

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 879**

51 Int. Cl.:

C07J 41/00 (2006.01)

C07J 53/00 (2006.01)

A61P 5/34 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2008 E 08758989 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2178899**

54 Título: **Derivado de 17β-ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-eno, su uso y medicamento que contiene al derivado**

30 Prioridad:

12.06.2007 DE 102007027636

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

12.03.2013

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**KUHNKE, JOACHIM;
HUEBNER, JAN;
BOHLMANN, ROLF;
FRENZEL, THOMAS;
KLAR, ULRICH;
MENGES, FREDERIK;
RING, SVEN;
BORDEN, STEFFEN;
MUHN, HANS-PETER y
PRELLE, KATJA**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 397 879 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de 17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-eno, su uso y medicamento que contiene al derivado

5 La invención se refiere a determinados derivados de 17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-eno, a su uso, así como a medicamentos con acción gestágena que contienen a los derivados, por ejemplo para el tratamiento de trastornos pre-, peri- y post-menopáusicos así como pre-menstruales.

10 A partir de la bibliografía se conocen compuestos con una acción gestágena, anti-mineralocorticoide, antiandrógena o antiestrógena a base de un esqueleto esteroide, que se derivan, por ejemplo, de 19-nor-androst-4-en-3-ona o un derivado de la misma (la numeración del esqueleto esteroide se puede deducir, por ejemplo, de Fresenius/Görlitzer 3^a ed. 1991, "Organisch-chemische Nomenklatur", pág. 60 y siguientes).

15 Así, por ejemplo, el documento WO 2006072467 A1 da a conocer el compuesto 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolactona (drospirenona) que actúa como gestágeno, el cual se utilizó, por ejemplo, en un contraceptivo oral así como en un preparado para el tratamiento de trastornos post-menopáusicos. En virtud de su afinidad comparativamente baja hacia el receptor de gestágenos y de su dosis inhibidora de la ovulación comparativamente elevada, la drospirenona está contenida en el contraceptivo, sin embargo, en la dosis diaria, relativamente elevada, de 3 mg. Además de ello, drospirenona se distingue también porque dispone, adicionalmente a la acción gestágena, de un efecto antagonista de aldosterona (antimineralocorticoide), así como anti-andrógeno. Estas dos propiedades asemejan mucho a drospirenona en su perfil farmacológico al gestágeno natural progesterona, el cual, sin embargo, a diferencia de drospirenona, no está lo suficientemente biodisponible por vía oral. Con el fin de reducir la dosis a administrar, en el documento WO 2006072467 A1 se propone, además, una 18-metil-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona así como preparados farmacéuticos que la contienen, los cuales 25 disponen de una potencia gestágena superior a drospirenona.

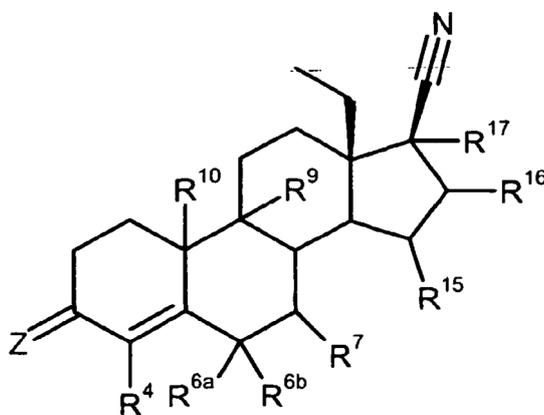
Junto a ello, el documento US-A 3.705.179 da a conocer, por ejemplo, esteroides que presentan una actividad anti-andrógena y que se adecuan para el tratamiento de enfermedades que están relacionadas con andrógenos.

30 En el documento DE 22 26 552 B2 se describen, además, compuestos de 17-ciano-19-nor-androst-4-en-3-ona que muestran acciones progestomiméticas, antiandrógenas así como antiestrógenas con carácter exógeno.

La misión de la presente invención es proporcionar compuestos que dispongan de una fuerte unión al receptor de gestágenos. Además, los compuestos deben presentar, preferiblemente, también un efecto antimineralocorticoide.

35 Este problema se resuelve mediante los derivados de 17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-eno de acuerdo con la invención según la reivindicación 1, el uso de los derivados de acuerdo con la invención según la reivindicación 11, así como un medicamento que contiene al menos un derivado de acuerdo con la invención según la reivindicación 13. En las reivindicaciones subordinadas están indicadas formas de realización ventajosas de la invención.

40 Según ello, la presente invención se refiere a un derivado de 17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-eno con la fórmula química general 1,



(1)

45 en donde

Z se elige del grupo que comprende O, dos átomos de hidrógeno, NOR y NNHSO₂R, en donde R es hidrógeno o alquilo C₁-C₄,

R⁴ es hidrógeno o halógeno,

además:

R^{6a}, R^{6b}, juntos, forman metileno o 1,2-etanodiilo, o R^{6a} es hidrógeno y R^{6b} se elige del grupo que comprende hidrógeno, metilo e hidroximetileno, y

5 R⁷ se elige del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₃ y ciclopropilo,

o:

R^{6a} es hidrógeno y R^{6b} y R⁷ juntos forman metileno o se suprimen bajo la formación de un doble enlace entre C⁶ y C⁷,

R⁹, R¹⁰ son hidrógeno o se suprimen bajo la formación de un doble enlace entre C⁹ y C¹⁰,

10 R¹⁵, R¹⁶ son hidrógeno o juntos forman metileno,

R¹⁷ se elige del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y alilo,

en donde al menos uno de los sustituyentes R⁴, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ son distintos de hidrógeno, o R^{6b} y R⁷ se suprimen bajo la formación de un doble enlace entre C⁶ y C⁷,

así como sus solvatos, hidratos y sales.

15 La numeración del esqueleto de C del derivado de acuerdo con la invención con la fórmula química general **1** sigue, de manera habitual, a la numeración de un esqueleto esteroide, por ejemplo descrito en Fresenius, véase *cita anterior*. La numeración de los radicales indicados en las reivindicaciones corresponde de manera análoga a su posición de unión en el esqueleto de C del derivado. Así, por ejemplo, el radical R⁴ se une a la posición C⁴ del derivado de acuerdo con la invención.

20 En relación con los grupos definidos para Z, los grupos NOR y NNHSO₂R se unen, en cada caso con un doble enlace a través de N, al esqueleto de C del derivado conforme a =NOR o bien =NNH-SO₂R. OR en NOR y NHSO₂R en NNHSO₂R pueden estar en posición syn o anti.

25 Por alquilo C₁-C₄ se ha de entender en cada caso un radical alquilo de cadena lineal o ramificada, a saber metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo, terc-butilo. Particularmente preferidos son metilo, etilo y n-propilo, ante todo los radicales no ramificados. Radicales alquilo unidos en posición 17α pueden estar, además, perfluorados, de manera que en este caso R¹⁷ puede ser, además, trifluorometilo, pentafluoroetilo, n-heptafluoropropilo, iso-heptafluoropropilo, n-nonafluorobutilo, iso-nonafluorobutilo y terc-nonafluorobutilo.

30 Por alquenilo C₂-C₃ se ha de entender preferiblemente vinilo o alilo.

35 Por halógeno se ha de entender en cada caso flúor, cloro, bromo o yodo.

Los derivados de acuerdo con la invención pueden presentarse también en forma de solvatos, en particular de hidratos, conteniendo los compuestos de acuerdo con la invención, de acuerdo con ello, disolventes polares, en particular agua, en calidad de elemento estructural de la red cristalina de los compuestos de acuerdo con la invención. El disolvente polar, en particular agua, puede presentarse en una relación estequiométrica o también sub-estequiométrica. En el caso de solvatos, hidratos estequiométricos se habla también de hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-, etc. -solvatos o -hidratos.

40 Se ha encontrado que los compuestos o bien derivados de acuerdo con la invención presentan una buena acción gestágena. Además, algunos compuestos interesantes de acuerdo con la invención actúan como antagonistas con el receptor mineralocorticoide.

45 Se prefieren derivados de acuerdo con la invención con la fórmula química general **1** antes mencionada, en los que Z se selecciona del grupo que comprende O, NOH y NNHSO₂. De manera particularmente preferida, Z representa O.

50 Independientemente de la elección de Z, se prefieren, además, derivados de acuerdo con la invención con la fórmula química general **1** antes mencionada, en los que se presentan las siguientes variantes, alternativamente o bien al menos parcialmente en común y se seleccionan, independientemente una de otra:

55 Ante todo, R¹⁵ y R¹⁶ forman, preferiblemente en común, metileno, pudiendo estar unido en estas posiciones un grupo metileno tanto en posición α como también un grupo metileno en posición β.

Además, R⁴ es preferiblemente hidrógeno o cloro.

