida, un compuesto conocido, en presencia de una base, tal como NaH, KotBu, NaOtBu, LiHMDS y similares, en un disolvente orgánico, tal como THF, DMF, DMSO, 1,4-dioxano y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXVII).

20 El compuesto de fórmula (XXVII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XVIII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, en presencia de un ligando de fosfina, tal como dppb, PPh₃, dppp y similares, en presencia de una base, tal como TEA, DIPEA, piridina y similares, en un disolvente orgánico, tal como DMSO, DMF, THF y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (1b).

25 Un experto en la materia reconocerá que compuesto de fórmula (I), en la que R³ es distinto de -OH, puede prepararse en consecuencia haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (I), en la que R³ es -OH de acuerdo con procedimientos conocidos.

Los compuestos de fórmula (II) puede prepararse de acuerdo con el procedimiento indicado a continuación en el Esquema 3.



Esquema 3

5 Por consiguiente, un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXX), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos se hace reaccionar con ácido oxálico, en una mezcla de un disolvente orgánico, tal como acetona, THF, 1,4-dioxano y similares, y agua, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXXI).

El compuesto de fórmula (XXXI) se hace reaccionar con un reactivo de Grignard adecuadamente sustituido, un compuesto de fórmula (XXXII), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, en presencia de $CuCl$, en un disolvente orgánico, tal como THF, 1,4-dioxano, éter dietílico y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXXIII).

10 El compuesto de fórmula (XXXIII) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXXIV), un reactivo de Grignard adecuadamente sustituido, un compuesto conocido o un compuesto preparado por

procedimientos conocidos, en un disolvente orgánico, tal como THF, 1,4-dioxano, éter dietílico y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXXV).

5 El compuesto de fórmula (XXXV) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (XXXVI), un compuesto conocido o un compuesto preparado por procedimientos conocidos, en presencia de una base, tal como LiHMDS, NaOtBu, KOtBu, NaH; y similares, en un disolvente orgánico, tal como THF, 1,4-dioxano, DMF, DMSO y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (XXXVII).

El compuesto de fórmula (XXXVII) se desprotege en una cantidad catalítica de un ácido, tal como p-TSA, ácido oxálico, ácido acético y similares, en un disolvente orgánico, tal como acetona, THF, 1,4-dioxano y similares, para producir el compuesto correspondiente de fórmula (II).

10 Un experto en la materia reconocerá que cuando una etapa de reacción de la presente invención puede realizarse en una diversidad de disolventes o sistemas de disolventes, dicha etapa de reacción también puede realizarse en una mezcla de los disolventes o sistemas de disolventes adecuados.

15 Cuando los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a una mezcla de estereoisómeros, estos isómeros puede separarse por técnicas convencionales, tales como cromatografía preparativa. Los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden prepararse enantiómeros individuales por síntesis enantioespecífica o por resolución. Los compuestos pueden, por ejemplo, resolverse en sus enantiómeros constituyentes por técnicas convencionales, tales como la formación de pares diastereoméricos por formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluoil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluoil-L-tartárico, seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre. Los compuestos también pueden resolverse por
20 formación de ésteres diastereoméricos o amidas, seguido de separación cromatográfica y retirada del auxiliar de quiralidad. Como alternativa, los compuestos pueden resolverse usando una columna de HPLC quiral.

Durante cualquiera de los procedimientos para la preparación de los compuestos de la presente invención, puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto puede conseguirse por medio de grupos protectores convencionales, tales como los que se describen en Protective Groups in
25 Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores pueden retirarse en una etapa posterior conveniente usando procedimientos conocidos de la técnica.

30 Para uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con la presente invención o sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácidos que pueden, por ejemplo, formarse mezclando una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable, tal como, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de la invención portan un resto ácido, las sales
35 farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternarias. Por lo tanto, las sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes:

40 acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato cálcico, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, bromuro de metilo, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, sal amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato,
45 succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato.

Los ácidos y bases representativos que pueden usarse en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen los siguientes:

50 ácidos, incluyendo ácido acético, ácido 2,2-dicloroácético, aminoácidos acilados, ácido adípico, ácido algínico, ácido acórbico, ácido L-aspartico, ácido benzenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido canforsulfónico, ácido (+)-(1S)-canfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfónico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidrocetanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactarico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutámico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido (\pm)-DL-láctico, ácido
55 lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido malónico, ácido (\pm)-DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido naftaleno-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebaico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido

sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiocianico, ácido p-toluenosulfónico y ácido undecilénico; y

bases, incluyendo amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido potásico, 1-(2-hidroxietil)-piperidina, amina secundaria, hidróxido sódico, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

La presente invención comprende adicionalmente composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) y/o uno o más compuestos de fórmula (II) con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la invención descrita en el presente documento como el principio activo pueden prepararse mezclando de forma íntima el compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de preparación de compuestos farmacéuticos convencionales. El vehículo puede tomar una amplia diversidad de formas dependiendo de la vía deseada de administración (por ejemplo, oral, parenteral). Por lo tanto para preparaciones orales líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Las preparaciones orales sólidas también pueden revestirse con sustancias tales como azúcares o pueden revestirse de forma entérica para modular el sitio principal de absorción. Para administración parenteral, el vehículo consistirá habitualmente en agua estéril y pueden añadirse otros ingredientes para aumentar la solubilidad o conservación. También pueden prepararse suspensiones o soluciones inyectables utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, uno o más compuestos de la presente invención como el principio activo se mezclan de forma íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de preparación de compuestos farmacéuticos convencionales, pudiendo tomar dicho vehículo una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. En la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Por lo tanto, para preparaciones orales líquidas, tales como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saporíferos, conservantes, agentes colorantes y similares; para preparaciones orales sólidas tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimidos encapsulados, cápsulas de gelatina y comprimidos, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria farmacéutica oral más ventajosa, en cuyo caso se emplean evidentemente vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden revestirse con azúcar o revestirse de forma entérica por técnicas convencionales. Para parenterales, el vehículo habitualmente comprenderá agua estéril, aunque pueden incluirse otros ingredientes, por ejemplo, para fines tales como ayudar a la solubilidad o para conservación. También pueden prepararse suspensiones inyectables, en cuyo caso pueden emplearse vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad farmacéutica, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharada y similares, una cantidad del principio activo necesaria para suministrar una dosis eficaz como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contendrán, por unidad farmacéutica unitaria, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharada y similares, de aproximadamente 50-100 mg y pueden proporcionarse a una dosificación de aproximadamente 0,1-5,0 mg/kg/día, preferentemente de aproximadamente 0,5-2,5 mg/kg/día. Las dosificaciones, sin embargo, pueden variarse dependiendo de los requisitos de los pacientes, la gravedad de la afección que se trate y el compuesto que se emplee. Puede emplearse el uso de administración diaria o dosificación postprandial.

Preferentemente estas composiciones están en formas farmacéuticas unitarias tales como comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, soluciones o suspensiones parenterales estériles, pulverizaciones de aerosol o líquidas medidas, gotas, ampollas, dispositivos autoinyectores o supositorios; para administración oral, parenteral, intranasal, sublingual o rectal o para administración por inhalación o insuflación. Como alternativa, la composición puede presentarse en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, tal como la sal de decanoato, puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular. Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el principal principio activo se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo ingredientes de preparación de comprimidos convencionales tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo, agua, para formar una composición de preformulación sólida que contenga una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se entiende que el principio activo se dispersa uniformemente por toda la composición de modo que la composición pueda subdividirse fácilmente en formas farmacéuticas igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide después en formas farmacéuticas unitarias del tipo descrito anteriormente que contengan de 0,1 a aproximadamente 500 mg del principio activo de la presente invención. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden revestirse o formar compuestos de otro modo para proporcionar una forma farmacéutica que aporte la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interior y uno de dosificación exterior, estando

este último en forma de una envoltura sobre la anterior. Los dos componentes pueden separarse por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o se retarde su liberación. Puede usarse una diversidad de material para tales revestimientos o capas entéricas, incluyendo tales materiales varios ácidos poliméricos con tales materiales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las que las composiciones nuevas de la presente invención pueden incorporarse para administración por vía oral o por inyección incluyen soluciones acuosas, jarabes con sabores adecuados, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones con sabores con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábica, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Los procedimientos de tratamiento usando los compuestos de la presente invención también pueden llevarse a cabo usando una composición farmacéutica que comprenda cualquiera de los compuestos como se ha definido en el presente documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,1 mg y 500 mg, preferentemente de aproximadamente 50 a 100 mg, del compuesto, y puede constituirse en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. Los vehículos incluyen excipientes farmacéuticos necesarios e inertes, incluyendo, pero sin limitación, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, saporíferos, edulcorantes, conservantes, colorantes y revestimientos. Las composiciones adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos encapsulados, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, liberación temporalizada y liberación prolongada), gránulos y polvos, y formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

Provechosamente, pueden administrarse compuestos de la presente invención en una dosis diaria sencilla, o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, pueden administrarse compuestos para la presente invención en forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o mediante parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos habituales en la materia. Para administrarse en forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración farmacéutica será, por supuesto, continua en lugar de intermitente durante todo el régimen de dosificación.

Por ejemplo, para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo inerte oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también pueden incorporarse aglutinantes adecuados; lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes en la mezcla. Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, tragacanto u oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión con sabores adecuados tales como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, goma arábica, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Se emplean preparaciones isotónicas que generalmente contienen conservantes adecuados cuando se desea administración intravenosa.

Para preparar una composición farmacéutica de la presente invención, un compuesto de fórmula (I) como el principio activo se mezcla de forma íntima con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas de preparación de compuestos farmacéuticos convencionales, pudiendo tomar dicho vehículo una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración (por ejemplo oral o parenteral). Se conocen bien en la técnica vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados. Pueden encontrarse descripciones de algunos de estos vehículos farmacéuticamente aceptables en *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña.

Se han descrito procedimientos para formular composiciones farmacéuticas en numerosas publicaciones tales como *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Segunda Edición, Revisada y Expandida, Volúmenes 1-3*, editado por Lieberman y col; *Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications, Volúmenes 1-2*, editado por Avis y col; y *Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems, Volúmenes 1-2*, editado por Lieberman y col; publicado por Marcel Dekker, Inc.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en cualquiera de las composiciones anteriores y de acuerdo con los regímenes farmacéuticos establecidos en la técnica siempre que se requiera tratamiento de trastornos como se describen en el presente documento.

La dosificación diaria de los productos puede variarse en un amplio intervalo de 0,01 a 1.000 mg por adulto humano por día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que

5 contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente para tratar. Se proporciona habitualmente una cantidad eficaz del fármaco a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal por día. Preferentemente, el intervalo es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal por día, más preferentemente, de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 mg/kg de peso corporal por día. Los compuestos pueden administrarse en un régimen de 1 a 4 veces por día.

10 Las dosificaciones óptimas para administrar pueden determinarse fácilmente por los expertos en la materia, y variarán con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la enfermedad. Además, factores asociados con el paciente particular que se trate, incluyendo la edad del paciente, peso, dieta y momento de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones.

Un experto en la materia reconocerá que los ensayos tanto *in vivo* como *in vitro* que usan modelos celulares y/o animales conocidos y generalmente aceptados adecuados predicen la capacidad de un compuesto de ensayo para tratar o prevenir un trastorno dado.

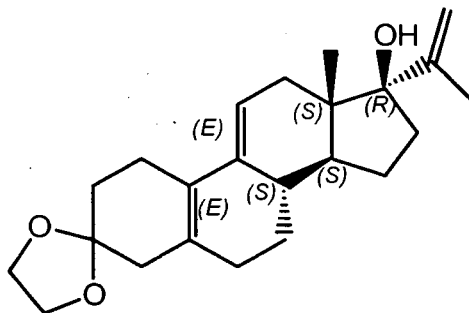
15 Un experto en la materia reconocerá adicionalmente que ensayos clínicos humanos que incluyen ensayos primero en humanos, de determinación de intervalo de dosis y de eficacia, en pacientes sanos y/o los que padecen un trastorno dado, pueden completarse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica clínica y médica.

Los siguientes ejemplos se exponen para ayudar al entendimiento de la invención, y no deberían interpretarse como limitantes de ninguna manera de la invención expuesta en las reivindicaciones a continuación.

20 En los ejemplos a continuación, algunos productos de síntesis se enumeran como aislados como un resto. Se entenderá por un experto en la materia que el término "resto" no limita el estado físico en el que el producto se aisló y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe y similares.

Ejemplo 1

(Véase también el procedimiento que se describe en JACS, 1989, Vol. 111, 4392-4398)



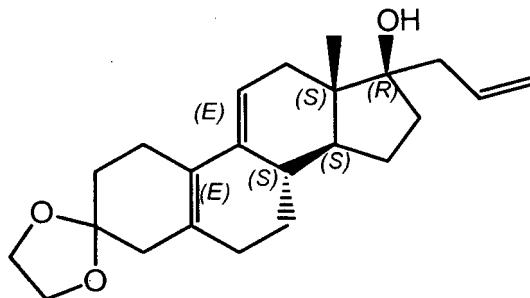
25 Un vial recién abierto de CeCl_3 (5,0 g, 20 mmol) se transfirió en un matraz de fondo redondo 250 ml. La mezcla resultante se agitó a 140 °C durante 4 h a alto vacío. Una atmósfera inerte se introdujo en el matraz mientras el matraz estaba todavía caliente. Después, el matraz se enfrió en un baño de hielo. Después, se añadió todo de una vez THF (30 ml) con agitación vigorosa. El baño de hielo se retiró y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se añadió etilendeltanona (3,14 g, 10 mmol) en THF (15 ml) a la suspensión anterior. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se enfrió a 0 °C. Se añadió bromuro de isopropenil magnesio (15 mmol, 30 ml, 0,5 M en THF) con agitación vigorosa. Después de 30 min, la mezcla de reacción se trató con NH_4Cl acuoso saturado (60 ml). El producto se extrajo en EtOAc (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con salmuera y una solución acuosa de NaHCO_3 , después con salmuera. Después, la mezcla resultante se secó y se concentró, produciendo el compuesto del título como un producto bruto en forma de un sólido de color blanquecino. Este producto se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

30

35

RMN ^1H (CDCl_3) δ 5,58 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,03 (s, 4H), 2,48 -1,26 (m, 22H), 0,91 (s, 3H).

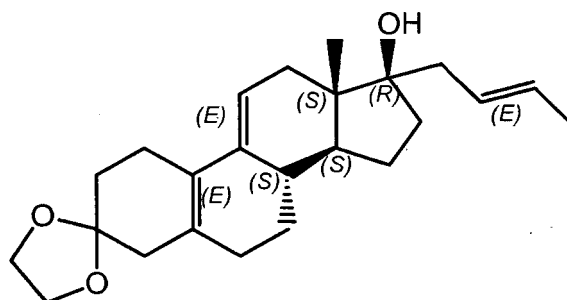
EM: MH⁺ (357)

Ejemplo 2

Se preparó una solución de etilendeltanona (6,28 g, 20,0 mmol) en THF (200 ml). A esta solución se le añadió bromuro de alilmagnesio (1,0 M en éter etílico, 44 ml, 44 mmol). La solución resultante cambió de color amarillo a marrón
 5 después de la adición de bromuro de alilmagnesio, después volvió a color amarillo. La mezcla de reacción se agitó durante una noche en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después, se añadió cloruro de amonio saturado, la reacción se agitó como una mezcla, después, se añadió acetato de etilo y la mezcla de reacción se agitó. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato
 10 de magnesio, se filtraron y se evaporaron, produciendo un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con éter del 0 al 10%/diclorometano para producir el compuesto del título como un resto.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,00 (m, 1H), 5,61 (s, 1H), 5,21-5,13 (m, 2H), 3,99 (s, 4H), 2,55-2,48 (s, 1H), 2,33-1,55 (m, 17H), 1,50-1,32 (m, 2H), 1,26-1,16 (m, 1H), 0,88 (s, 3H).