Además, R^{6a} y R^{6b} forman, preferiblemente en común, 1,2-etanodiilo o en cada caso son hidrógeno.

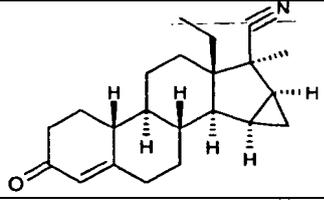
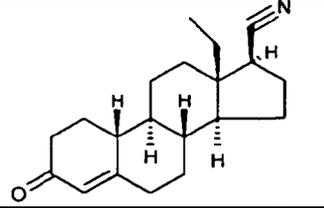
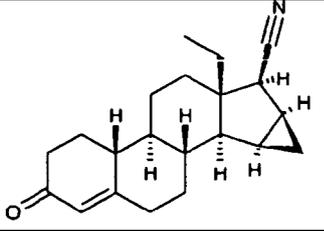
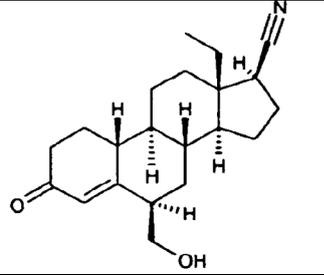
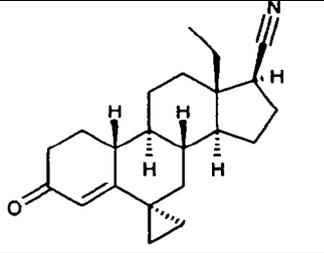
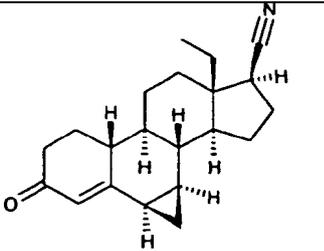
60 Además, R⁷ se selecciona preferiblemente del grupo que comprende hidrógeno y metilo, pudiendo estar el grupo metilo tanto en posición α como también en posición β.

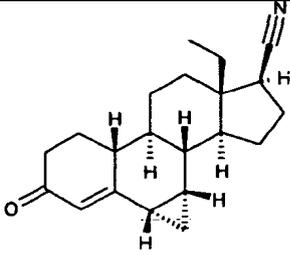
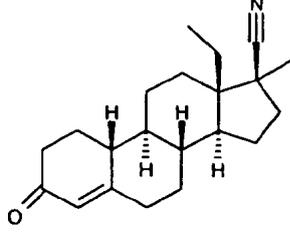
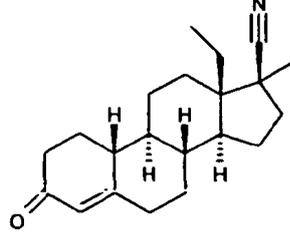
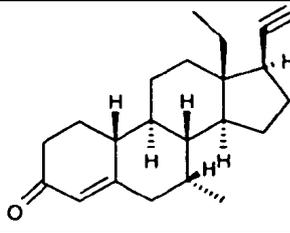
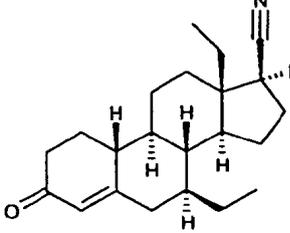
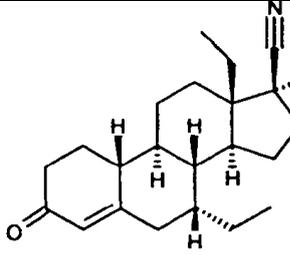
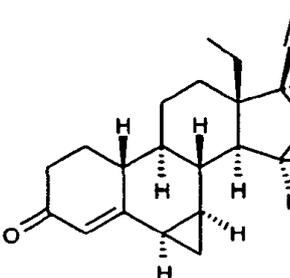
Además, R^{6b} y R⁷ forman, preferiblemente en común, metileno, pudiendo estar el grupo metileno tanto en posición α como también en posición β .

5 Además, R¹⁷ se selecciona preferiblemente del grupo que comprende hidrógeno y metilo.

Además, los radicales R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R¹⁵ y R¹⁶ pueden estar tanto en posición α como también en posición β .

10 Particularmente preferidos son en tal caso los derivados de 17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-eno de acuerdo con la invención, seleccionados del grupo

	17 β -ciano-17 α -metil-15 β ,16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona
	17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona
	17 β -ciano-15 β ,16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona
	17 β -ciano-6 β -hidroximetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona
	17 β -ciano-6,6-etanodiil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona
	17 β -ciano-6 β ,7 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona

	<p>17β-ciano-6α,7α-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-17α-metil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-17α-etil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-7α-metil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-7β-etil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-7α-etil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-6β,7β;15β,16β-bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>

	17β-ciano-6α,7α;15β,16β-bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona
	17β-ciano-7α-ciclopropil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona
	17β-ciano-7β-ciclopropil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona
	17β-ciano-18a-homo-19-nor-androst-4,6-dien-3-ona
	17β-ciano-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4,6-dien-3-ona
	17β-ciano-7α-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona
	17β-ciano-7β-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona

	<p>17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4,6-dien-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-7α,17α-bismetil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-7α-etil-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-7β-etil-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-7α-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-7β-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-7α-ciclopropil-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>

	<p>17β-ciano-7β-ciclopropil-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-17α-metil-6β,7β-15β,16β-bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-17α-metil-6α,7α-15β,16β-bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4,6-dien-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-17α-etil-7α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-17α-etil-7β-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-7α-,17α-bisetil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>

	<p>17β-ciano-7β,17α-bisetil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-7α-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-7β-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-7α-ciclopropil-17α-etil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-7β-ciclopropil-17α-etil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-17α-etil-6β,7β-15β,16β-bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>
	<p>17β-ciano-17α-etil-6α,7α-15β,16β-bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>

Muy particularmente preferidos son los derivados de 15 α ,16 α - y de 15 β ,16 β -metileno en la lista que antecede.

En virtud de su actividad gestágena, los nuevos compuestos con la fórmula química general **1** pueden utilizarse solos o en combinación con estrógenos en medicamentos para la contracepción.

5 Los derivados de acuerdo con la invención se adecuan, por lo tanto, en particular para la preparación de un medicamento para la contracepción oral y para el tratamiento de trastornos pre-, peri- y post-menopáusicos, incluido el uso en preparados para la terapia de sustitución hormonal (HRT- siglas en inglés).

10 Debido a su perfil de acción favorable, los derivados de acuerdo con la invención son, además, particularmente bien adecuados para el tratamiento de trastornos pre-menstruales tales como dolores de cabeza, humores depresivos, retención de agua y mastodinia.

15 Particularmente preferido es el uso de los derivados de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento con una acción gestágena y antiminerlocorticoide.

Un tratamiento con los derivados de acuerdo con la invención tiene lugar preferiblemente en el hombre, pero también puede llevarse a cabo en especies de mamíferos relacionadas tales como, por ejemplo, en el perro y gato.

20 Para uso de los derivados de acuerdo con la invención como medicamentos, éstos se combinan con al menos un aditivo inocuo farmacéuticamente adecuado, por ejemplo una sustancia de soporte. El aditivo es adecuado, por ejemplo, para la administración por vía parenteral, preferiblemente oral. En tal caso, se trata de materiales aditivos inertes, orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente adecuados tales como, por ejemplo, agua, gelatina, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicoles, etc. Los
25 medicamentos pueden presentarse en forma sólida, por ejemplo en forma de comprimidos, grageas, supositorios, cápsulas, o en forma líquida, por ejemplo en forma de disoluciones, suspensiones o emulsiones. Eventualmente, además de ello contienen coadyuvantes tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica o tampones. Para la administración por vía parenteral son particularmente adecuadas disoluciones oleosas tales como, por ejemplo, disoluciones en aceite de sésamo, aceite de ricino y aceite de semillas de algodón. Para aumentar la solubilidad pueden agregarse inductores de disolución
30 tales como, por ejemplo, benzoato de bencilo o alcohol bencilico. También es posible incorporar los derivados de acuerdo con la invención en un sistema transdermal y, por consiguiente, administrarles por vía transdermal. Para la administración por vía oral entran en consideración, en particular, comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, suspensiones o disoluciones.

35 La dosificación de los derivados de acuerdo con la invención en preparados de contracepción debe ascender a 0,01 hasta 10 mg al día. La dosis diaria en el caso del tratamiento de trastornos pre-menstruales se encuentra en aproximadamente 0,1 a 20 mg. Los derivados gestágenos de acuerdo con la invención se administran preferiblemente por vía oral en preparados de contracepción, así como en los medicamentos para el tratamiento de
40 trastornos pre-menstruales. La dosis diaria se administra preferiblemente de una vez.