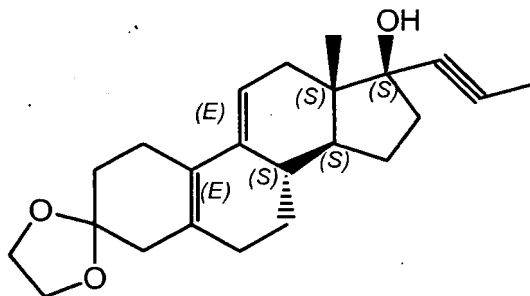
MH $^+$ = 357, M+Na = 378,9, MH(-agua) = 339

Ejemplo 3

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 2 anterior, partiendo de etilendeltanona (5 g, 15,0 mmol). Después de cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10%/Hexano), el
 15 producto del compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 6,02 (m, 1H), 5,60 (s, 1H), 5,12 (d, 1H, J = 5,6 Hz), 3,08 (s, 4H), 3,46 (s, 1H), 2,57 - 1,15 (m, 19H),
 20 1,08 (d, 3H, J = 7,0 Hz), 0,93 (s, 3H)

EM: MH $^+$ (371), MNa $^+$ (393)

Ejemplo 4

Se disolvió etilendeltanona (A) (7,13 g, 22,7 mmol) en THF (120 ml) y se añadió bromuro de 1-propinilmagnesio (0,5 M,

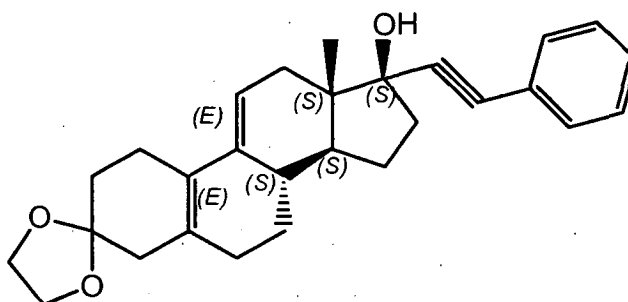
100 ml, 50 mmol) seguido de más cantidad de THF (10 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se añadió cloruro de amonio saturado y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo. El producto se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

5

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,62 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 3,99 (s, 4H), 2,66 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 2,56-2,51 (m, 1H), 2,28-1,68 (m, 17H), 1,43-1,20 (m, 3H), 0,82 (s, 3H)

MH $^+$ = 355,2, MH(-agua) = 337,2

Ejemplo 5



10

Se preparó una solución de etilendeltanona (A) (3,14 g, 10,0 mmol) en THF (60 ml). A esta solución se le añadió bromuro de feniletinilmagnesio (1,0 M en éter etílico, 25 ml, 25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de 2 horas, se añadió más cantidad de bromuro de fenilmagnesio (5 ml) y la reacción se dejó transcurrir durante una noche. Después, se añadió cloruro de amonio saturado y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron para producir un residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 10 al 60%/hexanos), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

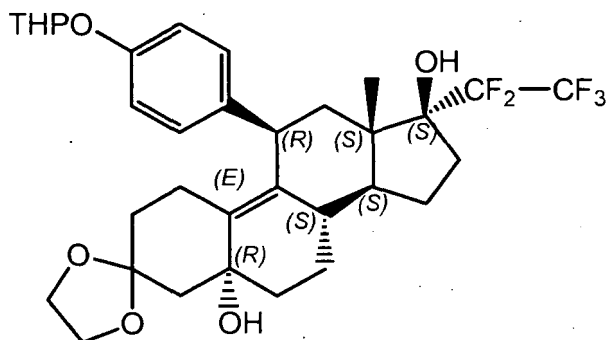
15

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,39 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 3H), 5,64 (t, $J = 2,57$ Hz, 1H), 4,12 (s, 4H), 2,80-2,72 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,43-2,36 (m, 1H), 2,28-1,75 (m, 14H), 1,49-1,40 (m, 1H), 1,31-1,22 (m, 1H), 0,90 (s, 3H)

20

MH $^+$ = 417,1, M+Na = 439,2, MH(-agua) = 399,3

Ejemplo 6



25

A -78 °C, se condensó 1,1,1,2,2-pentafluoro-2-yodoetano (1,9 ml, 16 mmol). Una solución de 3,3-etilendioxi-5a, 17b-dihidroxi-11b-[4-(2-tetrahidro-2-H-piranoxi)-fenil]-19-nor-17a-pregn9-eno-21-pentafluoroetano (1,028 g, 1,87 mmol) en éter dietílico (19 ml) se añadió a -78 °C. Después, se añadió lentamente una solución 1,5 M de complejo $\text{CH}_3\text{Li-LiBr}$ en éter dietílico (8,7 ml, 13 mmol), manteniendo la temperatura interna por debajo de -6 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a -78 °C. Después, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las porciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron, produciendo un residuo. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo (1:1) proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

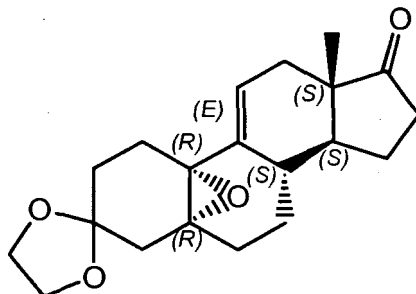
30

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,08 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 6,92 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 5,38 (s ancho, 1H), 4,41 - 3,52 (m, 7H), 2,42 - 1,62 (m, 24H), 0,52 (d, 3H, J = 5,1 Hz).

EM: 611 (M-18) H^+ .

Ejemplo 7

5 3,3-[1,2-Etanodiilbis(oxi)1-5 α ,10 α -oxidoestr-9(11)-en-17-ona

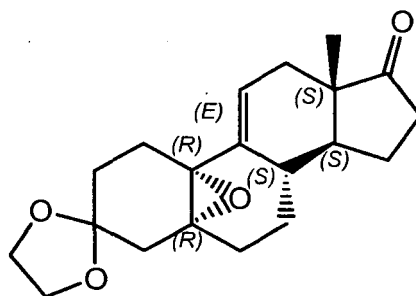


10 Se preparó una solución de etilendeltanona (4,0 g, 12,74 mmol) en 100 ml de diclorometano y se añadió bicarbonato
sódico (6,31 g, 75,17 mmol). La mezcla resultante se enfrió a menos de $-40\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió en porciones mCPBA (75%,
3,37 g, 14,65 mmol) en DCM (30 ml) mediante una jeringa. El mCPBA se aclaró en el matraz con DCM (10 ml) y
después, la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos en un baño de hielo. Se añadió agua y la mezcla de
reacción se agitó. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se
lavarón con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se
15 filtraron y se evaporaron, produciendo un aceite de color amarillo. El aceite se solidificó más tarde y después se
disolvió en diclorometano y se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo al 30-50%/hexano,
en forma de un gradiente, para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,06 (s a, 1H), 3,97-3,88 (m, 4H), 2,50-2,45 (m, 2H), 2,19-1,22 (m, 16H), 0,88 (s, 3H)

MH $^+$ = 331

Ejemplo 8

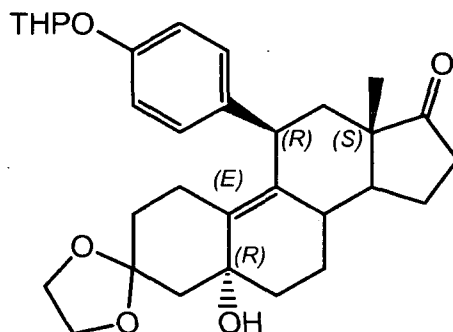


20 Procedimiento de trituración a gran escala:

Se preparó una solución de etilendeltanona (30 g, 95,54 mmol) en DCM (600 ml) y se le añadió bicarbonato sódico
(47,4 g, 563,69 mmol). La mezcla resultante se enfrió a menos de $-40\text{ }^\circ\text{C}$ en un baño de acetona con un poco de hielo
seco y mCPBA (75%, 3,37 g, 14,65 mmol). La temperatura del baño de refrigeración se dejó calentar a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1
hora. Después, se añadió agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases
25 orgánicas se lavarón con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron a
sequedad. El aceite pegajoso resultante se disolvió en éter dietílico (100 ml) y después se evaporó para dar una
sólido espumoso. Se añadió éter dietílico (100 ml) a la espuma. La mayoría de la espuma se disolvió, después el
disolvente se evaporó. Otra porción de éter dietílico (100 ml) se añadió y se agitó. Empezó a precipitarse un sólido de
color blanco, la mezcla se agitó vigorosamente y después se almacenó en la cámara frigorífica a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante una
30 noche. El sólido de color blanco se filtró, se lavó con éter dietílico frío y se secó en el embudo de vacío durante 3 días.
El compuesto del título se obtuvo en forma de un residuo. El análisis TLC indicó la presencia del compuesto del título y
una pequeña cantidad de subproducto. El compuesto del título se usó en reacciones posteriores sin purificación
adicional.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,06 (s a, 1H), 3,97-3,88 (m, 4H), 2,50-2,45 (m, 2H), 2,19-1,22 (m, 16H), 0,88 (s, 3H).

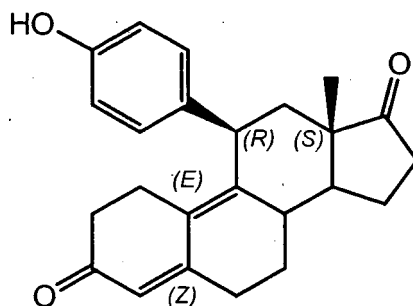
MH+ = 331

Ejemplo 9

- 5 En un matraz de fondo redondo que contenía cloruro de cobre (I) (2,3 g, 23,03 mmol) en una atmósfera de nitrógeno se añadió bromuro de 4-(2- tetrahidro-2-H-piranoxi)-fenilmagnesio (0,5 M en THF) (100 ml, 50 mmol). La mezcla de reacción se agitó rápidamente, volviéndose de color blanco, espesa y exotérmica. Después, a la mezcla de reacción se le añadió 3,3-etilendioxi-5a,10a-epoxiestr-9,11-en-17-ona (6,34 g, 19,19 mmol) y se agitó durante 2 horas. Se añadió cloruro de amonio saturado y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se evaporaron, produciendo un residuo.
- 10 El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo del 20 al 95%/hexanos para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,11 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,93(d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,36-5,31 (m, 1H), 4,37 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,04-3,89 (m, 5H), 3,63-3,59 (m, 1H), 2,46-2,29 (m, 5H), 2,11-1,98 (m, 5H), 1,89-1,80 (m, 5H), 1,70-1,51 (m, 7H), 1,29-1,24 (m, 2H), 0,88 (s, 3H).

- 15 M+Na = 531,2, MH(-agua) = 491

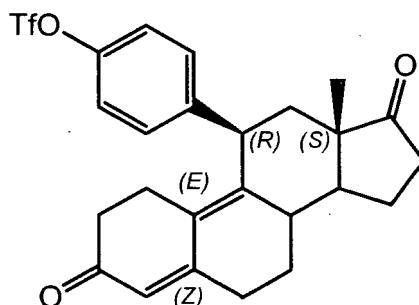
Ejemplo 10

- 20 Se disolvió 3,3-etilendioxi-5a-hidroxi-11b-[4-(2-tetrahidro-2-H-piranoxi)-fenil]-estr-9-en-17-ona (7,13 g, 14,02 mmol) en acetona (300 ml). Después, se añadió ácido oxálico (3,53 g, 28,03 mmol) en agua (65 ml). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 1,5 h. Se añadieron agua y EtOAc (100 ml/100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, produciendo un producto en bruto. El producto en bruto se purificó por columna en gel de sílice (EtOAc), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

- 25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,76 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,82 (s, 1H), 4,36 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,76-2,72 (s, 1H), 2,65-2,62 (m, 2H), 2,52-2,31 (m, 5H), 2,18-1,88 (m, 5H), 1,63-1,52 (m, 4H), 0,57 (s, 3H)

MH+ = 363,1, M+Na = 385,1, MH- = 361,2

Ejemplo 11

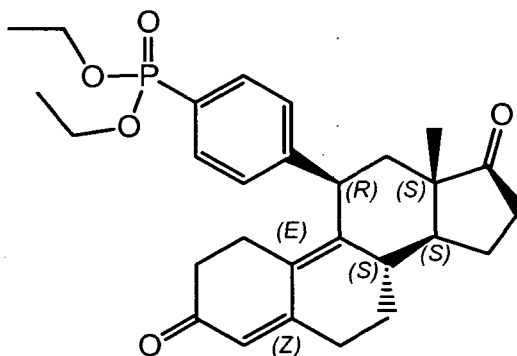


Se disolvió 3,3-etilendioxi-5 α -hidroxi-11 β -(4-hidroxi-fenil)-estr-9-en-17-ona (5,81 g, 16,0 mmol) en THF (280 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió en una porción NaH (1,41 g, 35,2 mmol, al 60% en aceite mineral). La mezcla resultante se agitó durante 10 min a -78 °C, después se añadió Tf₂N-fenilo (8,59 g, 24 mmol) en THF (20 ml). El baño de hielo seco se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después de detener la reacción con agua (100 ml), la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron, produciendo un residuo que se purificó por columna en gel de sílice (EtOAc 30-80%/Hexano), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,32-7,14 (m, 4H), 5,82 (s, 1H), 4,48 (d, 1H, J = 7,14 Hz), 2,78 ~ 1,93 (m, 12H), 1,6 (m, 4H), 0,56 (s, 3H).

EM (m/e): 495 (MH⁺), 517 (MNa⁺).

Ejemplo 12

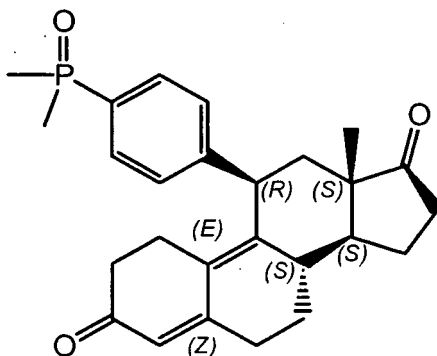


15 Una mezcla de 3,3-etilendioxi-5 α -hidroxi-11 β -(4-trifluorometanosulfonilo)-estr-9-en-17-ona (500 mg, 1,01 mmol), dietilfosfito (279 mg, 2,02 mmol), Pd(OAc)₂ (23 mg, 0,101 mmol), dppb (65 mg, 0,152 mmol), DIPEA (0,7 ml, 4,04 mmol) y 1,4-dioxano (12 ml) en un tubo apto para microondas se puso en un aparato de microondas CEM. La mezcla de reacción se irradió en microondas a 150 °C durante 30 min. Después, la mezcla de reacción se repartió entre agua/EtOAc (100 ml/100 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron y se concentraron, produciendo un residuo que se purificó por purificación sobre gel de sílice (MeOH al 0-15%/EtOAc), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,75 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,48 (d, 1H, J = 7,14 Hz), 4,15 (m, 4H), 2,78 ~ 1,93 (m, 16H), 1,33 (m, t, 6H, J = 7,6 Hz), 0,55 (s, 3H).

25 EM (m/e): 483 (MH⁺), 505 (MNa⁺), 481 (MH⁻).

Ejemplo 13

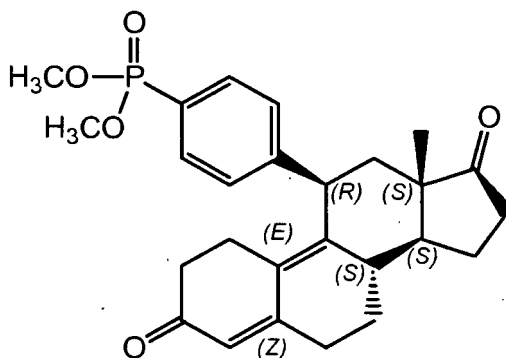


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 anterior y se aisló en forma de un residuo.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69-7,64 (m, 2H), 7,35-7,33 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 4,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,76-1,57 (m, 22H), 0,53 (s, 3H)

MH⁺ = 423,1, M+Na = 445,2

Ejemplo 14

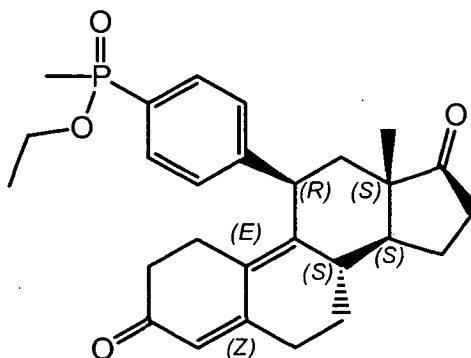


- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 anterior, y se aisló en forma de un residuo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,72 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,47 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 3,68 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,76 - 1,95 (m, 14H), 1,62 (m, 4H), 0,51 (s, 3H).

EM (m/e): 455 (MH⁺), 477 (MNa⁺), 481 (MH⁺).

- 15 **Ejemplo 15**



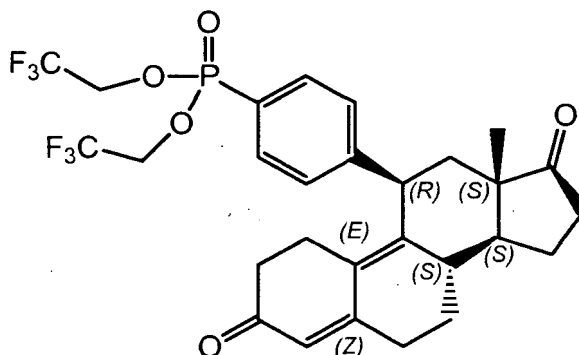
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 anterior y se aisló en

forma de un residuo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,73 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,48 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 4,08 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,78 - 1,93 (m, 19H), 1,30 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz), 0,55 (s, 3H)

EM (m/e): 475 (MNa^+), 451 (MH^+).

5 **Ejemplo 16**

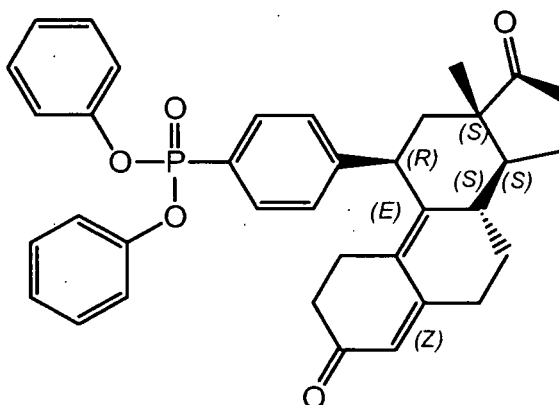


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 anterior y se aisló en forma de un residuo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,75 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,45 (m, 4H), 3,5 (s, 1H), 2,68 - 1,95(m, 16H), 0,50 (s, 3H).

10 EM (m/e): 591 (MH^+), 613 (MNa^+), 589 (MH^+).

Ejemplo 17

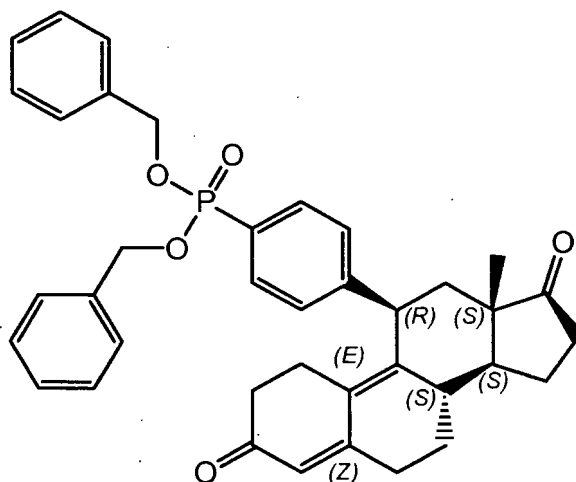


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 anterior y se aisló en forma de un residuo.

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,88 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,30-7,12 (m, 10H), 5,81 (s, 1H), 4,49(d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 2,72 - 1,49 (m, 16H), 0,48 (s, 3H).

EM (m/e): 579 (MH^+), 601 (MNa^+), 577 (MH^+).

Ejemplo 18

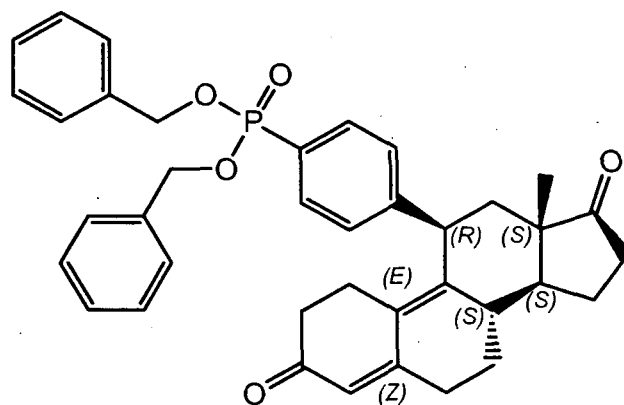


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 anterior y se aisló en forma de un residuo.

- 5 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,73 (m, 2H), 7,38 - 7,21 (m, 12H), 5,81 (s, 1H), 5,08 (m, 4H), 4,45 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 4,08 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 2,78- 1,93 (m, 14H), 0,52 (s, 3H).

EM (m/e): 606(MH⁺), 629 (MNa⁺), 605(MH⁺).

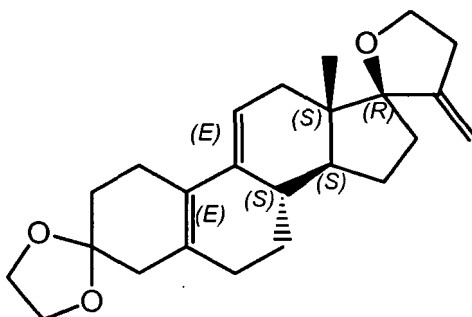
Ejemplo 19



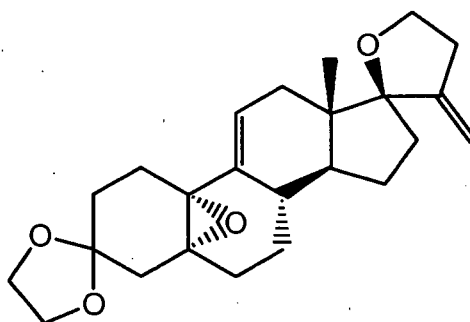
- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 anterior y se aisló en forma de un residuo.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,59 ~ 7,24 (m, 12H), 5,79 (s, 1H), 4,48 (d, 1H, J = 7,0 Hz), 2,78 (m, 16H), 0,51 (s, 3H).

EM (m/e): 615, 617 (MH⁺).

Ejemplo 20

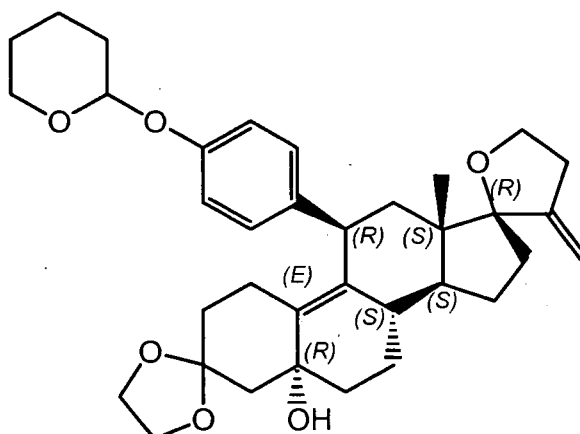
El compuesto del título se sintetizó a partir de etalendeltanona de acuerdo con el procedimiento presentado en Hamersma, J. A.; Orlemans, E. O. M.; Rewinkel, J. B. M. Documento EP0582338A2.

5 **Ejemplo 21**

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 anterior, partiendo de 19,24-Dinorca-5(10),9(11),20-trien-3-ona, 17,23-epoxi-, 1,2-etanodiil acetal cíclico, (17 α)-(9Cl) (4,0 g, 10,85 mmol).

- 10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 5,96 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,96-3,75 (m, 6H), 2,64-2,60 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,17-1,12 (m, 17H), 0,87 (s, 3H)

MH $^+$ = 385

Ejemplo 22

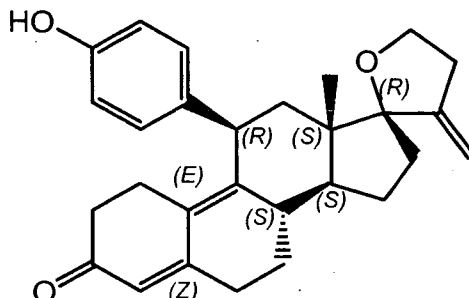
- 15 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 anterior, partiendo del compuesto preparado en el Ejemplo 21 anterior (1,0 g, 2,60 mmol).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,07 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,34 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,82 (s, 1H),

4,35 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 4,0-3,89 (m, 5H), 3,81-3,76 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,40-1,24 (m, 24H), 0,53 (s, 3H).

M+Na = 585, MH(-H₂O) = 545

Ejemplo 23



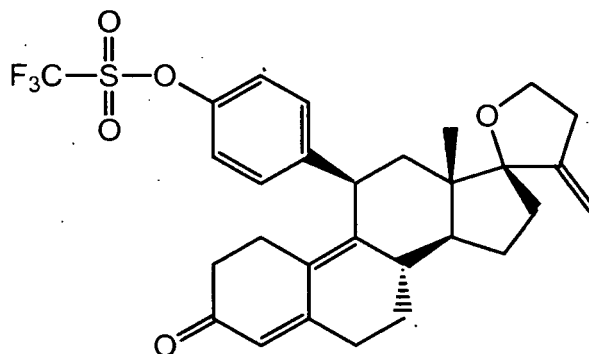
5

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento en 10 anterior, partiendo del compuesto preparado en el Ejemplo 11 anterior (100 mg, 0,178 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,99 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,73 (dd, J = 1,9 y 6,7 Hz, 2H), 5,77 (s, 1H), 5,44 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,23 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,87-3,80 (m, 2H), 2,69-1,24 (m, 18H), 0,59 (s, 3H)

10 M+Na = 439, MH+ = 417

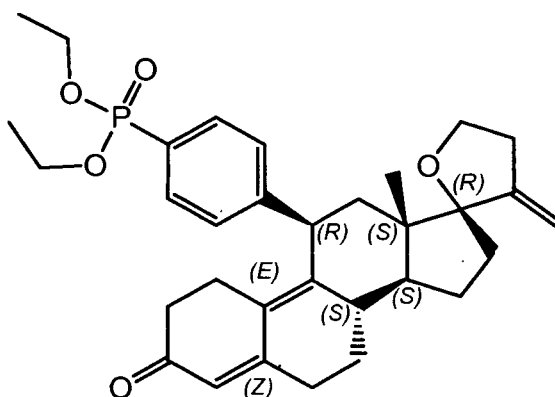
Ejemplo 24



El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 11 anterior, partiendo del compuesto preparado en el Ejemplo 23 anterior, (100 mg, 0,178 mmol).

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26-7,18 (m, 4H), 5,79 (s, 1H), 5,15 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,32 (d, J = 7,1, 1H), 3,87-3,77 (m, 2H), 2,72-2,56 (m, 5H), 2,48-1,24 (m, 13H), 0,54 (s, 3H)

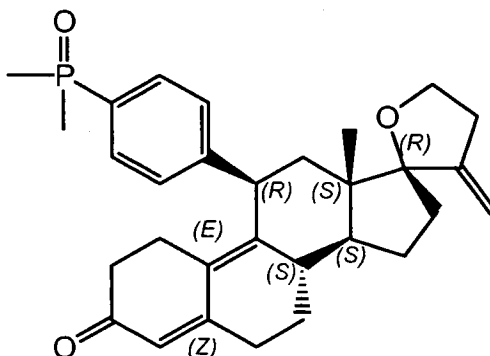
M+Na = 571, MH+ = 549

Ejemplo 25

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 24, anterior.

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (dd, J = 8,2 y 12,0 Hz, 2H), 7,28-7,26 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,34 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,17-4,05 (m, 4H), 3,85-3,79 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 5H), 2,49-1,24 (m, 19H), 0,53 (s, 3H)

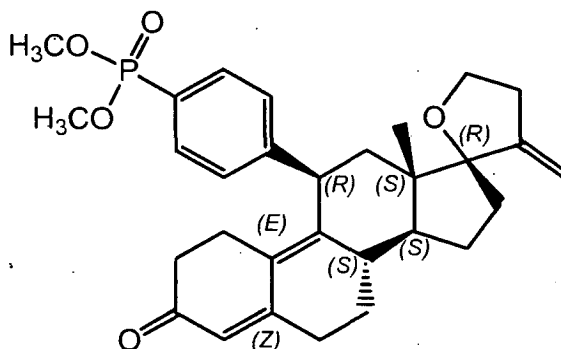
M+Na = 559, MH⁺ = 536

Ejemplo 26

- 10 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo de 19,24-dinorcola-4,9,20-trien-3-ona, 17,23-epoxi-11-(4-trifluorometanosulfoniloxifenil)-, (11β, 17α)- (9Cl), el compuesto preparado como en el Ejemplo 24, anterior

- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67-7,61 (dd, J = 8,5 y 11,4 Hz, 2H), 7,31-7,26 (dd, J = 2,0 y 8,3 Hz, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,15 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,34 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 2,73-2,53 (m, 5H), 2,49-0,80 (m, 18H), 0,55 (s, 3H)

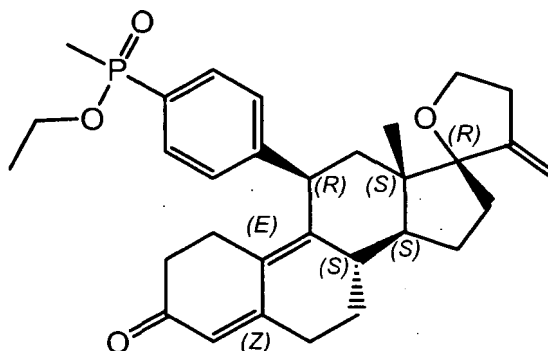
M+Na = 477, MH⁺ = 500

Ejemplo 27

5 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo de 19,24-dinorcola-4,9,20-trien-3-ona, 17,23-epoxi-11-(4-trifluorometanosulfonylofenil)-, (11 β ,17 α)- (9Cl), el compuesto preparado como en el Ejemplo 24, anterior

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,71 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,31 (d, 1H), 3,75 (m, 8H), 3,5 (s, 1H), 2,68 - 1,38 (m, 17H), 0,52 (s, 3H)

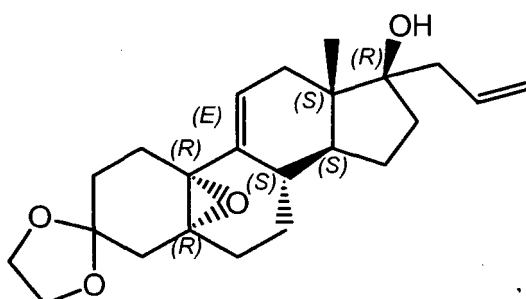
M+Na = 531, MH $^+$ = 509, 2MH $^+$ (1017).

10 **Ejemplo 28**

15 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo de 19,24-dinorcola-4,9,20-trien-3-ona, 17,23-epoxi-11-(4-trifluorometanosulfonylofenil)-, (11 β , 17 α)- (9Cl), el compuesto preparado como en el Ejemplo 24, anterior

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,72 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,08 (m, 2H), 3,82 (m, 2H), 3,4 (s, 1H), 2,71 - 1,22 (m, 23H), 0,52 (s, 3H)

M+Na = 507, MH $^+$ = 529.

Ejemplo 29

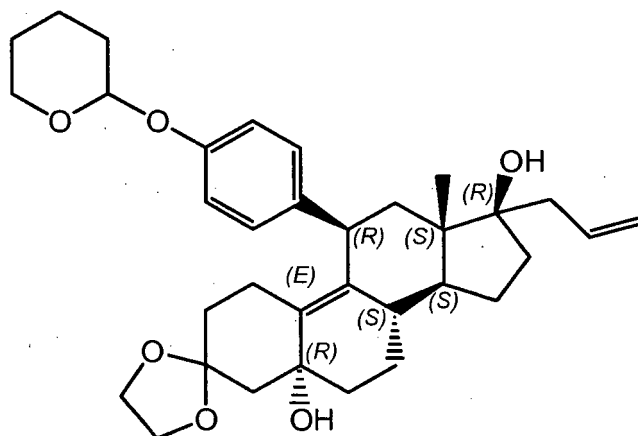
20

El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en Ejemplo 7 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 2, anterior.

MH+ = 373

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,08-6,06 (m, 1H), 6,00-5,94 (m, 1H), 5,21-5,13 (m, 2H), 3,96-3,87 (m, 4H), 2,51-2,46 (s, 1H), 2,30-1,11 (m, 20H), 0,89 (s, 3H)

Ejemplo 30



Procedimiento A: (CuCl, Grignard; cadena lateral C17 ya instalada, cadena lateral C11 instalada en segundo lugar)

10 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 9 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 29 anterior.

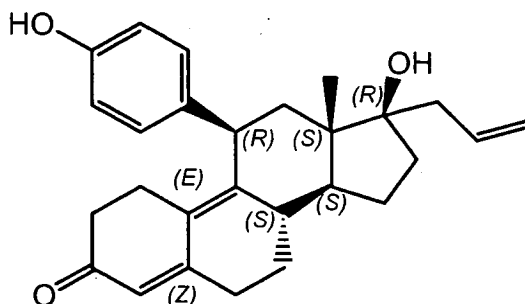
Procedimiento B: (Adición de alil MgBr; cadena lateral C11 instalada en primer lugar; cadena lateral C17 instalada en segundo lugar)

15 Una solución del compuesto preparado como en el Ejemplo 9 anterior, (0,65 g, 1,28 mmol) en THF (20 ml). A esta solución se le añadió bromuro de alilmagnesio (1,0 M en éter etílico, 5,11 ml, 5,11 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadió cloruro de amonio saturado y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. Este producto se usó en reacciones posteriores sin purificación adicional.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,92 (dd, J = 1,4 y 8,6 Hz, 2H), 6,03-5,93 (m, 1H), 5,36-5,32 (m, 1H), 5,20-5,10 (m, 2H), 4,38 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,05-3,88 (m, 4H), 3,63-3,58 (m, 1H), 2,48-1,24 (m, 28H), 0,50 (s, 3H).

M+Na = 573,5, MH(-agua) = 533,4

Ejemplo 31



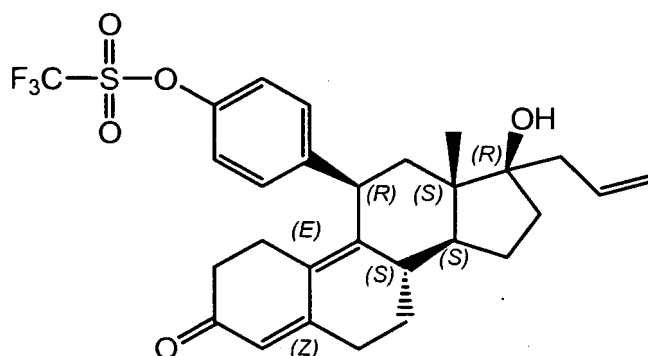
25 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 10 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 30 anterior.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,04-5,93 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,24-5,16

(m, 2H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,60-2,57 (m, 2H), 2,52-1,33 (m, 18H), 0,57 (s, 3H)

MH+ = 405

Ejemplo 32

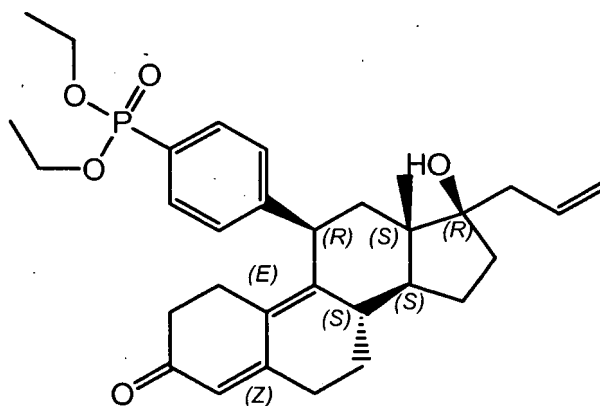


- 5 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 31 (216 mg, 0,53 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (d, J = 7,7 Hz; 2H), 7,19 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,03-5,93 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,25-5,17 (m, 2H), 4,44 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,52-2,20 (m, 7H), 2,11-1,95 (m, 3H), 1,71-1,32 (m, 6H), 0,52 (s, 3H).

MH+ = 536,8, M+Na = 558,8

Ejemplo 33

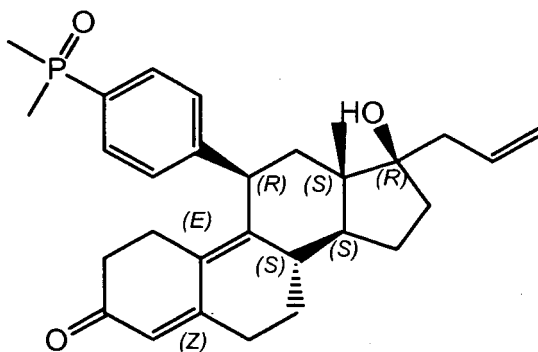


- 15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en el Ejemplo 12, anterior partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 31 anterior (47 mg, 0,0868 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

MH+ = 525,3, M+Na = 547.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (dd, J = 8,2 y 12,9 Hz, 2H), 7,30 (dd, J = 3,6 y 8,2 Hz, 2H), 6,03-5,91 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,28-5,17 (m, 2H), 4,46 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,17-4,07 (m, 4H), 2,74-2,68 (m, 1H), 2,70-1,25 (m, 24H), 0,52 (s, 3H).

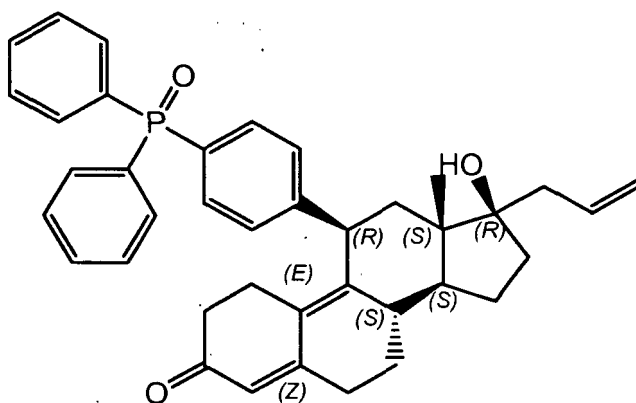
20

Ejemplo 34

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 31 anterior, (50 mg, 0,093 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, como una mezcla de rotámeros.