Los componentes de principio activo gestágenos y estrógenos se administran en preparados de contracepción preferiblemente juntos por vía oral. La dosis diaria se administra preferiblemente de una vez.

45 En calidad de estrógenos entran en consideración estrógenos sintéticos, preferiblemente etinilestradiol, pero también mestranol.

El estrógeno se administra en una cantidad diaria que corresponde al efecto farmacológico de 0,01 a 0,04 mg de etinilestradiol.

50 En calidad de estrógenos en los medicamentos para el tratamiento de trastornos pre-, peri- y post-menopáusicos así como para la terapia de sustitución hormonal pasan a emplearse, en primer término, estrógenos naturales, ante todo el estradiol o sus ésteres, por ejemplo valerato de estradiol, o también estrógenos conjugados (CEEs = Conjugated Equine Estrogens – estrógenos equinos conjugados).

55 En la medida en que no se describa aquí la preparación de los compuestos de partida, ésta es conocida por el experto en la materia o puede ser realizada de forma análoga a compuestos conocidos o a procedimientos descritos en esta memoria. Las mezclas de isómeros pueden separarse en los enantiómeros, isómeros E/Z o bien epímeros según métodos habituales tales como, por ejemplo, cristalización, cromatografía o formación de sales.

60 Los derivados de acuerdo con la invención con la fórmula química general **1** se preparan tal como se describe seguidamente.

Como materiales de partida para los derivados de 17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona descritos en esta memoria se adecuan diversos materiales de partida esteroideos tales como, por ejemplo, 18a-homo-19-nor-androst-4-en-3,17-diona, o también los análogos parcialmente reducidos.

5 15 β ,16 β -metilen-3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3,5-dien-17-ona (documento WO 2006/072467 A1) se adecua como material de partida para derivados de 17-ciano-15 β ,16 β -metilenados. Son asimismo conocidos precursores 15 α ,16 α -metilenados que son adecuados para la síntesis de los correspondientes 17-cianoesteroides, p. ej. 17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona en el documento DE-A 22 07 421 (1973).

10 Para el experto en la materia resulta evidente que en el caso de las descripciones de las transformaciones sintéticas siempre se presupone que otros grupos funcionales, eventualmente presentes en el esqueleto esteroide, estén protegidos de forma adecuada.

15 La introducción de un nitrilo en la posición 17 (C¹⁷) del esqueleto esteroide puede tener lugar de múltiples maneras. En este caso, entran en consideración tanto procedimientos de una sola etapa como también variantes de varias etapas. Se prefieren en este caso métodos que, en última instancia, significan el intercambio de una función oxígeno por cianuro. Muchas variantes de procedimiento que entran en consideración se describen en *Science of Synthesis* Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations Categoría 3 Volumen 19 págs. 197-213 (2004 editorial Georg Thieme Stuttgart, Nueva York), así como en *Houben-Weyl Methoden der organischen Chemie* tomo E5 parte 2. Págs. 1318-1527 (1985 Editorial Georg Thieme Stuttgart, Nueva York).

25 En calidad de procedimiento de una sola etapa se propone, por ejemplo, el intercambio reductor directo de un oxígeno del carbonilo por un grupo ciano. Para ello, se hace reaccionar, en un intervalo de temperaturas de 0°C a 100°C, un 17-cetoesteroide con isocianuro de tosilmtilo en disolventes adecuados tales como, por ejemplo, dimetoxietano, dimetilsulfóxido, éteres, alcoholes o también sus mezclas, utilizando bases adecuadas tales como, por ejemplo, alcoholatos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, hexametildisilazuro de potasio o también amidas de metales alcalinos tal como, por ejemplo, diisopropilamida de litio. Mezclas de 17-epímeros eventualmente resultantes se pueden separar mediante cromatografía, cristalización fraccionada o con una combinación de estos métodos.

30 También entra en consideración el intercambio a modo de SN₂ de un grupo de partida adecuado en la posición 17, tal como, por ejemplo, un haluro (preferiblemente yodo o bromo) o también un éster del ácido sulfónico de un 17-alcohol por cianuro. En calidad de fuentes de cianuro se utilizan preferiblemente cianuros inorgánicos tales como cianuros de litio, sodio y potasio.

35 Como ejemplos de variantes de varias etapas de la introducción de nitrilo se deben mencionar las siguientes: una 17-cetona se transforma, mediante una olefinación de Wittig, en el correspondiente compuesto 17-exometileno, el cual, después de la hidrobioración y oxidación en aldehído se puede hacer reaccionar para formar la correspondiente 17-carbaldehído-oxima. La deshidratación de la oxima conduce entonces al 17-nitrilo.

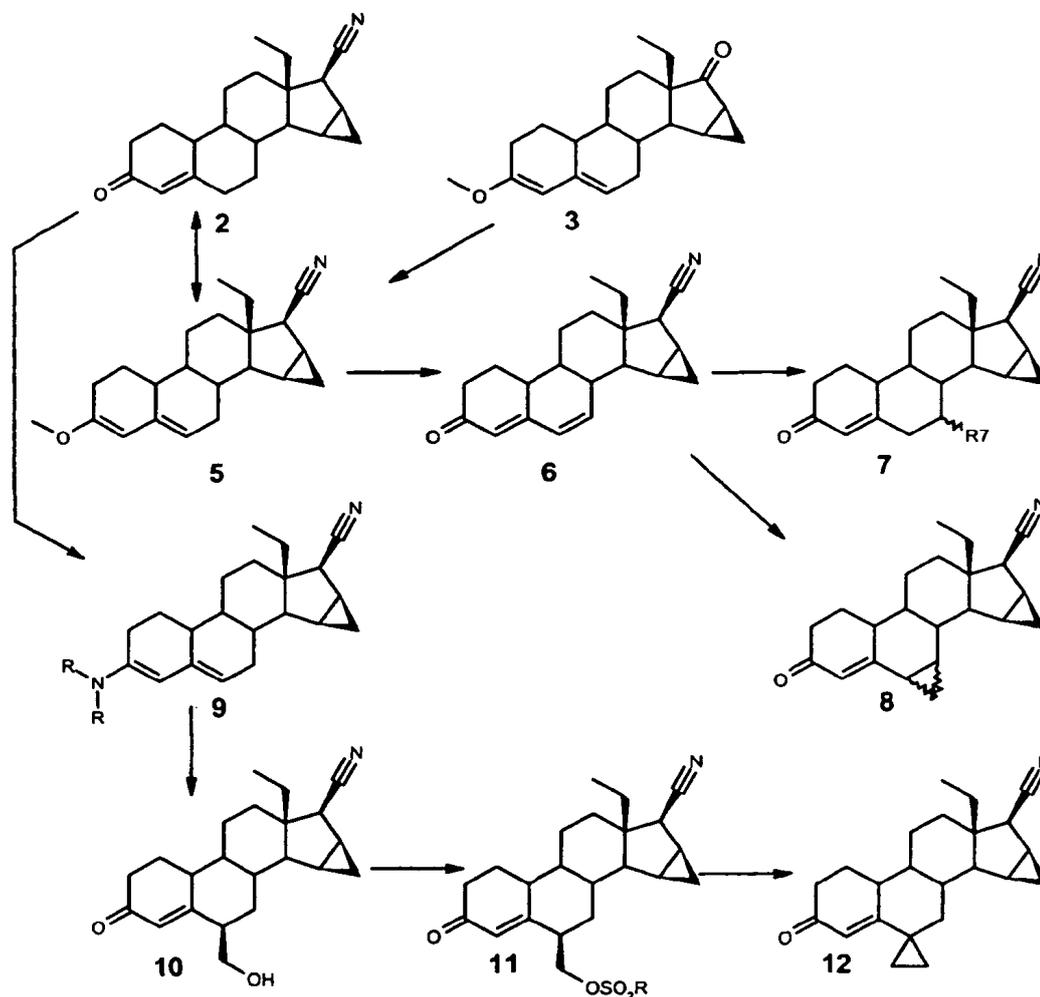
40 La introducción del nitrilo puede llevarse a cabo tanto al comienzo de una secuencia de síntesis como también en un instante posterior arbitrario, con la condición de que otros grupos funcionales eventualmente presentes estén protegidos de manera adecuada.

45 Los compuestos 17-ciano se pueden alquilar eventualmente, lo cual conduce a derivados 17 β -ciano-17 α -sustituidos estereoquímicamente unitarios. Para ello, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, éteres, por ejemplo tetrahidrofurano, se desprotona el 17 β -cianoesteroide. En este caso pueden utilizarse diversas bases, por ejemplo una amida de metal alcalino tal como diisopropilamida de litio. Después de la adición de un agente alquilante tal como, por ejemplo, de un haluro de alquilo o alqueno, y del tratamiento se obtienen entonces los derivados 17 β -ciano-17 α -sustituidos.