MH+ = 465,3, M+Na = 487,2.

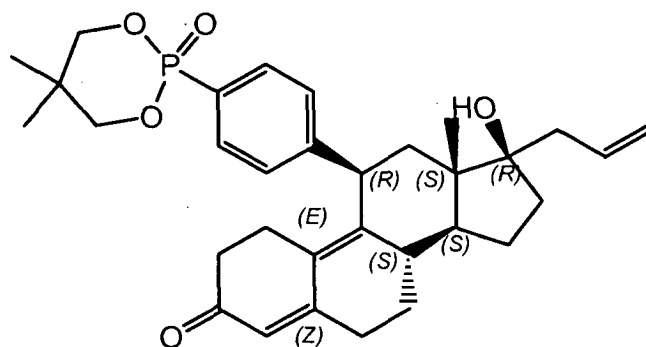
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66-7,60 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 2H), 6,03-5,93 (m, 0,7H), 5,79 (s, 1H), 5,65 (m, 0,3H), 5,24-5,16 (m, 2H), 4,46 (d, J = 6,8 Hz, 0,7H), 4,39 (d, J = 7,1 Hz, 0,3H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,50-1,24 (m, 22 H), 0,53 (s, 3H).

10 **Ejemplo 35**

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 31 anterior, (100 mg, 0,186 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

15 MH+ = 588,9.

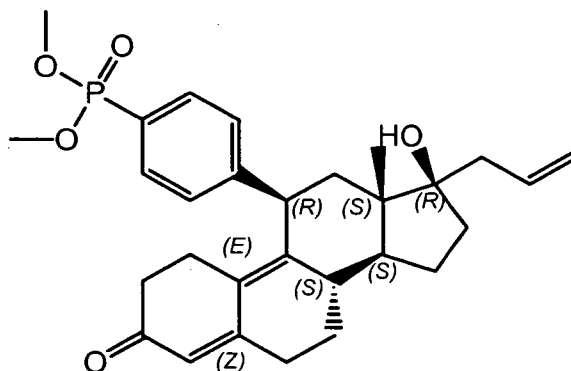
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67-7,61 (m, 4H), 7,58-7,43 (m, 8H), 7,31-7,28 (m, 2H), 6,03-5,93 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,25-5,16 (m, 2H), 4,46 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,58-1,33 (m, 18H), 0,54 (s, 3H).

Ejemplo 36

5 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 31 anterior, (100 mg, 0,186 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

MH+ = 536,8.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76 (dd, J = 8,1 y 13,2 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 3,6 y 7,6 Hz, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,69-5,58 (m, 2H), 4,40-4,27 (m, 3H), 3,88-3,79 (m, 2H), 2,74-2,66 (m, 1H), 2,60-2,58 (m, 2H), 2,47-1,20 (m, 17H) 1,17 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,52 (s, 3H).

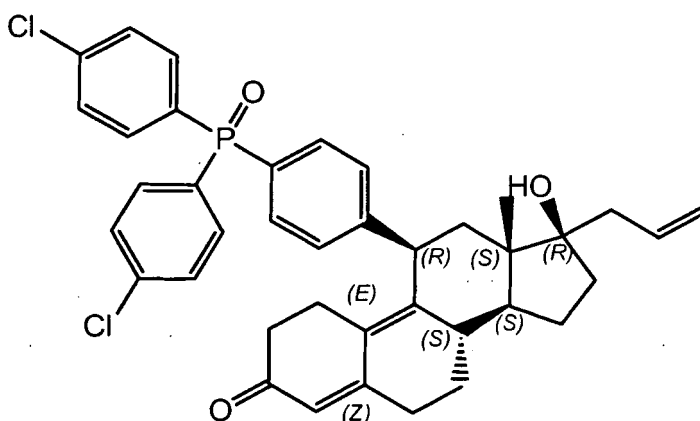
10 **Ejemplo 37**

El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 31 anterior (200 mg, 0,373 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

15 MH+ = 497,2, M+Na = 519,3

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74-7,67 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 2H), 6,03-5,93 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,28-5,17 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,53-1,25 (m, 17H), 0,52 (s, 3H).

Ejemplo 38

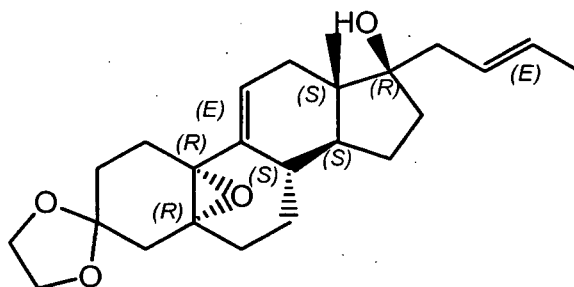


5 El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 31 anterior (200 mg, 0,373 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, como una mezcla de rotámeros.

MH+ = 657,2, MH- = 655,0, M+Na = 679,0

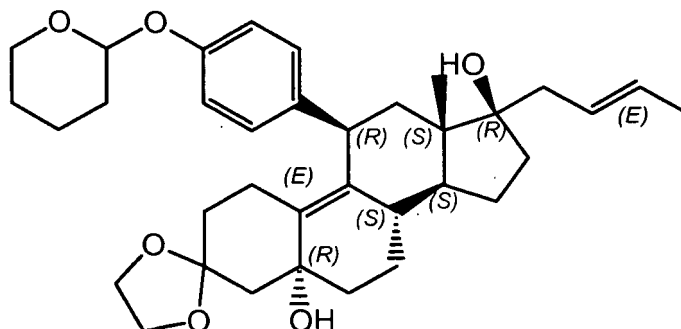
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,59-7,44 (m, 10H), 7,33-7,29 (m, 2H), 6,01-5,94 (m, 0,4H), 5,78 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 5,64-5,58 (m, 0,6H), 5,25-5,17 (m, 1H), 4,47 (d, J = 7,1 Hz, 0,4H), 4,40 (d, J = 7,2 Hz, 0,6H), 2,76-2,68 (m, 1H), 2,56 (m, 2H), 2,48-1,34 (m, 17H), 0,53 (s, 3H).

10 Ejemplo 39



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 7 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 3, (1,95 g, 5,26 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, como una mezcla de rotámeros

15 Ejemplo 40

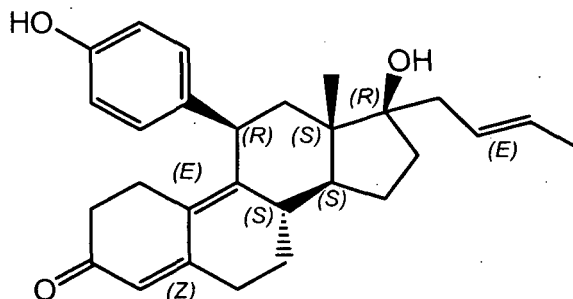


El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 9, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 39 anterior, (1,27 g, 3,29 mmol). El compuesto del título se obtuvo como un sólido blanquecino, como una mezcla de rotámeros.

M+Na = 587.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,91 (dd, J = 1,5 y 8,7 Hz, 2H), 6,08-6,00 (m, 0,5H), 5,95-5,86 (m, 0,5H), 5,35-5,32 (m, 0,5H), 5,15-5,08 (m, 2,5H), 4,37 (d, J = 3,9 Hz, 0,5H), 4,24 (d, J = 6,4 Hz, 0,5H), 4,04-3,84 (m, 4H), 3,62-3,58 (m, 0,5H), 3,45 (d, J = 5,4 Hz, 0,5H), 2,53-0,91 (m, 31H), 0,50 (d, J = 1,9 Hz, 3H).

5 **Ejemplo 41**

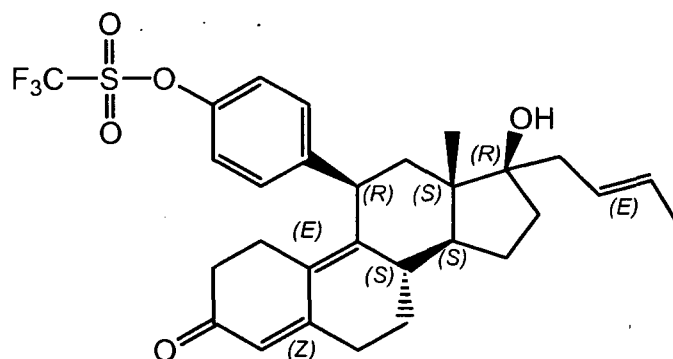


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 10 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 40 anterior, (585 mg, 1,04 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

10 MH+ = 419.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,02-7,00 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,74-6,71 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,08-5,98 (m, 1H), 5,77 (s, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,17-5,13 (m, 2H), 4,34 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,59-2,00 (m, 11H), 1,76 (s, 1H), 1,68-1,56 (m, 3H), 1,46-1,33 (m, 2H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,58 (s, 3H).

Ejemplo 42

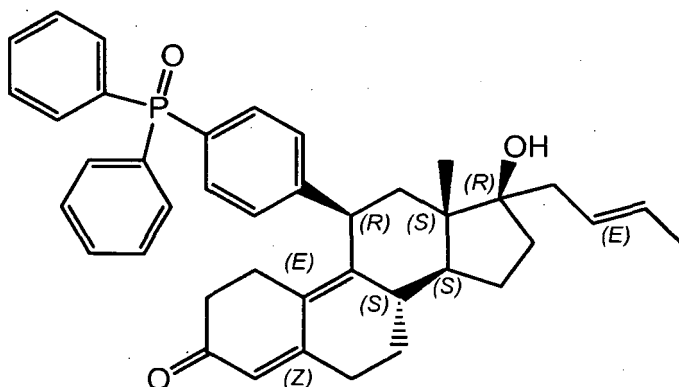


15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 11 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 41 anterior, (119 mg, 0,284 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

MH+ = 551,1

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,06-5,97 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,17-5,14 (m, 2H), 4,43 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,60-2,02 (m, 11H), 1,71-1,36 (m, 6H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,52 (s, 3H).

Ejemplo 43



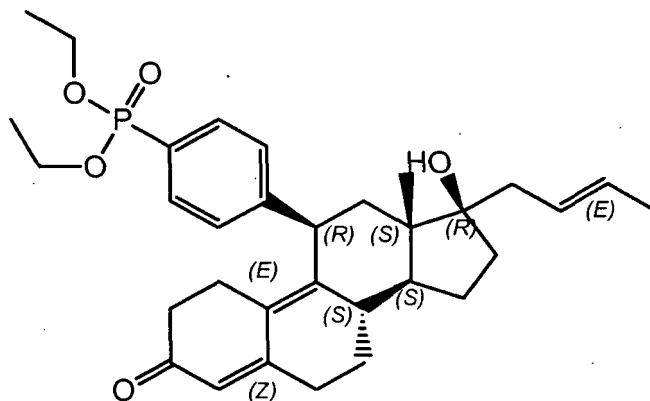
5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en ejemplo 42 anterior (30 mg, 0,054 mmol). El producto del compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

MH+ = 603,2

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74-7,45 (m, 12H), 7,30-7,28 (m, 2H), 6,06-5,97 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,17-5,13 (m, 2H), 4,45 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,58-1,15 (m, 20H), 0,54 (s, 3H).

Ejemplo 44

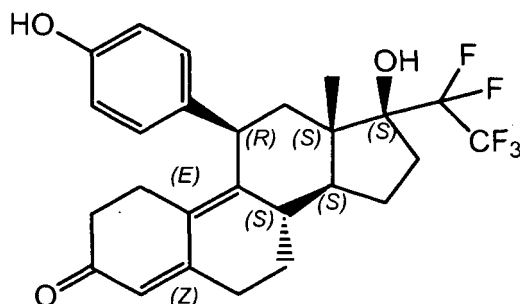


10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 42 anterior (30 mg, 0,054 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

MH+ = 539,2, M+Na = 561,2.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73-7,68 (m, 2H), 7,30-7,27 (m, 2H), 6,07-5,98 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 5,17-5,14 (m, 2H), 4,44 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,16-4,03 (m, 4H), 2,74-2,68 (m, 1H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,52-2,23 (m, 7H), 2,10-2,03 (m, 2H), 1,73-1,55 (m, 4H), 1,48-1,36 (m, 2H), 1,33-1,25 (m, 6H), 1,16 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,52 (s, 3H).

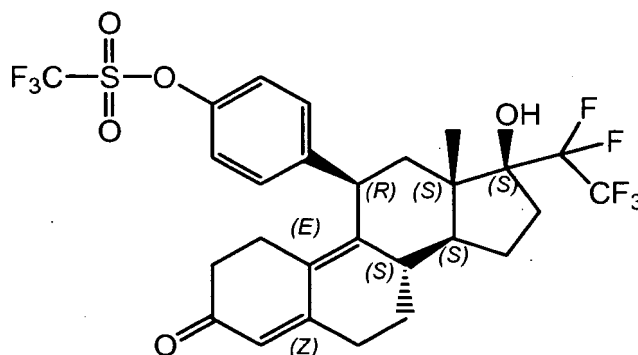
Ejemplo 45

5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 10 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 6 anterior (236 mg, 0,37 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

MH+ = 483,1

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,88 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,37 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 2,77-2,24 (m, 10H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 3H), 1,56-1,40 (m, 2H), 0,62 (s, 3H).

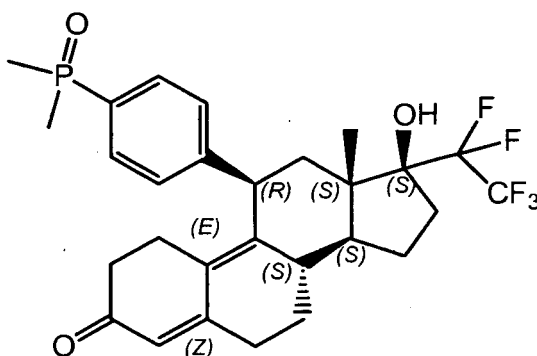
Ejemplo 46

10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 11 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 45 anterior (105 mg, 0,218 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

MH+ = 615,2, M+Na = 637,0

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,29-7,26 (m, 2H), 7,21 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,47 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,61-2,23 (m, 10H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,83-1,75 (m, 3H), 1,55-1,43 (m, 2H), 0,57 (s, 3H).

Ejemplo 47

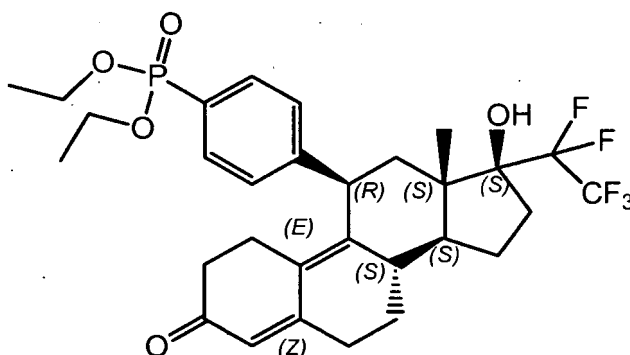
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto

preparado como en el Ejemplo 46 anterior (50 mg, 0,08 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

MH+ = 543,2, M+Na = 565,2

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,68-7,63 (m, 2H), 7,39 (dd, J = 1,8 Hz y 8,0 Hz, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,50 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,82-2,72 (m, 1H), 2,64-2,20 (m, 10H), 1,85-1,43 (m, 10H), 1,58-1,40 (m, 2H), 0,60 (s, 3H).

Ejemplo 48

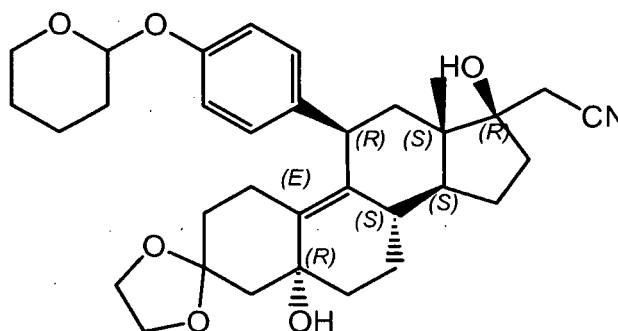


10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 46 anterior (23 mg, 0,0374 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

MH+ = 603,2, M+Na = 625,2

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (dd, J = 8,1 y 12,9 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 3,5 y 7,7 Hz, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,49 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,16-4,02 (m, 4H), 2,76-1,26 (m, 23 H), 0,58 (s, 3H).

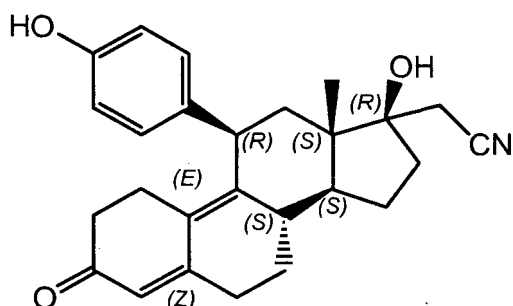
Ejemplo 49



15 En un matraz de fondo redondo se añadió THF (12 ml) y se enfrió usando un baño de hielo seco-acetona, en una atmósfera de nitrógeno. A continuación, se añadió n-butilitio (2,5 M, 1,6 ml, 4 mmol) seguido de acetonitrilo (0,35 ml, 6,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos, tiempo durante el cual la mezcla de reacción se volvió de color naranja. Una solución del compuesto preparado como en el Ejemplo 9
20 (3,3-etilendioxi-5a-hidroxi-11b-[4-(2-tetrahidro-2-H-piranoxi)-fenil]-estr-9-en-17-ona) (700 mg, 1,376 mmol) en THF (5 ml) se añadió y la mezcla de reacción se volvió espesa y difícil de agitar. La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo seco-acetona durante 15 minutos y después se calentó a temperatura ambiente. Se añadieron cloruro de amonio saturado y agua y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo del 10 al 40%/hexanos y después con acetato de etilo para asegurarse de que se eluyeran todos
25 los productos. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

M+Na = 572,3, MH(-agua) = 532,3.