50 A modo de ejemplo se puede explicar el modo de proceder sintético ulterior con ayuda del siguiente esquema de síntesis, indicándose como precursor el compuesto **3** ya descrito (véase el documento WO 2006072467 A1):

55

Esquema 1



5 Según uno de los métodos arriba indicados, el dienoléter 3 se puede transformar en el derivado 17-ciano 5. La introducción de un doble enlace 6,7 tiene lugar a través de bromación del 3,5-dienoléter 5, así como subsiguiente separación de bromuro de hidrógeno (véase, p. ej., J. Fried, J.A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, de Nostrand Reinhold Company 1972, págs. 265-374).

10 La introducción de un sustituyente R^4 puede alcanzarse, por ejemplo, partiendo de un compuesto de la fórmula 2 que se puede obtener mediante separación de enoléter catalizada con ácido a partir de 5, mediante epoxidación del doble enlace 4,5 con peróxido de hidrógeno bajo condiciones alcalinas y reacción de los epóxidos resultantes en un disolvente adecuado con ácidos con la fórmula química general $H-R^4$, pudiendo ser R^4 un átomo de halógeno o un pseudo-halógeno, o con cantidades catalíticas de un ácido mineral y, eventualmente, los compuestos de 4-bromo obtenidos con la fórmula química general I (en donde $R^4 = \text{bromo}$) se hacen reaccionar con éster metílico del ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético en dimetilformamida en presencia de yoduro de cobre(I).

15

La bromación con dienoléter del compuesto 5 puede tener lugar, p. ej., análogamente a la prescripción de *Steroids* 1, 233 (1963). La separación de bromuro de hidrógeno se consigue mediante calentamiento del compuesto de 6-bromo con reactivos de carácter básico tales como, p. ej., LiBr o Li_2CO_3 , en disolventes apróticos tales como dimetilformamida, a temperaturas de 50°C hasta 120°C, o bien calentando los compuestos de 6-bromo en un disolvente tal como colidina o lutidina para formar el compuesto 6. Si no está presente el enoléter, sino una cetona insaturada tal como 2, ésta se puede transformar fácilmente en un dienoléter del tipo 5.

20

El compuesto 7 se transforma mediante metenilación del doble enlace 6,7 según procedimientos conocidos, p. ej. con metiluro de dimetilsulfoxonio (véanse, p. ej., los documentos DE-A 11 83 500, DE-A 29 22 500, EP-A 0 019 690, US-A 4.291.029; *J. Am. Chem. Soc.* 84, 867 (1962)) en un compuesto 8, obteniéndose una mezcla de los isómeros α y β , la cual puede ser separada, p. ej. mediante cromatografía, en los isómeros individuales.

25

Compuestos del tipo **7** pueden obtenerse tal como se describe en los ejemplos o análogamente a estas prescripciones utilizando reactivos análogos a los allí descritos.

La síntesis del compuesto **12** espirocíclico parte de **2**, el cual se transforma primeramente en un derivado de 3-amino-3,5-dieno **9**. Mediante reacción con formalina en disolución alcohólica se obtiene el derivado de 6-hidroximetileno **10**. Después de transformar el grupo hidroxilo en un grupo lábil tal como, por ejemplo, un mesilato, tosilato (compuesto **11**) o también benzoato, el compuesto **13** se puede preparar mediante reacción con yoduro de trimetilsulfoxonio utilizando bases tales como, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, alcoholatos de metales alcalinos, en disolventes adecuados tal como, por ejemplo, dimetilsulfóxido.

Para la introducción de un grupo 6-metileno, el compuesto **10** se puede deshidratar, p. ej. con ácido clorhídrico en dioxano/agua. También a partir de **11** se puede generar 6-metileno (véanse los documentos DE-A 34 02 3291, EP-A 0 150 157, US-A 4.584.288; *J. Med. Chem.* **34**, 2464 (1991)).

Otra posibilidad para la preparación de compuestos de 6-metileno consiste en la reacción directa de las 3-cetonas 4(5)-insaturadas tal como el compuesto **2**, con acetales del formaldehído, en presencia de acetato de sodio, p. ej. con oxiclورو de fósforo o pentaclورو de fósforo en disolventes adecuados tales como cloroformo (véase, p. ej., K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent y R. Wiechert, *Synthesis* **34** (1982)).

Los compuestos de 6-metileno pueden utilizarse para la preparación de compuestos con la fórmula química general **1**, en los que R^{6a} es igual a metilo y R^{6b} y R⁷ se suprimen bajo formación de un doble enlace entre C⁶ y C⁷.

Para ello se puede aplicar, p. ej., un procedimiento descrito en *Tetrahedron* **21**, 1619 (1965), en el que se alcanza una isomerización del doble enlace mediante calentamiento de los compuestos de 6-metileno en etanol con catalizador de paladio al 5%-carbono el cual fue tratado previamente con hidrógeno o mediante calentamiento con una pequeña cantidad de ciclohexano. La isomerización puede tener lugar también con un catalizador no previamente tratado, si a la mezcla de reacción se añade una pequeña cantidad de ciclohexeno. La aparición de pequeñas porciones de productos hidrogenados puede impedirse mediante la adición de un exceso de acetato de sodio.

La preparación de derivados de 6-metil-4,6-dien-3-ona puede tener lugar, sin embargo, también de forma directa (véase K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent y R. Wiechert, *Lieb. Ann.* **712** (1983)).

Compuestos en los que R^{6b} representa una función α -metilo, pueden prepararse a partir de los compuestos de 6-metileno mediante hidrogenación bajo condiciones adecuadas. Los mejores resultados (hidrogenación selectiva de la función exo-metileno) se alcanzan mediante hidrogenación de transferencia (*J. Chem. Soc.* 3578 (1954)). Si los derivados de 6-metileno se calientan en un disolvente adecuado tal como, p. ej., etanol, en presencia de un donante de hidruros tal como p. ej., ciclohexeno, entonces se accede a derivados de 6 α -metilo con muy buenos rendimientos. Pequeñas porciones de compuesto de 6 β -metilo pueden isomerizarse en condiciones ácidas (*Tetrahedron* 1619 (1965)).

También es posible la preparación preestablecida de compuestos de 6 β -metilo. Para ello, las 4-en-3-onas tal como, por ejemplo, el compuesto **2**, se hacen reaccionar con etilenglicol, ortoformiato de trimetilo en diclorometano, en presencia de cantidades catalíticas de un ácido, p. ej. ácido p-toluenosulfónico, para dar los correspondientes 3-cetales. Durante esta cetalización se isomeriza el doble enlace en la posición 5 (C⁵). Una epoxidación selectiva de este doble enlace 5 se consigue, p. ej., mediante el uso de perácidos orgánicos, p. ej. ácido cloroperbenzoico, en disolventes adecuados tales como diclorometano. Alternativamente a ello, la epoxidación también puede tener lugar con peróxido de hidrógeno en presencia de, p. ej., hexacloroacetona o 3-nitrotrifluoroacetofenona. Los 5,6 α -epóxidos formados pueden entonces abrirse axialmente utilizando correspondientes haluros de alquil-magnesio o compuestos de alquil-litio. Se accede así a compuestos de 5 α -hidroxi-6 β -alquilo. La disociación del grupo protector 3-ceto puede tener lugar, obteniendo la función 5 α -hidroxi, mediante tratamiento en condiciones ácidas suaves (ácido acético o ácido clorhídrico 4 N a 0°C). La eliminación en condiciones básicas de la función 5 α -hidroxi, p. ej. con lejía de sosa acuosa diluida, proporciona los compuestos de 3-ceto-4-eno con un grupo 6-alquilo en posición β . Alternativamente a ello, la disociación del cetal proporciona, bajo condiciones drásticas (ácido clorhídrico acuoso u otro ácido fuerte) los correspondientes compuestos de 6 α -alquilo.

Los compuestos obtenidos con la fórmula química general I, en los que Z representa un átomo de oxígeno, pueden transformarse, mediante reacción con hidrocloreuro de hidroxialmina y en presencia de una amina terciaria, a temperaturas entre -20 y +40°C, en sus correspondientes oximas (fórmula química general I con Z con el significado de NOH, en donde el grupo hidroxilo puede estar en posición syn o anti). Bases terciarias adecuadas son, por ejemplo trimetilamina, trietilamina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU), siendo preferida piridina. Esto sucede análogamente a como se describe en el

documento WO-A 98/24801 para la preparación de correspondientes derivados de 3-oxiimino de la drospirenona.