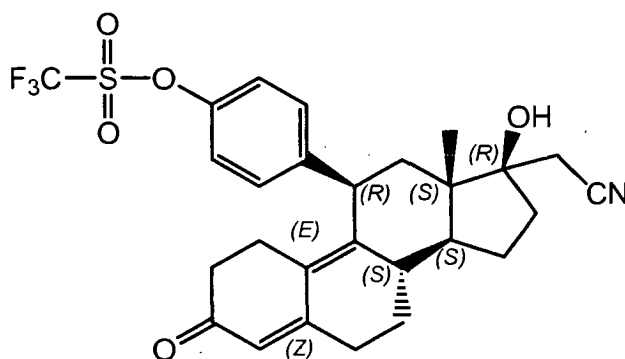
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,09 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,93 (dd, J = 1,3 y 8,7 Hz, 2H), 5,36-5,32 (m, 1H), 4,40 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 4,04-3,90 (m, 6H), 3,62-3,59 (m, 1H), 2,64-1,24 (m, 26H), 0,52 (d, J = 1,3 Hz, 3H).

Ejemplo 50

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 10 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 49 (440 mg, 0,80 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

MH+ = 404,2

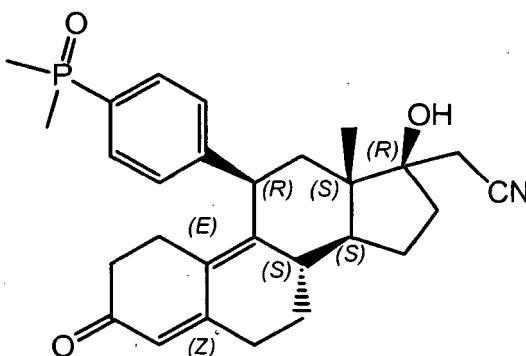
RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,73 (s, 1H), 4,42 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 2,81-1,29 (m, 20H), 0,59 (s, 3H).

Ejemplo 51

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 11 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 50 anterior, (78 mg, 0,193 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

MH+ = 536,2, M+Na = 558,2.

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,20 (m, 4H), 5,81 (s, 1H), 4,48 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,75-2,30 (m, 10H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,95-1,77 (m, 4H), 1,47-1,42 (m, 3H), 0,55 (s, 3H).

Ejemplo 52

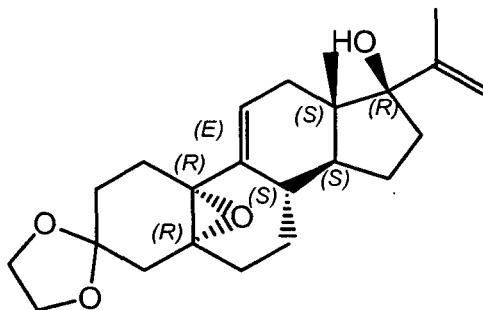
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 51, 3,3- etilendioxi-5a-17b-dihidroxi-11b-[4-(trifluorometanosulfonilo)fenil]

]19-nor-17a-pregn-9-eno-21-carbonitrilo (66 mg, 0,123 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

MH+ = 464,2

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (dd, J = 8,3 Hz y 11,3 Hz, 2H), 7,32 (dd, J = 2,0 Hz y 8,1 Hz, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,49 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 2,75-2,27 (m, 12H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,95-1,87 (m, 2H), 1,74 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,50-1,40 (m, 3H), 0,56 (s, 3H).

Ejemplo 53

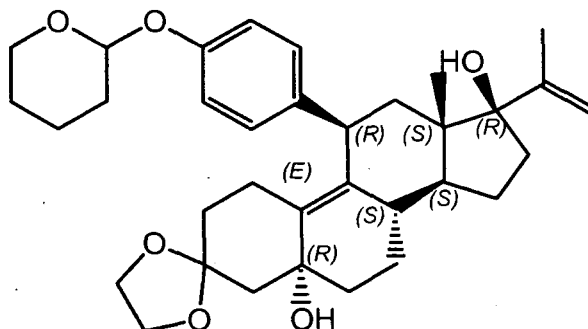


10 Este compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 47 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 1 anterior (2,8 g, 7,85 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

MH+ = 373,2, MH(-agua) = 355,2

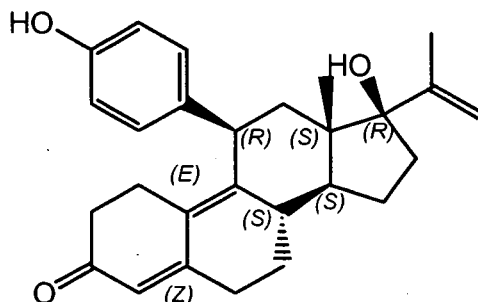
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,01 (m, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 4H), 2,47-2,43 (m, 1H), 2,17-1,10 (m, 21H), 0,90 (s, 3H).

15 Ejemplo 54



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 9 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 53 anterior, (1,0 g, 2,68 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

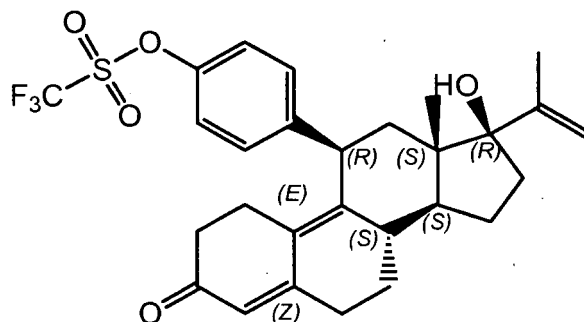
20 MH(-agua) = 533,3.

Ejemplo 55

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 10 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 54 anterior (148 mg, 2,68 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco, como una mezcla de rotámeros.

MH+ = 405,3

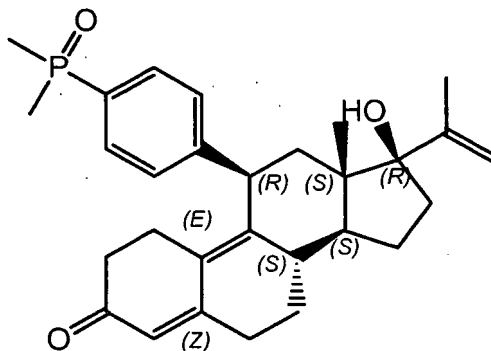
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 5,75 (s, 0,4H), 5,65 (m, 0,6H), 5,12 (s, 0,4H), 5,09 (s, 0,6H), 4,96 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,27 (d, 0,4H), 4,20 (s, 0,6H), 2,72-1,25 (m, 20H), 0,87 (s, 1,8H), 0,62 (s, 1,2H).

10 Ejemplo 56

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 11 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 54 anterior, (380 mg, 0,94 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

15 MH+ = 537,2, M+Na = 559,2

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,26 (m, 2H), 7,20-7,18 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,36 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,98-3,90 (m, 1H), 2,75-1,43 (m, 19H), 0,57 (s, 3H).

Ejemplo 57

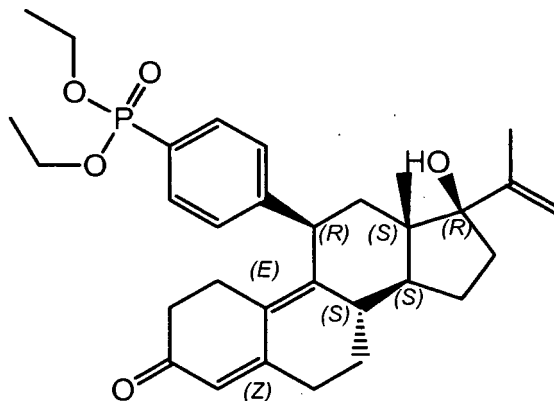
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 33 anterior, (50 mg, 0,093 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un

sólido de color blanco.

MH+ = 465,3, M+Na = 487,2.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (dd, J = 8,1 y 11,3 Hz, 2H), 7,33-7,25 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,37 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,70-1,24 (m, 26H), 0,57 (s, 3H).

5 Ejemplo 58

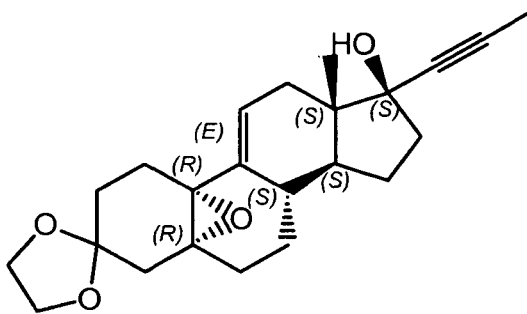


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 33 anterior (100 mg, 0,186 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

10 MH+ = 525,3, M+Na = 547,2

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,72 (dd, J = 8,2 y 13,0 Hz, 2H), 7,30-7,27 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,37 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,17-4,05 (m, 4H), 2,70-11,25 (m, 26H), 0,56 (s, 3H).

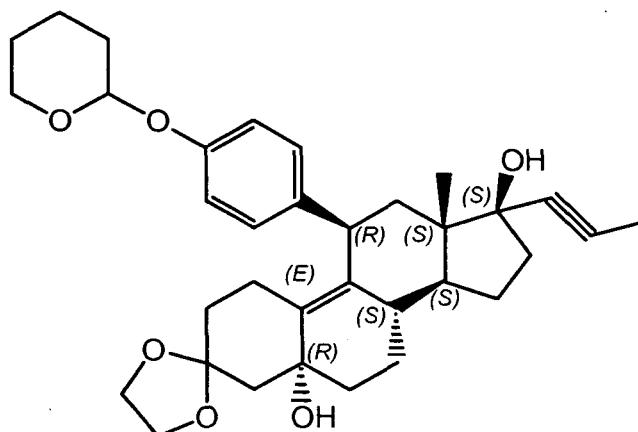
Ejemplo 59



15 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 7 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 4 anterior (8,05 g, 22,7 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

MH+ = 371,2.

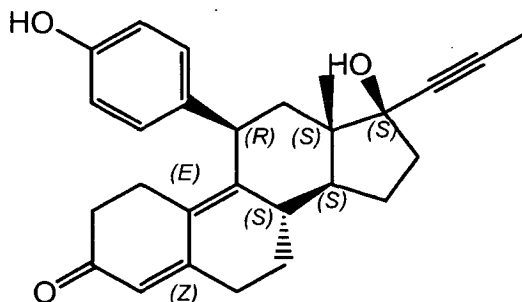
20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,08 (m, 1H), 3,96-3,87 (m, 4H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,52-2,47 (m, 1H), 2,23-1,20 (m, 20H), 0,82 (s, 3H).

Ejemplo 60

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 9 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 11 (3,3-etilendioxi- α -hidroxi-11 β -[4-(2-tetrahidro-2-H-piranoxi)-fenil]-estr-9-en-17-ona) (2,7 g, 7,29 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

M+Na = 571,2, MH(-agua) = 531,2

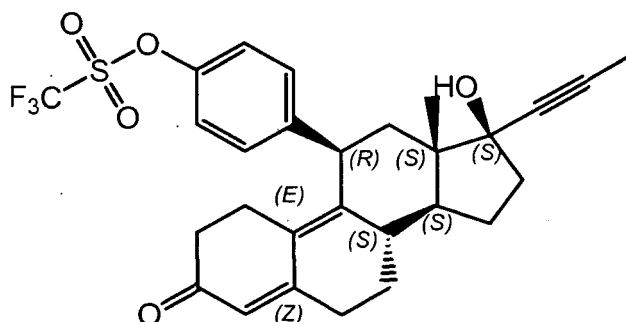
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,10 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,92 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 5,35-5,30 (m, 1H), 4,43-4,42 (m, 1H), 4,28 (d estrecho, 1H), 4,02-3,91 (m, 4H), 3,64-3,58 (m, 1H), 2,49-1,26 (m, 29H), 0,46 (s, 3H).

Ejemplo 61

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 10 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 60 anterior (290 mg, 5,29 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un residuo usado en etapas posteriores sin purificación adicional.

MH+ = 403,1

15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,79 (s, 1H), 4,35 d, J = 7,1 Hz, 1H), 3,95-3,85 (m, 2H), 2,60-1,30 (m, 19H), 0,52 (s, 3H).

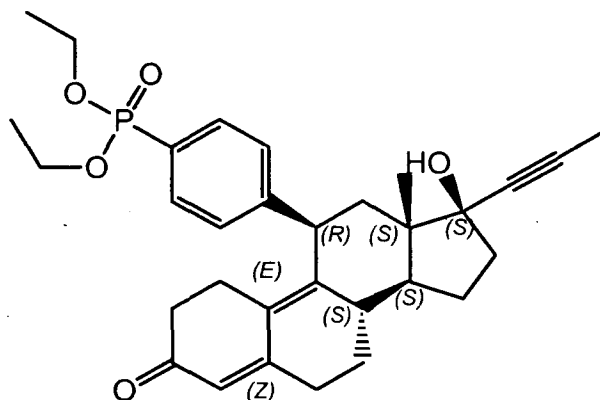
Ejemplo 62

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 11 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 61 anterior (2,1 g, 5,29 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

MH+ = 535,0, M+Na = 557,1

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,27 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,61-2,58 (m, 2H), 2,47-1,30 (m, 17H), 0,47 (s, 3H).

Ejemplo 63

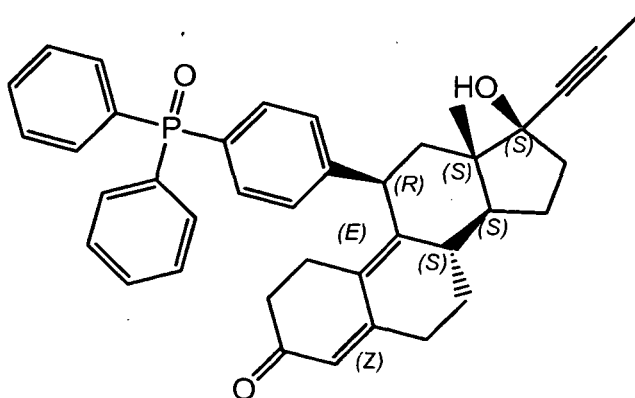


- 10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 62 anterior (200 mg, 0,374 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

MH+ = 523,5, M+Na = 545,5

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,74-7,69 (m, 2H), 7,31-7,28 (m, 2H), 5,79 (s, 1H), 4,46 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,17-4,05 (m, 4H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,50-1,40 (m, 23H), 0,47 (s, 3H).

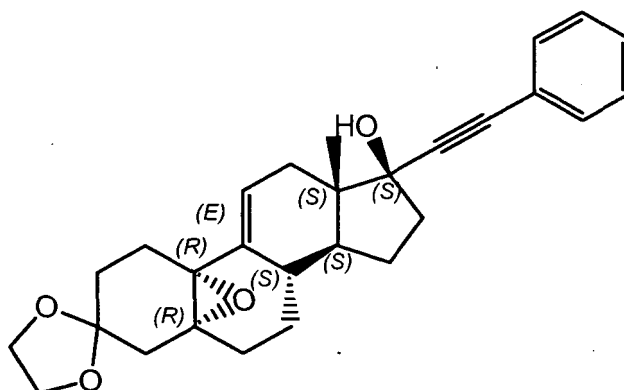
- 15 **Ejemplo 64**



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 62 anterior (200 mg, 0,374 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

- 20 MH+ = 586,8.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67-7,62 (m, 4H), 7,57-7,53 (m, 4H), 7,48-7,43 (m, 4H), 7,31-7,28 (m, 2H), 5,77 (s, 1H), 4,47 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,58-2,52 (m, 2H), 2,48-1,30 (m, 17H), 0,49 (s, 3H)

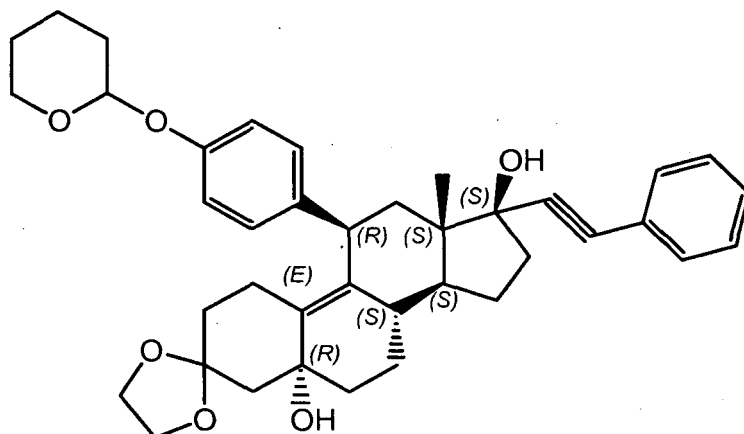
Ejemplo 65

5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 7, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 5 anterior (2,66 g, 6,39 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

M+Na = 455,2

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44-7,38 (m, 3H), 7,32-7,28 (m, 2H), 6,10 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 3,96-3,88 (m, 4H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,00-1,15 (m, 19H), 0,90 (d, J = 3,3 Hz, 3H).

Ejemplo 66

10

Procedimiento A:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 9 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 41 (1,0 g, 2,31 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

15

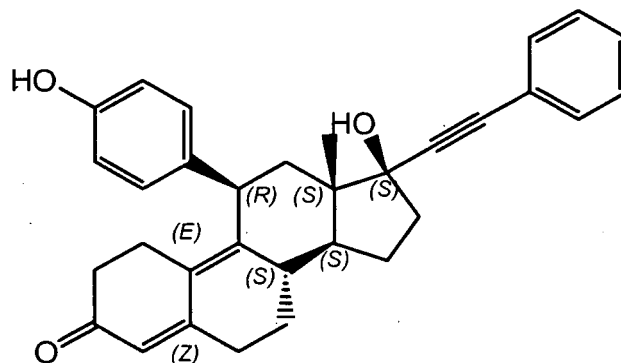
Procedimiento B:

El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 30, procedimiento B, (3,3-etilendioxi-5a-hidroxi-11b-[4-(2-tetrahydro-2-H-piranoxi)-fenil]-estr-9-en-17-ona) (2,97 g, 5,84 mmol) y bromuro de fenilacetilén magnesio, anteriores. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

20

M+Na = 633,3, MH(-agua) = 593,3

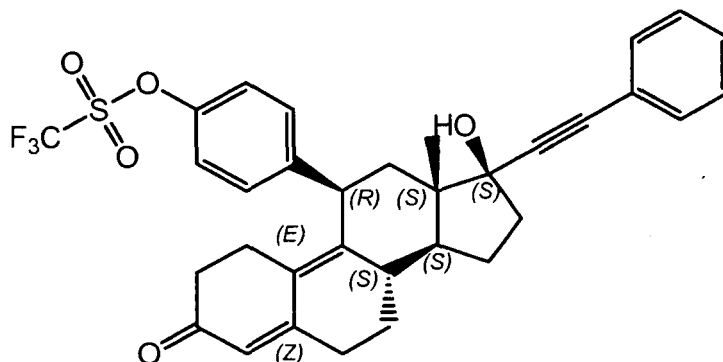
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,44 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 3H), 7,12 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 5,37-5,33 (m, 1H), 4,34 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,04-3,88 (m, 4H), 3,62-3,59 (m, 1H), 2,45-1,30 (m, 26H), 0,53 (d, J = 1,5 Hz, 3H).

Ejemplo 67

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 10 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 66 anterior (213 mg, 0,35 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

MH⁺ = 464,9

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,45 (m, 2H), 7,34-7,32 (m, 3H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,38 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,78-2,70 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 2H), 2,49-1,45 (m, 15H), 0,59 (s, 3H).

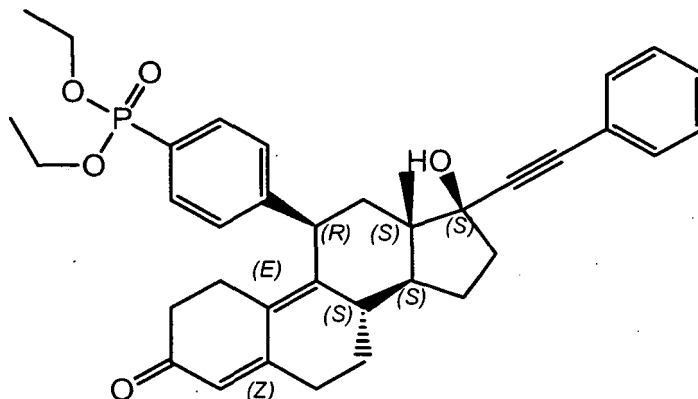
Ejemplo 68

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 11 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 67 anterior (161 mg, 0,347 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

MH⁺ = 597,2, M+Na = 619,0

15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,44 (m, 2H), 7,38-7,20 (m, 7H), 5,80 (s, 1H), 4,47 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,60-1,40 (m, 16H), 0,54 (s, 3H).

Ejemplo 69



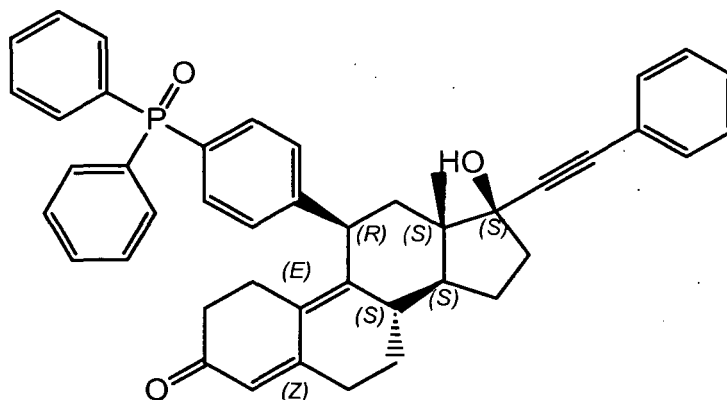
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 68 anterior (50 mg, 0,084 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

5

MH+ = 585,2, M+Na = 607,2

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,76-7,70 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 5H), 5,79 (s, 1H), 4,50 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,15-4,08 (m, 4H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,61-2,25 (m, 9H), 2,10-2,04 (m, 4H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,56-1,40 (m, 1H), 1,32 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 0,54 (s, 3H).

10 Ejemplo 70

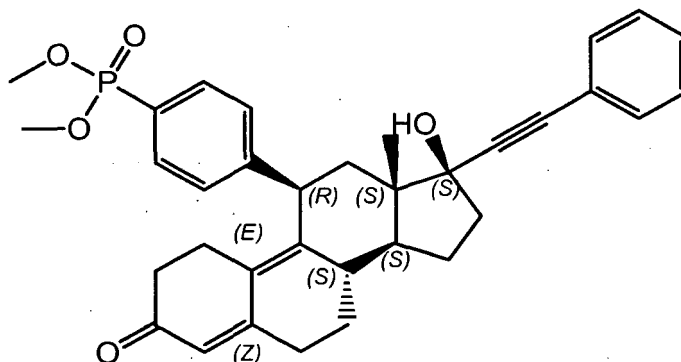


El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 68 anterior (50 mg, 0,084 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

15 MH+ = 649, M+Na = 671,1, MH- = 647,1

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,67-7,63 (m, 4H), 7,59-7,53 (m, 4H), 7,48-7,44 (m, 6H), 7,34-7,30 (m, 5H), 5,77 (s, 1H), 4,49 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,59-2,24 (m, 9H), 2,09-2,02 (m, 3H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,51-1,40 (m, 2H), 0,56 (s, 3H).

Ejemplo 71



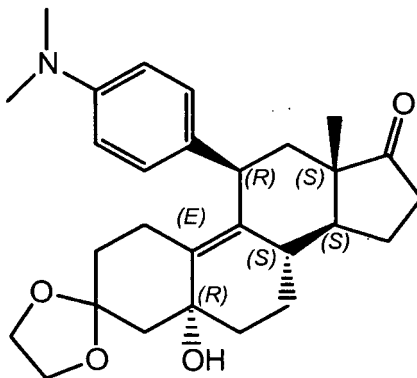
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 68 anterior (50 mg, 0,084 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

M+Na = 579, MH⁻ = 555,2

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,75-7,70 (m, 2H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 5H), 5,79 (s, 1H), 4,49 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,98-3,78 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,77-1,22 (m, 17H), 0,54 (s, 3H).

10 Un experto en la técnica reconocerá que, además de seguir los procedimientos descritos en los Esquemas detallados anteriormente, pueden prepararse compuestos adicionales de fórmula (I) de manera similar de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 1-71 anteriores.

Ejemplo 72

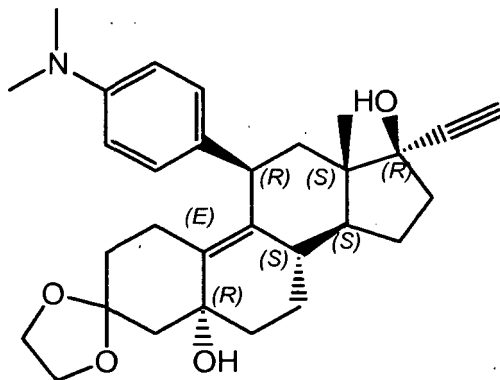


15 Se puso cloruro de cobre (1,24 g, 12,51 mmol, 1,3 equivalentes) en un matraz de fondo redondo, en una atmósfera de nitrógeno y después a la mezcla se le añadió bromuro de 4-(N,N-dimetil)anilina (50 ml, 0,5 M en THF, 25 mmol, 2,6 equivalentes). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 5 minutos hasta que todo el cloruro de cobre se disolvió. Después, a la mezcla de reacción se le añadió una solución de 3,3-etilendioxi-5a-10a-epoxiestr-9,11-en-17-ona (3,2 g, 9,62 mmol) en THF (50 ml). La mezcla de reacción se volvió turbia y de color blanco, se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se añadió una solución saturada de cloruro de amonio. La solución acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo del 10 al 100%/hexanos para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,02 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 6,62 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 4,38 - 3,85 (m, 5H), 2,92 (s, 6H), 2,48 - 1,56 (m, 19 H), 0,51 (s, 3H).

25 EM: MH⁺ (478)

Ejemplo 73

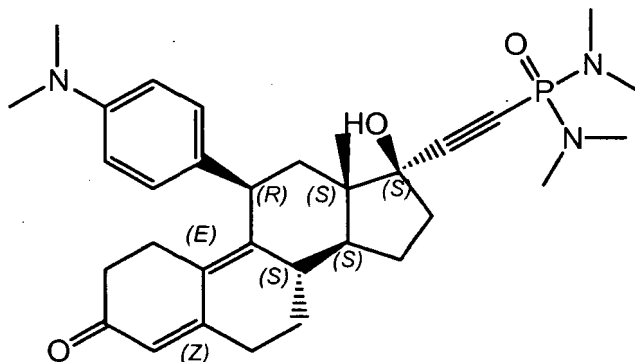


5 A una solución de 3,3-etilendioxi-5a-hidroxi-11b-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-estr-9-en-17-ona (1,1 g, 2,44 mmol) en THF (20 ml) se le añadió etinil MgBr (0,5 M en THF, 11,76 ml, 5,88 mmol). Después de 16 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/solución acuosa de NH₄Cl. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró. El producto en bruto se purificó en columna sobre gel de sílice (3:7 de EtOAc/Hex.) produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,08 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 6,68 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 4,4 2 - 3,85 (m, 5H), 2,91 (s, 6H), 2,42 - 1,56 (m, 19H), 0,52 (s, 3H).

10 EM: MH⁺ (478)

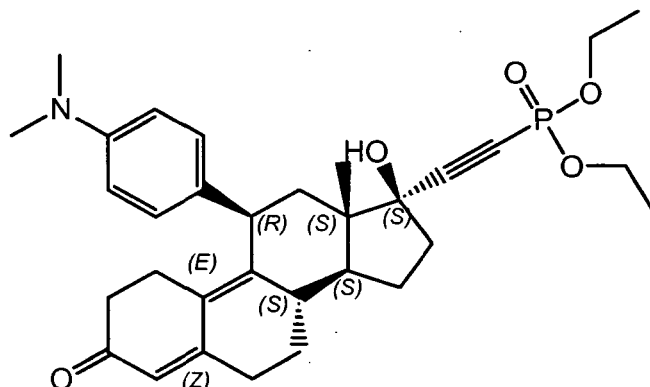
Ejemplo 74



15 A una solución de 3,3-etilendioxi-5a,17b-dihidroxi-11b-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-19-nor-17a-pregn-9-eno-21-etino (50 mg, 0,1048 mmol) en THF (5 ml) se le añadió LHMDS (0,35 ml, 1,0 M) a temperatura ambiente. Después de 30 min, se añadió cloruro de bis(dimetilamino)fosforilo (59 mg, 0,3459 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, a la mezcla de reacción se le añadió p-TSA·H₂O (10 mg). Después de agitar a 50 °C durante 1 hora, la mezcla de reacción en bruto se repartió entre EtOAc/solución acuosa de NaHCO₃. La fase orgánica se aisló, se secó y se concentró. El residuo en bruto resultante se purificó en TLC preparativa, produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

20 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,08 (m, 2H), 6,62 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 4,38 - 3,62 y 2,98 ~ 1,29 (m, 36H), 0,55 (s, 3H).

EM (m/e): 550 (MH⁺).

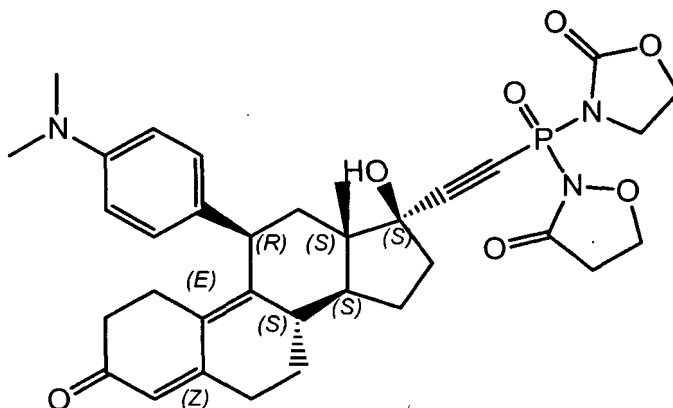
Ejemplo 75

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 74 anterior, partiendo del compuesto

preparado como en el Ejemplo 73 anterior, (82 mg, 0,133 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,02 (d, 2H, J = 9,4 Hz), 6,62 (d, 2H, J = 9,4 Hz), 5,78 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,10 (m, 4H), 2,94 - 1,26 (m, 29H), 0,61 (s, 3H).

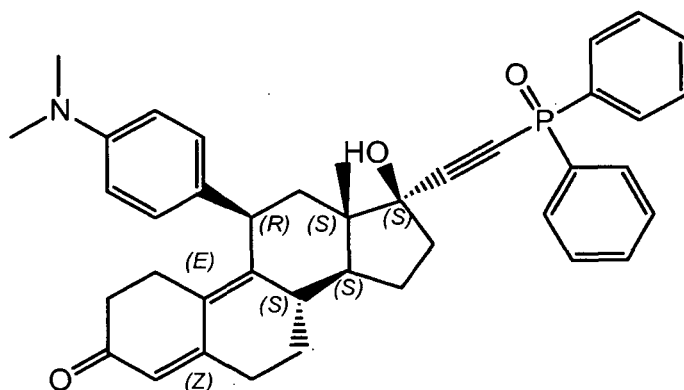
EM (m/e): 552 (MH⁺)

Ejemplo 76

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 74 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 73 anterior (50 mg, 0,10 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,02 (d, 2H, J = 9,4 Hz), 6,62 (d, 2H, J = 9,4 Hz), 5,78 (s, 1H), 4,41 (m, 4H), 4,10 (m, 4H), 2,94 ~ 1,42 (m, 24H), 0,61 (s, 3H).

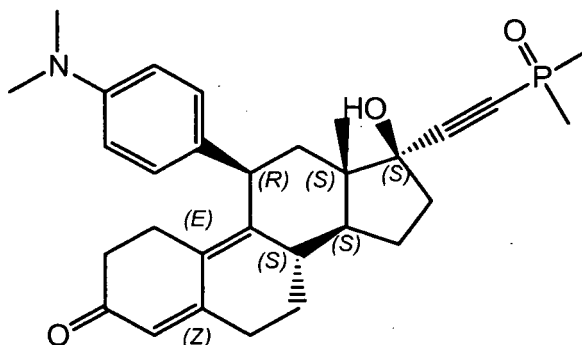
EM (m/e): 634 (MH⁺), 656 (MNa⁺).

Ejemplo 77

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 74 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 73 anterior (0,10 g, 0,21 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,78 (m, 5H), 7,48 (m, 5H), 7,02 (d, 2H, $J = 9,4$ Hz), 6,62 (d, 2H, $J = 9,4$ Hz), 5,74 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 2,94 - 1,26 (m, 23H), 0,72 (s, 3H).

EM (m/e): 616 (MH^+).

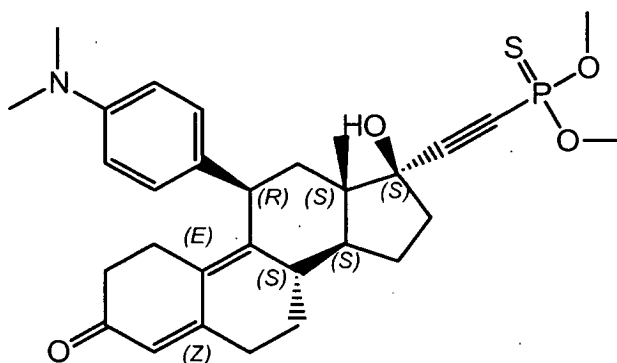
Ejemplo 78

10 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 74 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 73 anterior (108 mg, 0,2264 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,02 (d, 2H, $J = 9,4$ Hz), 6,68 (d, 2H, $J = 9,4$ Hz), 5,74 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 2,94 - 1,26 (m, 29H), 0,61 (s, 3H).

EM (m/e): 492 (MH^+), 514 (MNa^+).

Ejemplo 79



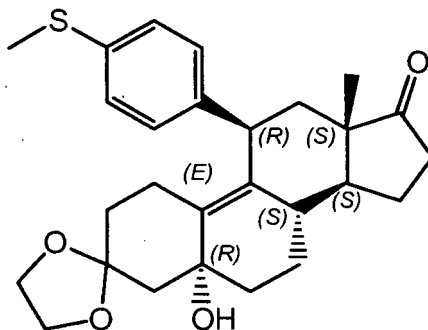
5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 74 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 73 anterior (100 mg, 0,21 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,02 (d, 2H, $J = 9,4$ Hz), 6,68 (d, 2H, $J = 9,4$ Hz), 5,74 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 3,75 (m, 6H, 2-OMe), 2,94 - 1,26 (m, 23H), 0,61 (s, 3H).

EM (m/e): 540 (MH^+), 562 (MNa^+).

Ejemplo 80



10

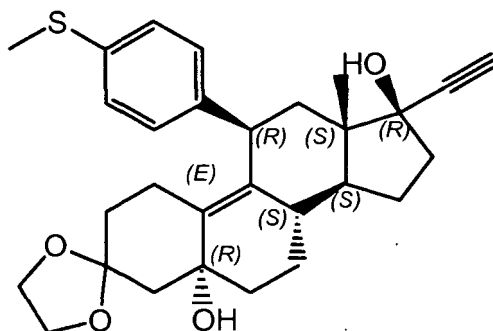
15

20

Una solución de bromuro de 4-tioanisolmagnesio (0,5 M, 100 ml, 50 mmol) se añadió a cloruro de cobre (I) (2,49 g, 25,18 mmol) y se agitó rápidamente. La mezcla de reacción liberó calor y se volvió turbia y de color verde. Cuando el calor se disipó y se disolvió la mayor parte del sólido, se añadió una solución de 3,3-etilendioxi-5a,10a-epoxiestr-9,11-en-17-ona (6,4 g, 19,37 mmol) en THF (100 ml). La mezcla de reacción se volvió inmediatamente de color marrón y se volvió turbia. Después de agitar durante 2 horas, se añadió cloruro de amonio saturado. Después, la mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y después el disolvente se evaporó. El sólido blanquecino resultante se recogió en diclorometano y se filtró. Esto se repitió 4 veces. El filtrado se purificó por cromatografía en columna, eluyendo con acetato de etilo del 20 al 95%/hexanos para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

$\text{M}+\text{Na} = 477,0$, $\text{MH}(-\text{agua}) = 437,1$.