5 La separación del grupo 3-oxo para la preparación de un producto final con la fórmula química general **1** con Z con el significado de dos átomos de hidrógeno puede tener lugar, por ejemplo, según la prescripción indicada en el documento DE-A 28 05 490 mediante separación reductora de un tiocetal del compuesto 3-ceto.

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

10 Los compuestos de acuerdo con la invención se distinguen, sorprendentemente, por una fuerte actividad gestágena y son fuertemente activos en el ensayo de conservación de la preñez en la rata después de aplicación subcutánea.

Realización del ensayo de conservación de la preñez en ratas:

15 En ratas grávidas, la separación de los cuerpos lúteos o la castración induce un aborto. Mediante la aportación exógena de progestinas (gestágenos) en combinación con una dosis adecuada de un estrógeno se consigue la conservación de la preñez. El ensayo de conservación de la preñez en ratas ovariectomizadas sirve para la determinación de la actividad gestágena periférica de un compuesto.

20 Las ratas fueron apareadas durante una noche durante el proestro. El apareamiento se controló a la mañana del día siguiente mediante la inspección de un frotis vaginal. La presencia de espermatozoides se valoró en tal caso como día 1 de una preñez incipiente. El día 8 de la preñez, los animales fueron ovariectomizados bajo anestesia con éter. El tratamiento con el compuesto de ensayo y estrógeno exógeno (estrona, 5 µg/kg/día) se realizó una vez al día por vía subcutánea desde el día 8 hasta el día 15 o el día 21 de la preñez. La primera aplicación el día 8 se realizó dos horas antes de la castración. Los animales testigo intactos recibieron exclusivamente vehículo.

25 Evaluación:

30 Al término del ensayo (día 15 o día 21) los animales fueron sacrificados bajo una atmósfera de CO₂ y se hizo un recuento de los fetos vivos (fetos con corazón latiente) y lugares de implantación (resorciones temprana y fetos muertos incluidas la autólisis y placentas atróficas) en los dos cuernos uterinos. El día 22, los fetos pudieron ser examinados además en cuanto a malformaciones. En los úteros sin fetos ni lugares de implantación se determinó el número de lugares de nidación mediante tinción con disolución de sulfuro de amonio al 10%. La tasa de conservación de la preñez se calculó como el cociente del número de fetos vivos y del número total de puntos de nidación (fetos tanto resorbidos como muertos como también puntos de nidación). Para determinadas sustancias de ensayo se determinaron las dosis (DE50) obtenidas para la preñez, indicadas en la Tabla 1. Para drospirenona, este valor asciende a 3,5 mg/kg/día.

40 Los derivados de acuerdo con la invención con la fórmula química general **1** disponen de una muy fuerte actividad gestágena. Se encontró, además, que los derivados de acuerdo con la invención muestran un efecto antimineralocorticoide *in vitro*. Por lo tanto, deberían poseer un efecto retenedor de potasio, natriurético (antimineralocorticoide) *in vivo*. Estas propiedades se determinaron con el ensayo descrito en lo que sigue.

45 Para el cultivo de las células utilizadas para el ensayo, se utilizó como medio de cultivo DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco: 4500 mg/ml de glucosa; PAA, n° E15-009) con FCS al 10% (Biochrom, S0115, carga n° 615B), L-glutamina 4 mM, penicilina/estreptomicina al 1%, 1 mg/ml de G418 y 0,5 µg/ml de puomicina.

50 Líneas de células informadoras se cultivaron en una densidad de 4 x 10⁴ células por pocillo en placas de cultivo de tejido blancas y no transparentes, en cada caso con 96 pocillos (Perkin Elmer n° P12-106-017) y se mantuvieron en medio de cultivo con DCC-FCS al 6% (suero tratado con carbón activo, para la eliminación de componentes perturbadores contenidos en el suero). Los compuestos a examinar se añadieron ocho horas más tarde, y las células se incubaron con los compuestos durante 16 horas. Los ensayos se llevaron a cabo por triplicado. Al término de la incubación se retiró el medio con contenido en efector y se reemplazó por tampón de lisis. Una vez añadido sustrato de ensayo de luciferasa (Promega, n° E1501), las placas con los 96 pocillos se introdujeron entonces en un luminómetro para microplacas (Pherastar, BMG labtech) y se midió la luminiscencia. Los valores CI₅₀ se evaluaron utilizando un software para el cálculo de las relaciones dosis-efecto. En la Tabla 1 están reproducidos los resultados del ensayo y, para comparación, resultados correspondientes de drospirenona en calidad de sustancia de referencia A.

Tabla 1

Compuesto	Antagonismo de MR CI50 [nM]	Actividad del antagonismo de MR [% del efecto máximo]	DE50 <i>in vivo</i> de PR [mg/kg/d.s.c.]
17 β -ciano-15 β ,16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona	18,0	103,44	0,01
17 β -ciano-7 α -metil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona	16,0	99,07	
17 β -ciano-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona	9,3	97,52	0,1
17 β -ciano-17 α -metil-6 α ,7 α -15 β ,16 β -bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona	100	89,49	1,1
17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona	9,1	94,48	2,3
17 β -ciano-17 α -metil-15 β ,16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona	0,48	64,87	0,1

Los siguientes Ejemplos para la síntesis de la invención preferida sirven para la explicación ulterior de la invención.
5 Los nuevos productos intermedios dados a conocer en los ejemplos de síntesis individuales son esenciales para la invención, al igual que los derivados de 17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-eno de acuerdo con la invención.

Las separaciones por HPLC se llevaron a cabo en fase normal quiral, utilizándose como fase estacionaria por norma general, Chiralpak AD-H 5 μ . Habitualmente, se eluyó en una mezcla a base de hexano y etanol. En algunos casos,
10 sin embargo, también encontraron aplicación otras mezclas de eluyentes tales como, por ejemplo, mezclas a base de metanol y etanol.

Ejemplo 1

17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona

1a

3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3(4),5(6)-dien-17-ona

50 g de 18a-homo-19-nor-androst-4-en-3,17-diona se disolvieron en 1 l de metanol y 175 ml de éster trimetílico del ácido ortofórmico. Bajo agitación a 25°C se añadieron 250 mg de ácido p-toluenosulfónico. Después de poco tiempo precipitó el producto. Se agitó durante 1 h a 25°C y durante 1 h a -5°C. Se neutralizó con piridina, se filtró con succión y se obtuvo 3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3(4),5(6)-dien-17-ona.

1b

3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3(4),5(6)-dien-17(S)-espiro-1',2'-oxirano

50 g de 3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3(4),5(6)-dien-17-ona se recogieron a 25°C en un 1 l de dimetilformamida. Después, se añadieron, con agitación, 68 g de yoduro de trimetilsulfonio, así como 41 g de terc-butilato de potasio, manteniéndose la temperatura en aprox. 20-25°C. Después de 90 min, la disolución de reacción se incorporó con agitación en 2 l de disolución de cloruro de amonio al 10% agitándose durante 30 minutos. El producto precipitado se filtró con succión, se lavó con agua y se secó. Se obtuvo 3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3(4),5(6)-dien-17(S)-espiro-1',2'-oxirano.

MS: M+1 = 315,3

1c**17β-hidroxi-17α-azidometil-3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3(4),5(6)-dieno**

5 50 g de 3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3(4),5(6)-dien-17(S)-espiro-1',2'-oxirano se suspendieron con agitación en 1,5 l de etilenglicol, se mezclaron con 90 g de azida de sodio y se agitaron durante 9 h a 110-120°C. Después de enfriar, se vertió sobre 3 l de agua, se filtró con succión y se recristalizó en metanol. Se obtuvo 17β-hidroxi-17α-azidometil-3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3(4),5(6)-dieno.

MS: M+1 = 358,3

10

1d**3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3,5-dien-17β-carboxaldehído**

15 50 g de 17β-hidroxi-17α-azidometil-3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3,5-dieno se disolvieron en 450 ml de diclorometano y, bajo agitación, se mezclaron lentamente, a 22°C, con 68 g de trifenilfosfina. Se agitó durante 12 h y luego se concentró hasta sequedad. Se obtuvo 3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3,5-dien-17β-carboxaldehído el cual se empleó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

1e**18a-homo-20-hidroxiimino-21,19-dinor-pregn-4-en-3-ona**

25 El producto bruto de la etapa previa, 3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3,5-dien-17β-carboxaldehído, se disolvió en 400 ml de piridina y, a 22°C y con agitación, se mezcló con una disolución de 15 g de hidrocloreto de hidroxilamina en 150 ml de piridina. Luego se calentó durante 2 h hasta 60°C, y la disolución se dejó enfriar hasta 22°C. Con ácido clorhídrico concentrado se ajustó un valor de pH de 1-2, luego se diluyó con 500 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice para la purificación. Se obtuvo 18a-homo-20-hidroxiimino-21,19-dinor-pregn-4-en-3-ona.

1f**17β-ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

35 4 g de 18a-homo-20-hidroxiimino-21,19-dinor-pregn-4-en-3-ona se disolvieron en 40 ml de piridina y, a 10°C, se añadieron gota a gota 6,5 ml de cloruro de ácido metanosulfónico. Después de 1 h, se vertió sobre 400 ml de agua, se extrajo con éster etílico del ácido acético y se concentró. El residuo se cromatógrafió en gel de sílice para la purificación y se recristalizó en metil-butilo terciario-éter. Se obtuvo 17β-ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ TMS como patrón interno, señales seleccionadas): δ = 1,12 (m, CH₃-CH₂), 5,83 (s, 4-H)
MS : M+1=298

Ejemplo 2**17β-ciano-18a-homo-19-nor-androst-4,6-dien-3-ona**2a**17β-ciano-3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3,5(6)-dieno**

45 3,3 g de 17β-ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona se hicieron reaccionar análogamente a la prescripción indicada en el Ejemplo 1a. Se obtuvo 17β-ciano-3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3,5(6)-dieno el cual se hizo reaccionar ulteriormente en bruto.

2b**17β-ciano-18a-homo-19-nor-androst-4,6-dieno-3-ona**

55 El producto bruto del Ejemplo 2a se suspendió en 100 ml de 1-metil-2-pirrolidona. Se mezcló en porciones sucesivamente, a 0°C, con 4 ml de una disolución de acetato de sodio al 10% así como, a esta temperatura, con 1,6 g de 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína, se agitó durante 0,5 horas a 0°C (baño de hielo), se mezcló con 1,5 g de bromuro de litio, así como con 1,3 g de carbonato de litio y se agitó durante 3,5 horas a una temperatura del baño de 100°C. A continuación, se incorporó con agitación en agua helada/sal de cocina y el precipitado se separó por filtración. Se obtuvo 17β-ciano-18a-homo-19-nor-androst-4,6-dieno-3-ona.

60 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ TMS como patrón interno, señales seleccionadas): δ = 1,14 (m, 3H, CH₃-CH₂), 5,78 (s, 1H, H-4), 6,13 (m, 1H, H-6), 6,20 (m, 1H, H-7)
MS : M+1 = 296

Ejemplo 3**17β-ciano-7α-metil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

A una disolución de 1,0 g de 17β-ciano-18a-homo-19-nor-androst-4,6-dien-3-ona en 50 ml de tetrahidrofurano se añadieron, a la temperatura ambiente, 67 mg de cloruro de cobre(I) y se agitó durante 10 minutos antes de enfriar hasta -15°C, luego se mezcló con 450 mg de cloruro de aluminio, se agitó durante 30 minutos a esta temperatura, se mezcló gota a gota con 4,5 ml de disolución de bromuro de metil-magnesio (3 M en tetrahidrofurano) y se agitó durante una hora a -15°C. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se combinó a -15°C con 30 ml de ácido clorhídrico 2 M, se agitó durante 0,5 horas a la temperatura ambiente, se añadió agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró en vacío y se cromatografió en gel de sílice con hexano/acetato de etilo. Se obtuvo 17β-ciano-7α-metil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ TMS como patrón interno, señales seleccionadas): δ = 0,77 (d, 3H, J=6,97, 7-CH₃), 1,13 (m, 3H, CH₃-CH₂), 5,84 (s, 1H, H-4)

Ejemplo 4**17β-ciano-7α-etil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-7β-etil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

Según el método del Ejemplo 3, con bromuro de etil-magnesio en éter en lugar del bromuro de metil-magnesio, se obtuvo, después de HPLC, como fracción I, 17β-ciano-7α-etil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y como fracción II, 17β-ciano-7β-etil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-ciano-7α-etil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ TMS como patrón interno, señales seleccionadas): δ = 0,87 (m, 3H, 7-CH₃-CH₂), 1,13 (m, 3H, CH₃-CH₂), 5,85 (s, 1H, H-4)

17β-ciano-7β-etil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ TMS como patrón interno, señales seleccionadas): δ = 0,87 (m, 3H, 7-CH₃-CH₂), 1,12 (m, 3H, CH₃-CH₂), 5,82 (s, 1H, H-4)

Ejemplo 5**17β-ciano-7α-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-7β-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

Según el método del Ejemplo 3, con bromuro de vinil-magnesio en lugar del bromuro de metil-magnesio, se obtuvo, después de HPLC, como fracción I, 17β-ciano-7α-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y como fracción II, 17β-ciano-7β-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-ciano-7α-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ TMS como patrón interno, señales seleccionadas): δ = 1,13 (m, 3H, CH₃-CH₂), 5,08 (m, 2H, CH₂=CH), 5,72 (m, 1H, CH₂=CH) 5,84 (s, 1H, H-4)

17β-ciano-7β-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ TMS como patrón interno, señales seleccionadas): δ = 1,12 (m, 3H, CH₃-CH₂), 4,98 (m, 2H, CH₂=CH), 5,70 (m, 1H, CH₂=CH) 5,83 (s, 1H, H-4)

Ejemplo 6**17β-ciano-7α-ciclopropil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-7β-ciclopropil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

Según el método del Ejemplo 3, con bromuro de ciclopropil-magnesio en lugar del bromuro de metil-magnesio, se obtuvo, después de HPLC, como fracción I, 17β-ciano-7α-ciclopropil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y como fracción II, 17β-ciano-7β-ciclopropil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-ciano-7α-ciclopropil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ TMS como patrón interno, señales seleccionadas): δ = - 0,05 (m, 1H, ciclopropilo), 0,26 (m, 1H, ciclopropilo), 0,47 (m, 3H, ciclopropilo), 1,13 (m, 3H, CH₃-CH₂), 5,88 (s, 1H, H-4)

17β-ciano-7β-ciclopropil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ TMS como patrón interno, señales seleccionadas): δ = 0,13 (m, 1H, ciclopropilo), 0,28 (m, 1H, ciclopropilo), 0,58 (m, 3H, ciclopropilo), 1,14 (m, 3H, CH₃-CH₂), 5,81 (s, 1H, H-4)

Ejemplo 7**17β-ciano-6β-hidroxiometil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

3 g de 17β-ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona se recogieron en 16 ml de metanol, se mezclaron con 1,6 ml de pirrolidina y se calentaron a reflujo durante 1 h. Después del enfriamiento se filtró con succión, se continuó lavando con un poco de metanol frío y se secó. El cristalizado se disolvió en 30 ml de benceno y 60 ml de etanol, y se añadieron 3,1 ml de disolución de formaldehído al 30%. Después de agitar durante 2 h a la temperatura ambiente, se concentró hasta sequedad y se cromatógrafió en gel de sílice. Se obtuvo 17β-ciano-6β-hidroxiometil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ TMS como patrón interno, señales seleccionadas): δ = 1,12 (m, 3H, CH₃-CH₂), 3,67 (m, 2H, CH₂OH) 5,90 (s, 1H, H-4)

Ejemplo 8**17β-ciano-6,6-etilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

A una disolución de 1,74 g de 17β-ciano-6β-hidroxiometil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona en 20 ml de piridina se añadieron, de una vez, 2,93 g de cloruro de tosilo y se agitó durante 6 horas a la temperatura ambiente. Después se vertió la mezcla de reacción en HCl 1 N enfriado con hielo, el producto bruto precipitado se filtró con succión y se disolvió de nuevo en acetato de etilo. Después del respectivo lavado durante dos veces con agua, disolución saturada de bicarbonato y disolución saturada de sal común, así como secado de la fase orgánica con sulfato de sodio se obtuvo, después de concentrar hasta sequedad, 17β-ciano-6β-tosiloximetil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona, el cual se empleó inmediatamente en la etapa siguiente.