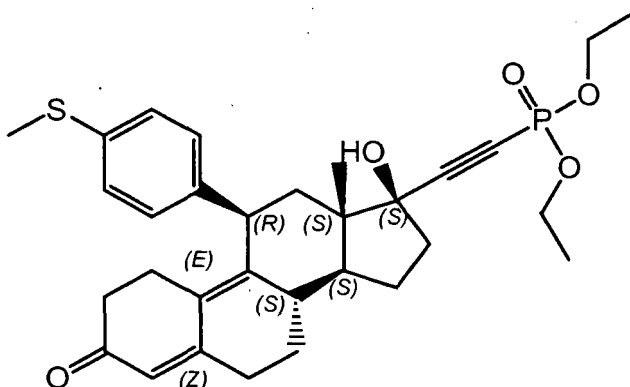
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,14 (s, 4H), 4,38 (s, 1H), 4,28 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,04-3,91 (m, 4H), 2,46-2,25 (m, 10H), 2,11-1,21 (m, 11H), 0,50 (s, 3H).

Ejemplo 81

Se preparó una solución del compuesto preparado como en el Ejemplo 80 anterior (1,77 g, 3,89 mmol) en THF (35 ml). Se añadió una solución de bromuro de etilmagnesio (0,5 M, 31 ml, 15,56 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después, se añadió una solución de cloruro de amonio saturado. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo, se secó, se filtró y el disolvente se evaporó. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo del 10 al 60%/hexanos) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco.

M+Na = 503,2, MH(-agua) = 463,2.

10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,14 (s, 4H), 4,39 (s, 1H), 4,29 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,04-3,88 (m, 4H), 2,60 (s, 1H), 2,47-1,49 (m, 22H), 0,47 (s, 3H).

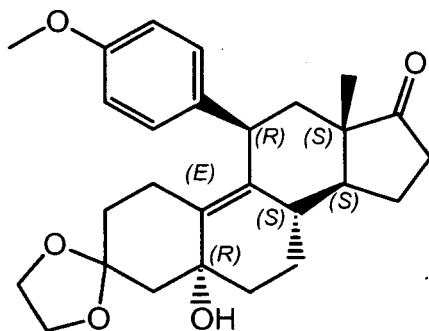
Ejemplo 82

15 Se preparó una solución del compuesto preparado como en el Ejemplo 81 anterior (50 mg, 0,104 mmol) en THF (8 ml), en un matraz de fondo redondo de 50 ml. Se añadió una solución de hexametildisilazida de litio en tolueno (1,0 M, 0,34 ml, 0,343 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 minutos. Después, se añadió una solución de clorofosfato de dietilo (0,05 ml, 0,343 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el disolvente se evaporó produciendo producto en bruto. El producto en bruto se usó para la siguiente etapa sin purificación.

25 Se preparó una solución del producto en bruto preparado anteriormente (64 mg, 0,104 mmol) en acetona (3 ml). Se añadió ácido oxálico (29 mg, 0,230 mmol) en una cantidad mínima de agua y la mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 2 horas. Después, se añadió agua a la mezcla de reacción. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y el disolvente se evaporó, produciendo un residuo de color amarillo. El residuo se purificó por TLC preparativa eluyendo con acetato de etilo al 80%/hexanos para producir el compuesto del título

MH+ = 555,2, M+Na = 577,2.

30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,40-4,36 (m, 1H), 4,16-4,04 (m, 4H), 2,80-1,25 (m, 26H), 0,58 (s, 3H).

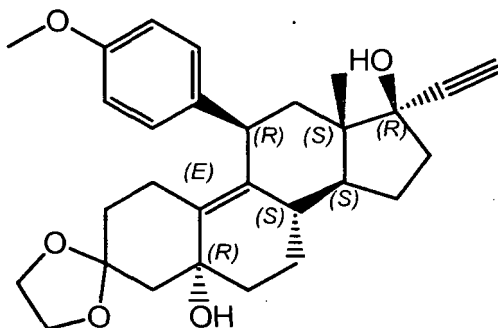
Ejemplo 83

5

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 72 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 7 anterior (2,85 g, 8,66 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

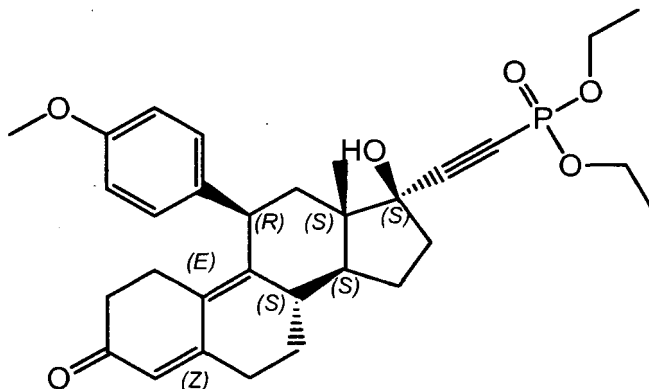
RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,14 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 6,81 (d, 2H, J = 9,1 Hz), 4,3 (m, 1H), 4 (m, 4H), 3,78 (s, 3H), 2,42 - 1,56 (m, 18H), 0,5 (s, 3H).

EM: (M-18) $^+$ (421), MNa $^+$ (461)

Ejemplo 84

10

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 73 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 83 anterior (1,26 g, 2,88 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 85

15

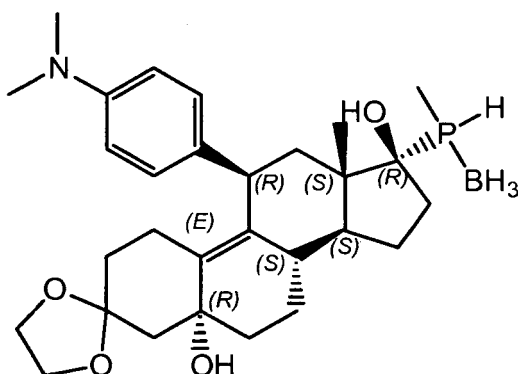
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 74 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 84 anterior (85 mg, 0,183 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,09 (d, 2H, J = 9,4 Hz), 6,81 (d, 2H, J = 9,4 Hz), 5,78 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,28 - 4,08 (m, 7H), 2,82

- 1,26 (m, 23H), 0,61 (s, 3H).

EM (m/e): 539 (MH⁺).

Ejemplo 86

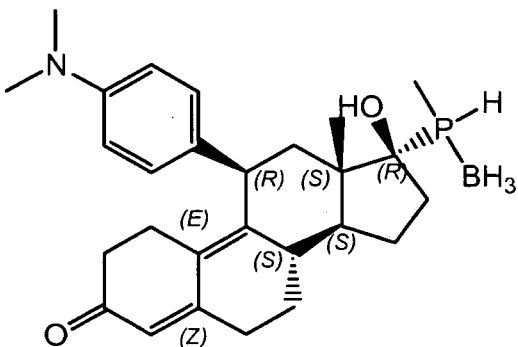


- 5 A -78 °C, en un matraz de fondo redondo de 50 ml, se pusieron THF (2,5 ml) y CH₃PH₂·BH₃ (0,047 g, 0,75 mmol). Se añadió n-BuLi (0,3 ml, 2,5 M en hexanos, 0,75 mmol) y la mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 1 h. Después, se añadió el compuesto preparado como en el Ejemplo 72 anterior (0,113 g, 0,25 mmol) en THF (2,5 ml). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con agua. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), después se secó y se concentró, produciendo el producto en bruto que se purificó por TLC preparativa (3:7 de EtOAc/Hex) para producir el compuesto del título en forma de un residuo.

MH⁺ (514)

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,08 (m, 2H), 6,68 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 3,92 (m, 4H), 3,50 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 2,41 - 1,3 (m, 29H), 1,21 (s, 3H), 0,52 (d, 3H, J = 4,1 Hz).

Ejemplo 87

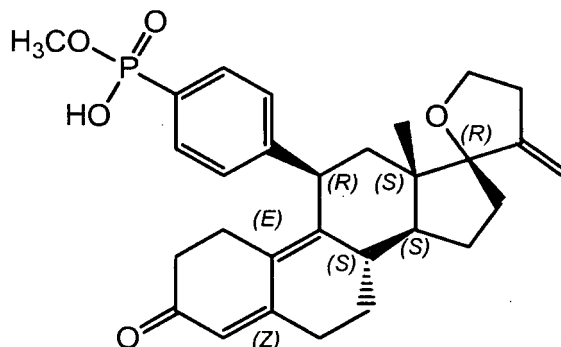


- 15 El compuesto preparado como en el Ejemplo 86 anterior, 11 (50 mg, 0,097 mmol), se agitó con p-TSA·H₂O (5 mg) en acetona (10 ml) a 60 °C durante 1,5 h. Después, la mezcla resultante se repartió en 50 ml de EtOAc/50 ml de agua. La fase orgánica se secó y se concentró, produciendo un aceite de color pardo. El aceite de color pardo se purificó en TLC preparativa (EtOAc al10%/Hexano), produciendo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino.

20 MH⁺ (452), 2MNa⁺ (925)

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,08 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 6,66 (d, 2H, J = 9,2 Hz), 5,72 (s, 1H), 5,5 (m, 1H), 4,30 (m, 2H), 3,5 (s, 1H), 2,91 - 1,22 (m, 27 H), 0,52 (d, 3H, J = 6,1 Hz).

Ejemplo 88

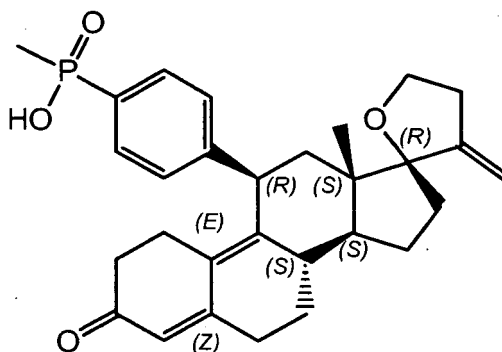
19,24-Dinorcola-4,9,20-trien-3-ona,17,23-epoxi-11-(4-(hidroxi-metoxi-fosforilfenil)-,(11β,17α)-(9Cl) (Compuesto N° 17)

- 5 Una mezcla de 19,24-dinorcola-4,9,20-trien-3-ona, 17,23-epoxi-11-(4-(dimetoxi-fosforilfenil)-, (11β,17α)-(9Cl) preparada como en el Ejemplo 27 anterior (80 mg, 0,157 mmol) en tBuOH (2,4 ml), agua (1,2 ml) y LiOH (8 mg, 0,314 mmol) se agitó a 80 °C durante 2,5 horas. La solución resultante se repartió entre EtOAc/agua (50 ml/50 ml). La fase orgánica se secó y se concentró. El material en bruto resultante se purificó por TLC preparativa (MeOH al 30%/diclorometano), produciendo el compuesto del título en forma de un residuo.
- 10 RMN ¹H δ (MeOD) δ 7,70 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 5,70 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,42 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 3,80 (m, 3H), 3,42 (m, 4H), 2,78 - 1,08 (m, 17H), 0,58 (s, 3H).

EM: MH⁺ (495), MNa⁺ (517).2MH⁺ (989), 2MNa⁺ (1011).

Ejemplo 89

- 15 **19,24-Dinorcola-4,9,20-trien-3-ona,17,23-epoxi-11-[4-(hidroxi-metil-fosfinoil)fenil]-,(11β,17α)-(9Cl) (Compuesto N° 22)**

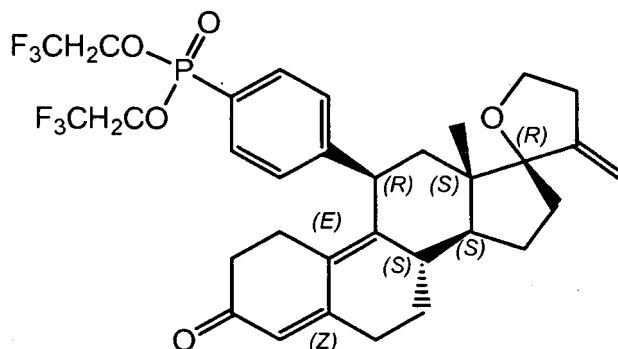


- 20 Se mezcló 19,24-dinorcola-4,9,20-trien-3-ona, 17,23-epoxi-11-[4-(etoxi-metil-fosfinoil)fenil]-, (11β,17α)- (9Cl), el compuesto preparado como en el Ejemplo 28 (14,8 mg, 0,0327 mmol) y LiOH (3,3 mg, 0,137 mmol), con tBuOH (0,3 g) y agua (50 μl). Después de agitar la mezcla de reacción a 90 °C durante 30 min, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc/agua (50 ml/50 ml). La fase orgánica se lavó con NaHCO₃ (ac.) y después salmuera. La solución resultante se secó, se concentró y el aceite en bruto resultante se purificó por TLC preparativa (MeOH al 30%/diclorometano), proporcionando el compuesto del título en forma de un residuo.

RMN ¹H (MeOD) δ 7,68 (m, 2H), 7,21 (m, 2H), 5,72 (s, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,42 (d, 1H), 3,80 (m, 2H), 2,78 - 1,29 (m, 22H), 0,56 (s, 3H). C₂₉H₃₅O₄P

- 25 EM: MNa⁺ (501), MH⁻ (477).

Ejemplo 90

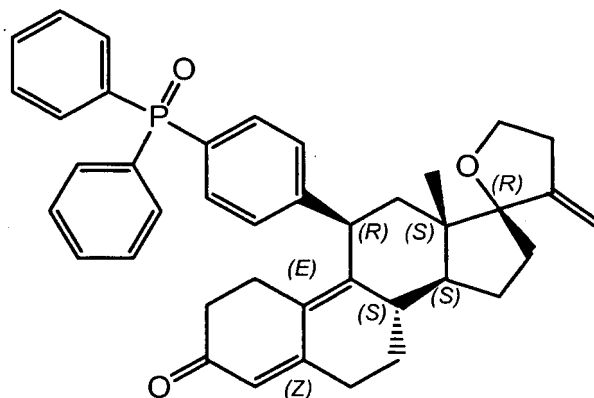
19,24-Dinorcola-4,9,20-trien-3-ona,17,23-epoxi-11-[4-[Bis-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fosforil]-fenil]-,(11 β ,17 α)-(9Cl)
(Compuesto N° 38)

- 5 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 24 anterior.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,72 (m, 2H), 7,32 (m, 2H), 5,75 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,45 (m, 5H), 3,81 (m, 2H), 2,71 - 1,34 (m, 18H), 0,52 (s, 3H). $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{F}_6\text{O}_5\text{P}$

MH+ = 645, M+Na = 667.

10 Ejemplo 91

19,24-Dinorcola-4,9,20-trien-3-ona, 17,23-epoxi-11-[4-(difenil-fosfinoil)-fenil]-, (11 β ,17 α)-(9Cl)
36)

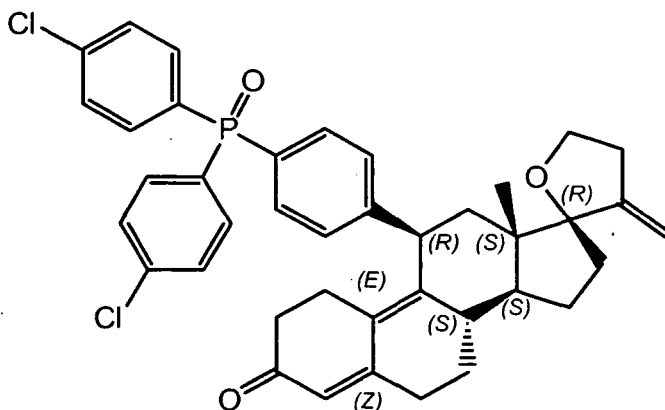
- 15 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 24 anterior.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 8,02 (m, 2H), 7,62 - 7,42 (m, 12H), 5,72 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,33 (d, 1H, = 5,9 Hz), 3,81 (m, 2H), 2,71 - 1,42 (m, 18H), 0,52 (s, 3H).

MH+ = 601, M+Na = 623.

Ejemplo 92

19,24-Dinorcola-4,9,20-trien-3-ona, 17,23-epoxi-11-[4-[Bis-(4-clorofenil)-fosfinoil]-fenil]-, (11 β ,17 α)- (9Cl) (Compuesto N $^{\circ}$ 39)



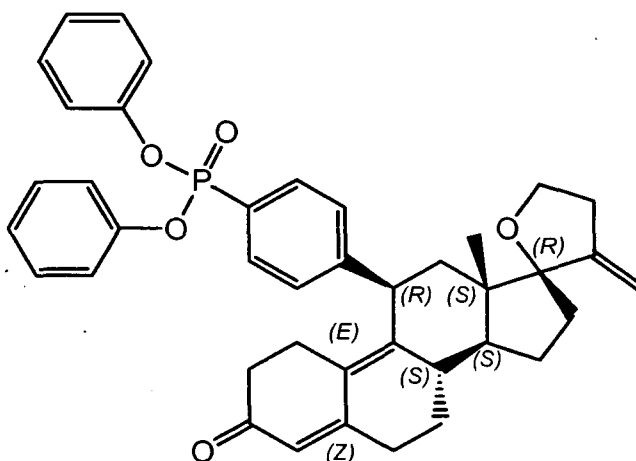
- 5 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 24 anterior.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,62 ~ 7,28 (m, 12H), 5,72 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,32 (d, 1H, $J = 6,2$ Hz), 3,53 (m, 2H), 2,68 - 1,38 (m, 18H), 0,52 (s, 3H).

MH+ = 669, M+Na = 691.

10 Ejemplo 93

19,24-Dinorcola-4,9,20-trien-3-ona, 17,23-epoxi-11-(4-(difenoxi-fosforilfenil)-, (11 β ,17 α)- (9Cl) (Compuesto N $^{\circ}$ 37)



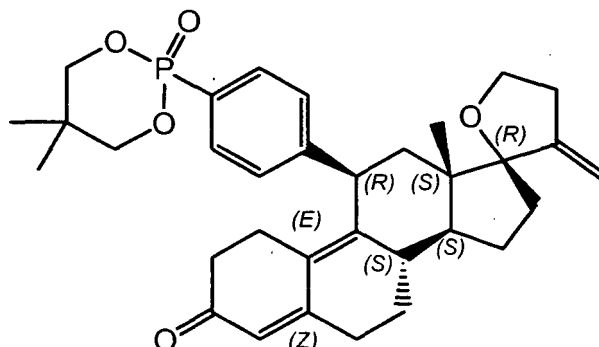
- 15 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 24 anterior.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 7,82 (m, 2H), 7,28 - 7,08 (m, 12H), 5,72 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,32 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz), 3,82 (m, 2H), 2,71 - 1,41 (m, 18H), 0,51 (s, 3H).