A una disolución de 3 g de yoduro de trimetilsulfoxonio en 50 ml de DMSO seco se añadieron a la temperatura ambiente, en porciones, 450 mg de hidruro de sodio y, después de finalizada la adición, se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. A continuación, la disolución de 1,5 g de 17β-ciano-6β-tosiloximetil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona se añadió al iluro formado y se continuó agitando durante 6 horas a la temperatura ambiente. Después de interrumpir la reacción mediante la adición de 350 ml de agua, extracción por dos veces con 150 ml de acetato de etilo, lavado de la fase orgánica con agua y disolución saturada de sal común, así como secado sobre sulfato de sodio, se concentró la fase orgánica y se obtuvo 17β-ciano-6,6-etilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ TMS como patrón interno, señales seleccionadas): δ = 0,40 (m, 1H, 6,6-etileno) 0,54 (m, 1H, 6,6-etileno) 0,68 (m, 1H, 6,6-etileno) 0,9-1,13 (m, 1H, 6,6-etileno) 1,13 (m, 3H, CH₃-CH₂) 5,68 (s, 1H, H-4)

Ejemplo 9**17β-ciano-6β,7β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-6α,7α-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

A una disolución de 3,09 g de yoduro de trimetilsulfoxonio en 25 ml de DMSO seco se añadieron a la temperatura ambiente, en porciones, 468 mg de hidruro de sodio y, después de finalizada la adición, se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. A continuación, la disolución de 1,0 g de 17β-ciano-18a-homo-19-nor-androst-4,6-dien-3-ona se añadió al iluro formado y se continuó agitando durante 6 horas a la temperatura ambiente. Después de interrumpir la reacción mediante la adición de 150 ml de disolución de NH₄Cl, extracción por dos veces con 75 ml de acetato de etilo, lavado de la fase orgánica con agua y disolución saturada de sal común, así como secado sobre sulfato de sodio, se concentró la fase orgánica hasta sequedad. La cromatografía de resolución instantánea en gel de sílice [hexano / acetato de etilo (0-50%)] proporcionó 17β-ciano-6β,7β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-6α,7α-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-ciano-6β,7β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ TMS como patrón interno, señales seleccionadas): δ = 0,51 (m, 1H, 6β,7β-metileno) 1,11 (m, 3H, CH₃-CH₂) 6,11 (s, 1H, H-4)

17β-ciano-6α,7α-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ TMS como patrón interno, señales seleccionadas): δ = 0,68 (m, 1H, 6α,7α-metileno) 0,89 (m, 1H, 6α,7α-metileno) 1,13 (m, 3H, CH₃-CH₂) 6,03 (s, 1H, H-4)

Ejemplo 10**17β-ciano-17α-metil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

10a**17β-ciano-17α-metil-3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3,5-dieno**

5 A una disolución de 2,6 g de 17β-ciano-3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3,5-dieno en 80 ml de THF se añadieron gota a gota, a -78°C, 14,7 ml de disolución de diisopropilamida de litio 2 M. Se agitó durante 1 hora a -78°C, se añadieron 2,35 ml de yoduro de metilo y se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Se añadieron 25 ml de cloruro de amonio saturado y se extrajo tres veces con 100 ml de éster etílico del ácido acético. Los extractos orgánicos reunidos se concentraron y cristalizaron en metanol. Se obtuvo 17β-ciano-17α-metil-3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3,5-dieno, el cual se hizo reaccionar adicionalmente de inmediato.

10

10b**17β-ciano-17α-metil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

15 2 g de 17β-ciano-17α-metil-3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3,5-dieno se recogieron en 50 ml de metanol y se mezclaron con 3 ml de ácido clorhídrico 1 N. Al cabo de 1 hora se neutralizó con disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y se concentró en vacío, precipitando el producto. Se filtró con succión, se lavó con agua y se recrystalizó en éster etílico del ácido acético. Se obtuvo 17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona.

20 17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ TMS como patrón interno, señales seleccionadas): δ = 1,13 (m, 3H, -CH₂-CH₃), 1,29 (s, 3H, 17-CH₃), 5,83 (s, 1H, H-4)

Ejemplo 11

25 **17β-ciano-17α-etil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,**

Análogamente a los métodos indicados en los Ejemplos 10a y 10b, utilizándose yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo, se obtuvo 17β-ciano-17α-etil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

30 17β-ciano-17α-etil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ TMS como patrón interno, señales seleccionadas): δ = 1,11 (m, 6H, CH₂-CH₃, 17-CH₂-CH₃), 5,82 (s, 1H, H-4)

Ejemplo 12

35 **17β-ciano-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

12a**17β-ciano-15β,16β-metilen-3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3,5(6)dieno**

40 50 g de 15β,16β-metilen-3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3,5(6)-dieno se disolvieron en una mezcla a base de 860 ml de dimetoxietano y 603 ml de butanol terciario y se mezclaron en porciones con 180 g de butilato terciario de potasio. A continuación, se incorporaron, bajo intensa agitación, 62,5 g de isocianuro de para-tosilmetilo (TOSMIC) y se continuó agitando durante 4 horas a la temperatura ambiente. La tanda se vertió luego sobre 1,5 litros de agua helada y se extrajo con acetato de etilo. Después del secado de la fase orgánica sobre sulfato de sodio, se filtró, y el filtrado se concentró. El producto bruto, así obtenido, se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación.

45

12b**17β-ciano-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y****17α-ciano-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

50 4,5 g de gel de sílice se suspendieron en 7,8 ml de diclorometano y mezclaron con 2 ml de ácido oxálico acuoso saturado. A continuación, se añadieron 1,2 g de 17-ciano-15β,16β-metilen-3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3,5(6)-dieno, disueltos en 2 ml de diclorometano, y se continuó agitando durante 24 horas. Después se filtró con succión del gel de sílice, se continuó lavando con diclorometano y el filtrado se concentró. Después de cromatografía de resolución instantánea en gel de sílice con una mezcla a base de hexano y acetato de etilo se separaron los 17-nitrilos epímeros mediante HPLC en fase normal quiral con una mezcla a base de hexano y etanol. Como fracción I se obtuvo 17α-ciano-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y como fracción II, 17β-ciano-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

55

60 17β-ciano-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ TMS como patrón interno, señales seleccionadas): δ = 0,45 (m, 1H), 0,90 (m, 1H), 1,13

(t, 3H, J=7,3Hz, CH3-CH2), 1,27 (m, 1H), 1,37 (m, 1H), 1,67 (m, 2H), 1,82 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,68 (d ancho, 1H, J=4,4Hz), 5,86 (s, 1H, H-4)

17 α -ciano-15 β ,16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

5 ¹H-RMN (D6-DMSO): 0,38 (m, 1H), 0,72 (m, 1H), 0,91 (t, 3H, J=7,2Hz, CH3-CH2), 2,91 (d ancho, 1H, J=4,7Hz), 5,71 (s, 1H, H-4)

Ejemplo 13

17 β -ciano-15 β ,16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4,6-dien-3-ona

10 17 β -ciano-15 β ,16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona se hizo reaccionar análogamente a la prescripción indicada en el Ejemplo 1a para formar el dienoléter, el cual se continuó elaborando sin purificación, análogamente a la prescripción indicada en el Ejemplo 2b. Se obtuvo 17 β -ciano-15 β ,16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4,6-dien-3-ona.

15 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ TMS como patrón interno, señales seleccionadas): δ = 0,53 (m, 1H), 1,07 (t, 3H, J=7,3Hz, CH3-CH2), 1,84 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,71 (d ancho, 1H, J=4,3Hz), 5,81 (s, 1H, H-4), 6,27 (m, 1H, H-6), 6,42 (m, 1H, H-7)

Ejemplo 14

**17 β -ciano-6 β ,7 β -15 β ,16 β -bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y
17 β -ciano-6 α ,7 α -15 β ,16 β -bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

25 17 β -ciano-15 β ,16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4,6-dien-3-ona se hizo reaccionar análogamente a la prescripción indicada en el Ejemplo 9. Después del tratamiento y separación por HPLC se obtuvieron 17 β -ciano-6 β ,7 β -15 β ,16 β -bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17 β -ciano-6 α ,7 α -15 β ,16 β -bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17 β -ciano-6 β ,7 β -15 β ,16 β -bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

30 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ TMS como patrón interno, señales seleccionadas): δ = 0,51 (m, 1H), 0,59 (m, 1H), 1,03 (t, 3H, J=7,3Hz, CH3-CH2), 1,20 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 2,09 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,44 (m, 2H), 2,70 (d ancho, 1H, J=4,4Hz), 6,13 (s, 1H, H-4)

17 β -ciano-6 α ,7 α -15 β ,16 β -bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

35 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ TMS como patrón interno, señales seleccionadas): δ = 0,48 (m, 1H), 0,79 (m, 1H), 0,84 (m, 1H), 1,05 (t, 3H, J=7,3Hz, CH3-CH2), 1,16 (m, 1H), 1,41 (m, 1H), 2,68 (d ancho, 1H, J=4,4Hz), 6,05 (s, 1H, H-4)

Ejemplo 15

17 β -ciano-17 α -metil-15 β ,16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona

40 A partir de 17-ciano-15 β ,16 β -metilen-3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3,5(6)-dieno se obtuvo, según las prescripciones indicadas en los Ejemplos 10a y 10b, 17 β -ciano-17 α -metil-15 β ,16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

45 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ TMS como patrón interno, señales seleccionadas): δ = 0,42 (m, 1H), 0,88 (m, 1H), 1,04 (t, 3H, J=7,3Hz, CH3-CH2), 1,37 (s, 3H), 5,86 (s, 1H, H-4).