MH+ = 633, M+Na = 655.

Ejemplo 94

19,24-Dinorcola-4,9,20-trien-3-ona, 17,23-epoxi-11-[4-(5,5-Dimetil-2-oxo-2λ⁵-[1,3,2]dioxafosfinan-2-il)-fenil]-, (11β,17α)- (9Cl) (Compuesto N° 23)



- 5 El compuesto del título se preparó en forma de un sólido de color blanco de acuerdo con el procedimiento en el Ejemplo 12 anterior, partiendo del compuesto preparado como en el Ejemplo 24, anterior.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,78 (m, 2H); 7,28 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,32 (m, 3H), 3,85 (m, 5H), 2,72 - 1,35 (m, 17H), 1,18 (s, 3H), 1,02 (s, 3H), 0,55 (s, 3H).

MH⁺ = 549,3, M+Na = 571,3.

- 10 Un experto en la técnica reconocerá que además de seguir los procedimientos descritos en los Esquemas detallados anteriormente, los compuestos adicionales de fórmula (II) pueden prepararse de manera similar de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 72-94 anteriores.

Ejemplo 95-97

Ejemplo 95: ensayo de fosfatasa alcalina en línea celular de cáncer de mama humano T47D:

- 15 Se cultivaron células de cáncer de mama humano T47D en medio RPMI sin rojo fenol (Invitrogen) que contenía suero bovino fetal inactivado por calor 10% (v/v) (FBS; Hyclone), penicilina-estreptomina 1% (v/v) (Invitrogen), glutamina 1% (p/v) (Invitrogen) e insulina 10 mg/ml (Sigma). Las condiciones de incubación fueron 37 °C en un ambiente de dióxido de carbono 5% (v/v) humidificado.

- 20 Las células se sembraron en placas de cultivo tisular de 96 pocillos a 10.000 células por pocillo en medio de ensayo [medio RPMI sin rojo fenol (Invitrogen) que contenía FBS tratado con carbón 5% (v/v) FBS (Hyclone) y penicilina-estreptomina 1% (v/v) (Invitrogen)]. Dos días después, el medio se decantó y el compuesto de ensayo o control se añadió a una concentración final de dimetilsulfóxido de 0,1% (v/v) en medio de ensayo nuevo. Veinticuatro horas después, se realizó un ensayo de fosfatasa alcalina usando un kit SEAP (BD Biosciences Clontech, Palo Alto, CA). Brevemente, el medio se decantó y las células se fijaron durante 30 minutos a temperatura ambiente con formalina 5% (v/v) (Sigma). Las células se lavaron una vez con solución salina tamponada de Hank a temperatura ambiente (Invitrogen). Se añadieron después volúmenes iguales (0,05 ml) de Tampón de Dilución 1 X, Tampón de Ensayo y mezcla de sustrato/potenciador 1:20. Después de 1 hora de incubación a temperatura ambiente en oscuridad, el lisado se transfirió a una placa de 96 pocillos blanca (Dynex) y se leyó la luminiscencia usando un LuminoSkan Ascent (Thermo Electron, Woburn, MA).

- 30 Ejemplo 96: Ensayo de C3:

Se realizó el ensayo de complemento C3 como sigue (Lundeen SG, Zhang Z, Zhu Y, Carver JM, Winneker RC. 2001. Rat uterine complement C3 expression as a model for progesterone receptor modulators: characterization of the new progestin trimegestone. J Steroid Biochem Molec Biol 78:137-143).

- 35 Se obtuvieron ratas Sprague Dawley de dos meses de edad ovariectomizadas de Harlan (Indianapolis, IN). De cinco a siete días después de la cirugía, se proporcionó a las ratas dosis una vez de compuesto de ensayo o control. Aproximadamente 24 horas después, las ratas se sacrificaron por asfixia con dióxido de carbono. Se retiraron los úteros completos, se recortó la grasa y se congelaron en hielo seco antes de almacenamiento a -80 °C. Los úteros se homogeneizaron en de 1 a 2 ml cada uno de TRIzol (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, CA); y los homogeneizados se procesaron para preparación de ARN de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

- 40 Se realizó PCR cuantitativa usando cebadores de complemento C3 de rata y sonda TaqMan de Applied Biosystems (Foster City, CA) y un Sistema de Detección de Secuencia ABI PRISM 7000 (Applied Biosystems). Se determinó el nivel de ARN ribosomal 28S en cada muestra para normalización y se usó una serie de diluciones de una de las

muestras tratadas con estrógenos para generar una curva patrón.

Ejemplo 97: Transfección transitoria y ensayo de luciferasa Steady Glo:

Se cultivaron células de carcinoma de pulmón humano A549 en Mezcla de Nutrientes F-12K que contenía suero bovino fetal 10% (v/v) (FBS; Invitrogen), glutamina 2 mM y carbonato sódico 0,15% (Invitrogen).

5 Se dividieron las células A549 1 a 3 en matraz de cultivo tisular de 175 cm. Las células se incubaron a 37 °C en incubador de CO₂ hasta que las células eran confluentes al 95% (típicamente 24-30 horas).

10 Las siguientes soluciones se prepararon en tubos estériles: (a) Solución A: ADN 1,5 µg/ml en 8,5 ml de Medio de Suero Reducido OPTI-MEM I (GIBCO cat N° 31985) y (b) Solución B: Reactivo DMRIE-C 6 µl/ml en 8,5 µl de OPTI-MEM I. Las dos soluciones se combinaron y mezclaron suavemente, después se incubaron a temperatura ambiente durante 40 minutos.

15 Las células A549 preparadas anteriormente se lavaron con 100 µl de OPTI-MEM I. El medio se retiró y se cubrieron las células con 17 ml de la solución de complejo de lípido-ADN. Las células se incubaron después durante 16 horas a 37 °C en incubador de CO₂. El medio que contenía ADN se retiró y se añadieron 30 ml de medio de crecimiento (FBS tratado con carbón 5%). Después de 5-6 h, las células se sembraron en una placa de 96 pocillos y las células se incubaron durante una noche a 37 °C en incubador de CO₂.

20 A cada pocillo se añadieron después 5 µl de compuestos de ensayo y las células se incubaron a 37 °C durante 10 minutos. Se añadieron después 5 µl de dexametasona (CAS [50-02-2]), un agonista de glucocorticoides, a cada pocillo para presentación y las células se incubaron a 37 °C en incubador de CO₂ durante 24 h. Se añadieron después 100 µl de tampón de ensayo Luc a cada pocillo celular y las células se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se transfirió después una muestra de 150 µl de cada pocillo a una placa DYNEX Microlitel y se leyó en Top-counter.

Los compuestos representativos de la presente invención se ensayaron de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 95-97 anteriores, con resultados como se enumeran en la Tabla 3 a continuación.

Tabla 3

ID N°	CI ₅₀ (nM) de T47D	CI ₅₀ (nM) de A549
1	>1.000	254,4
2	>1.000	>710
3	12	237,7
4	3	66,15
5	101,5	ND
6	>1000	>3000
7	8,4	623,6
8	170	168,26
9	205	>1000
10	18,3	>3000
11	51,3	66,3
12		>3.000
13	170	30,2
14		
15	8,8	>3000
16	8,3	230
17	> 1.000	>3.000

ES 2 388 752 T3

(Continuación)

ID N°	CI ₅₀ (nM) de T47D	CI ₅₀ (nM) de A549
18	>1000	>3.000
19	4,2	271
20	>1.000	>3.000
21		>3000
22	>1.000	>3.000
23	28,7	64,3
24	762	48,2
25	38,2	83,79
26	125	41,5
27	381	16,58
28	660	129
29	160	225
30	275	93,01
31	7,47	130,41
32	>1000	217,25
33	> 1000	217,25
34	890	817,53
35	980	947,5
36	45	163,45
37	3,3	34,33
38	29,5	140,81
39	20	143,11
101	1,3	> 100
102	7,3	70,42
103	1,57	41,61
104	7,25	64,05
105	1,44	55,78
106	7,53	120,94
107	4,75	453,78
108	6,9	72,18
Fórmula (III)		69,38

Ejemplo 93

Como una realización específica de una composición oral, se formulan 100 mg del compuesto N° 4 con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel dura de

tamaño O.

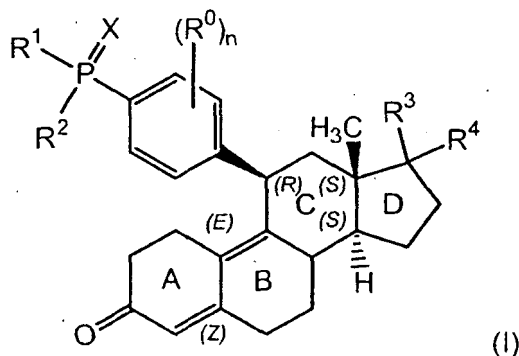
Ejemplo 94

Como una realización específica de una composición oral, se formulan 100 mg del compuesto N° 101 con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar una cápsula de gel dura de tamaño O

5

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



(I)

en la que

5 n es un número entero de 0 a 3;

R⁰ está seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, ciano, nitro, amino, (alquilamino C₁₋₄) y di(alquil C₁₋₄)amino;

X está seleccionado entre el grupo que consiste en O y S;

10 cada uno de R¹ y R² está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄, -C(O-alquil C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ halogenado, alcoxi C₁₋₄ halogenado, fenilo, -O-fenilo, -O-aralquilo y NR⁵R⁶; en el que el fenilo, tanto sólo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, carboxi, halógeno, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, ciano, nitro, amino, (alquilamino C₁₋₄) y di(alquil C₁₋₄)amino;

15 en la que cada uno de R⁵ y R⁶ está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄; como alternativa, R⁵ y R⁶ se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, saturado o parcialmente insaturado, de 5 a 7 miembros; en el que el anillo heterocíclico que contiene nitrógeno está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, (alquilamino C₁₋₄) y di(alquil C₁₋₄)amino;

20 como alternativa, R¹ y R² se toman junto con el átomo de fósforo al que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene fósforo, saturado, de 5 a 7 miembros; en el que el anillo heterocíclico que contiene fósforo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, nitro, ciano, amino, (alquilamino C₁₋₄) y di(alquil C₁₋₄)amino;

R³ está seleccionado entre el grupo que consiste en -OH y -O-C(O)-alquilo C₁₋₄, -O-alquilo C₁₋₄ y -O-bencilo;

25 R⁴ está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, -alquil C₁₋₄-CN, alquilo C₁₋₄ halogenado, -alquil C₁₋₄-fenilo, -alqueno C₂₋₄-fenilo y -alquino C₂₋₄-fenilo;

30 como alternativa, R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de carbono al que están enlazados para formar C(=O) o una estructura de anillo, saturada o parcialmente insaturada, que contiene oxígeno de 5 a 7 miembros; en la que la estructura de anillo que contiene oxígeno está opcionalmente sustituida adicionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, =CH₂, nitro, ciano, amino, (alquilamino C₁₋₄) y di(alquil C₁₋₄)amino;

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en el que

n es un número entero de 0 a 1;

35 R⁰ está seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno y alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃;

cada uno de R¹ y R² está seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₄, -C(O-alquil C₁₋₄)₂, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ fluorado, alcoxi C₁₋₄ fluorado, fenilo, -O-fenilo y -O-aralquilo; en los que el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, carboxi, halógeno, alquilo C₁₋₃ y alcoxi C₁₋₃;

40 como alternativa R¹ y R² se toman junto con el átomo de fósforo al que están unidos para formar un anillo heterocíclico saturado que contiene fósforo de 5 a 6 miembros, en el que el anillo heterocíclico que contiene fósforo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, alquilo C₁₋₄ y alcoxi C₁₋₄;

R³ está seleccionado entre el grupo que consiste en -OH, -O-C(O)-alquilo C₁₋₂, -O-alquilo C₁₋₂ y -O-bencilo;

45 R⁴ está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, -alquil C₁₋₄-CN, alquilo C₁₋₄ fluorado y -alquino C₂₋₄-fenilo;

50 como alternativa, R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de carbono al que están enlazados para formar C(=O), una estructura de anillo saturada o parcialmente insaturada que contiene oxígeno de 5 a 6 miembros; en la que la estructura de anillo que contiene oxígeno está opcionalmente sustituida adicionalmente con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, carboxi, alquilo C₁₋₄, alcoxi

C₁₋₄ y =CH₂;
o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que
n es 0;
X es O;
R¹ está seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃ fluorado, fenilo, -O-arilo y O-bencilo; en el que el fenilo, tanto sólo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con un halógeno;
R² está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃, -C(-O-alquil C₁₋₃)₂, alcoxi C₁₋₃ fluorado, fenilo, -O-arilo y O-bencilo; en el que el fenilo, tanto sólo o como parte de un grupo sustituyente, está opcionalmente sustituido con un halógeno;
como alternativa R¹ y R² se toman junto con el átomo de fósforo al que están unidos para formar un anillo saturado heterociclilo que contiene fósforo de 6 miembros, en el que el anillo heterociclilo que contiene fósforo está opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁₋₃;
R³ es hidroxilo;
R⁴ está seleccionado entre el grupo que consiste en -alquil C₁₋₃-CN, alquilo C₁₋₃ fluorado, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄ y -alquino C₂₋₄-fenilo;
como alternativa, R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de carbono al que están enlazados para formar C(O) o una estructura de anillo saturado que contiene oxígeno de miembros, en la que la estructura de anillo que contiene oxígeno está opcionalmente sustituida con =CH₂;
o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos.
4. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 3, en el que
n es 0;
X es O;
R¹ está seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, metilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi-, fenilo, 4-cloro-fenilo, fenoxi y benciloxi;
R² está seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, etoxi, di-etoxi-metil-, 2,2,2-trifluoro-etoxi-, fenilo, 4-cloro-fenilo, fenoxi y benciloxi;
como alternativa R¹ y R² se toman junto con el átomo de fósforo al que están unidos para formar 2-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxafosfinano);
R³ está seleccionado entre el grupo que consiste en hidroxilo, (S)-hidroxilo y (R)-hidroxilo;
R⁴ está seleccionado entre el grupo que consiste en -CH₂-CN, -CF₂-CF₃, -CC-CH₃, -CH₂-CH=CH₂, (R)-CH₂-CH=CH₂, -CH(=CH₂)-CH₃, -CH₂-CH=CH=CH₂ y -CC-fenilo;
como alternativa, R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de carbono al que están enlazados para formar C(O) o 2-(3-metilen-tetrahydro-furanilo);
o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.
5. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4, en el que
n es 0;
X es O;
R¹ está seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, fenilo, 1-(4-clorofenil) y fenoxi;
R² está seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, 2,2,2-trifluoroetilo, metoxi, etoxi, fenilo, 1-(4-clorofenil) y fenoxi;
como alternativa, R¹ y R² se toman junto con el átomo de fósforo al que están unidos para formar 2-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxafosfinano);
R³ está seleccionado entre el grupo que consiste en (S)-hidroxilo y (R)-hidroxilo;
R⁴ está seleccionado entre el grupo que consiste en -CF₂-CF₃, -CH(=CH₂)-CH₃, -CH₂-CH=CH₂ y -CC-fenilo;
como alternativa, R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de carbono al que están enlazados para formar C(O) o 2-(3-metilen-tetrahydro-furanilo);
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. Un compuesto de acuerdo con la Reivindicación 4, en el que
n es 0;
X es O;
R¹ está seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, etoxi, fenilo y fenoxi;
R² está seleccionado entre el grupo que consiste en metilo, etoxi, fenilo y fenoxi;
como alternativa, R¹ y R² se toman junto con el átomo de fósforo al que están unidos para formar 2-(5,5-dimetil-[1,3,2]dioxafosfinano);
R³ está seleccionado entre el grupo que consiste en (R)-hidroxilo y (S)-hidroxilo;
R⁴ está seleccionado entre el grupo que consiste en -CH(=CH₂)-CH₃, -CH₂-CH=CH₂, -CC-CH₃ y -CC-fenilo;
como alternativa, R³ y R⁴ se toman junto con el átomo de carbono al que están enlazados para formar C(O) o 2-(3-metilen-tetrahydro-furanilo);
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la reivindicación 1.
8. Una composición farmacéutica fabricada mezclando un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 5 9. Un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10. Un compuesto como se define en la reivindicación 1 para tratar un trastorno mediado por un receptor de progesterona o glucocorticoides.
- 10 11. Un compuesto como se define en la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento de anticoncepción que comprende administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la reivindicación 1.
- 15 12. El compuesto de la reivindicación 10, en el que el trastorno mediado por el receptor de progesterona está seleccionado del grupo que consiste en amenorrea secundaria; hemorragia disfuncional; leiomiomas uterinos; endometriosis; síndrome de ovario poliquístico; carcinoma del endometrio, carcinoma del ovario, carcinoma de la mama, carcinoma del colon, carcinoma de la próstata, adenocarcinomas del ovario, adenocarcinomas de la mama, adenocarcinomas del colon, adenocarcinomas de la próstata y efectos secundarios de hemorragia menstrual cíclica.
13. El compuesto de la reivindicación 10, en el que el trastorno mediado por el receptor de glucocorticoides está seleccionado del grupo que consiste en diabetes mellitus de Tipo II, tolerancia a glucosa oral alterada, niveles elevados de glucosa en sangre y Síndrome X.
- 20 14. Una composición como se define en la reivindicación 7 para tratar un trastorno mediado por un receptor de progesterona o glucocorticoides.
- 25 15. El uso de un compuesto como en la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para tratar: (a) amenorrea secundaria; (b) hemorragia disfuncional; (c) leiomiomas uterinos; (d) endometriosis; (e) síndrome de ovario poliquístico; (f) carcinoma del endometrio, (g) carcinoma del ovario, (h) carcinoma de la mama, (i) carcinoma del colon, (j) carcinoma de la próstata, (k) adenocarcinomas del ovario, (l) adenocarcinomas de la mama, (m) adenocarcinomas del colon, (n) adenocarcinomas de la próstata, (o) efectos secundarios de hemorragia menstrual cíclica, (p) diabetes mellitus de Tipo II, (q) tolerancia a la glucosa oral alterada, (r) niveles elevados de glucosa en sangre, (s) Síndrome X o (t) para anticoncepción, en un sujeto que lo necesite.