Ejemplo 16

17 β -ciano-17 α -metil-15 β ,16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4,6-dien-3-ona

50 Análogamente al Ejemplo 2b, a partir de 17 β -ciano-17 α -metil-15 β ,16 β -metilen-3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3,5-dieno se obtuvo 17 β -ciano-17 α -metil-15 β ,16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4,6-dien-3-ona.

55 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ TMS como patrón interno, señales seleccionadas): δ = 0,53 (m, 1H, ciclopropilo), 1,10 (m, 3H, CH2-CH3), 1,43 (s, 1H, 17-CH3), 5,84 (s, 1H, H-4), 6,30 (m, 1H, H-6), 6,46 (m, 1H, H-7).

Ejemplo 17

17 β -ciano-7 α ,17 α -bismetil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona

60 A partir de 17 β -ciano-17 α -metil-18a-homo-19-nor-androst-4,6-dien-3-ona se obtiene, análogamente a la prescripción indicada en el Ejemplo 3, después de separación por HPLC, 17 β -ciano-7 α ,17 α -bismetil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-ciano-7α,17α-bismetil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (CDCl₃): 0,88 (d,3H,J=7.34Hz, 7-CH₃), 1,05 (m,3H, CH₂-CH₃),1,39 (s,3H,17-CH₃), 5,85 (s,1H, H-4)

Ejemplo 18

5 **17β-ciano-7α-etil-17α-metil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-7β-etil-17α-metil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

10 A partir de 17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se obtiene, análogamente a la prescripción indicada en el Ejemplo 3 y utilizando bromuro de etil-magnesio en lugar de bromuro de metil-magnesio, después de separación por HPLC, 17β-ciano-7α-etil-17α-metil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-7β-etil-17α-metil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-ciano-7α-etil-17α-metil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (CDCl₃): 0,92 (m, 3H, 7-CH₂-CH₃), 1,04 (m, 3H, CH₂-CH₃), 1,38 (s, 3H,17-CH₃), 5,87 (s,1H, H-4)

15

17β-ciano-7β-etil-17α-methyl-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (CDCl₃): 0,92 (m, 3H, 7-CH₂-CH₃), 1,04 (m, 3H, CH₂-CH₃), 1,39 (s, 3H,17-CH₃), 5,84 (s,1H, H-4)

Ejemplo 19

20 **17β-ciano-17α-metil-7α-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-17α-metil-7β-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

25 A partir de 17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se obtiene, análogamente a la prescripción indicada en el Ejemplo 3 y utilizando bromuro de vinil-magnesio en lugar de bromuro de metil-magnesio, después de separación por HPLC, 17β-ciano-17α-metil-7α-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-17α-metil-7β-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-ciano-17α-metil-7α-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (CDCl₃): 1,05 (m, 3H, CH₂-CH₃), 1,36 (s, 3H,17-CH₃), 5,17 (m, 2H, CH₂=CH), 5,83 (m, 1H, CH₂=CH), 5,87 (s, 1H, H-4)

30

17β-ciano-17α-metil-7β-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (CDCl₃): 1,05 (m, 3H, CH₂-CH₃), 1,35 (s, 3H, 17-CH₃), 5,02 (m, 2H, CH₂=CH), 5,90 (m, 1H, CH₂=CH), 5,85 (s,1H, H-4)

35

Ejemplo 20

17β-ciano-7α-ciclopropil-17α-metil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-7β-ciclopropil-17α-metil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona

40 A partir de 17β-ciano-17α-metil-18a-homo-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se obtiene, análogamente a la prescripción indicada en el Ejemplo 3 y utilizando bromuro de ciclopropil-magnesio en lugar de bromuro de metil-magnesio, después de separación por HPLC, 17β-ciano-7α-ciclopropil-17α-metil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-7β-ciclopropil-17α-metil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

45 17β-ciano-17α-methyl-7α-ciclopropil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (CDCl₃): 0,05 (m,1H, ciclopropilo), 0,35 (m, 1H, ciclopropilo), 0,49 (m, 1H, ciclopropilo), 0,59 (m, 2H, ciclopropilo), 1,06 (m, 3H, CH₂-CH₃), 1,40 (s, 3H, 17-CH₃), 5,90 (s, 1H, H-4)

17β-ciano-17α-metil-7β-ciclopropil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (CDCl₃): 0,22-0,90 (m, ciclopropilo), 1,07 (m, 3H, CH₂-CH₃), 1,38 (s, 3H,17-CH₃), 5,82 (s, 1H, H-4)

50

Ejemplo 21

17β-ciano-17α-metil-6α,7α-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-17α-metil-6β,7β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona

55

A partir de 17β-ciano-17α-metil-18a-homo-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se obtiene, análogamente a la prescripción indicada en el Ejemplo 9, 17β-ciano-17α-metil-6α,7α-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-17α-metil-6β,7β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

60 17β-ciano-17α-metil-6β,7β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (CDCl₃): 0,49 (m, 1H, 6β,7β-metilen), 0,59 (m, 1H, 6β,7β-metilen), 1,02 (m, 3H, CH₂-CH₃), 1,40 (s, 3H, 17-CH₃), 6,12 (s, 1H, H-4)

17β-ciano-17α-metil-6α,7α-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:¹H-RMN (CDCl₃): 0,46 (m, 1H, 6α,7α-metilen), 1,04 (m, 3H, CH₂-CH₃), 1,39 (s, 3H, 17-CH₃), 6,05 (m, 1H, H-4)Ejemplo 225 **17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**22a**17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3,5(6)-dieno**

10 A partir de 17-ciano-15β,16β-metilen-3-metoxi-18a-homo-19-nor-androsta-3,5(6)-dieno se obtuvo, análogamente a la prescripción indicada en el Ejemplo 10a, intercambiando el yoduro de metilo allí utilizado por yoduro de etilo, 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3,5(6)-dieno.

15 ¹H-RMN (d₆-DMSO) : 0,39 (m,1H), 0,94 (t, 3H, J=7,3Hz), 1,12 (t, 3H, J=7,3Hz.), 3,49 (s, 3H,-3-O-CH₃), 5,25 (s, 1H, H-4), 5,31 (s ancho,1H, H-6)

22b**17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

20 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3,5(6)-dieno se hizo reaccionar análogamente a la prescripción indicada en el Ejemplo 10b. Se obtuvo 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

25 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃ TMS como patrón interno, señales seleccionadas): δ = 0,42 (m,1H), 0,88 (m,1H), 1,04 (t, 3H, J=7,3Hz, CH₃-CH₂), 1,37 (s, 3H), 5,86 (s, 1H, H-4)

Ejemplo 23**17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona**

30 Análogamente al Ejemplo 2b, a partir de 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-3-metoxi-18a-homo-19-nor-androst-3,5-dieno se obtuvo 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona.

35 ¹H-RMN (d₆-DMSO): 0,43 (m, 1H, ciclopropilo), 0,92 (t, 3H, J=7,3Hz), 1,08 (t, 3H, J=7,3Hz), 5,72 (s, 1H, H-4), 6,27 (m, 1H, H-6), 6,46 (m, 1H, H-7)

Ejemplo 24**17β-ciano-17α-etil-7α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y
17β-ciano-17α-etil-7β-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

40 A partir de 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se obtuvo, análogamente a la prescripción indicada en el Ejemplo 3, después de separación por HPLC, 17β-ciano-17α-etil-7α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-17α-etil-7β-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

45 17β-ciano-17α-etil-7α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (CDCl₃): 0,44 (m,1H, ciclopropilo), 0,87 (d, 3H, J=7.0, 7-CH₃), 1,05 (t, 3H, J=7,3, -CH₂-CH₃), 1,22 (t, 3H, J=7,3, -CH₂-CH₃), 1,33 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 5,87 (s, 1H, H-4)

50 17β-ciano-17α-etil-7β-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (CDCl₃): 0,51 (m, 1H, ciclopropilo), 2,18-2,31 (m, 2H), 2,38 (m, 1H), 2,48 (m, 1H); 5,82 (s, 1H, H-4)

Ejemplo 2555 **17β-ciano-7α,17α-bisetil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y
17β-ciano-7β,17α-bisetil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

60 A partir de 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se obtuvo, análogamente a la prescripción indicada en el Ejemplo 3 y utilizando bromuro de etil-magnesio en lugar de bromuro de metil-magnesio, después de separación por HPLC, 17β-ciano-7α,17α-bisetil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-7β,17α-bisetil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-ciano-7α,17α-bisetil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (CDCl₃): 0,45 (m, 1H, ciclopropilo), 0,92 (t, 3H, J=7,34, -CH₂-CH₃), 1,04 (t, 3H, J=7,34, -CH₂-CH₃), 1,21 (t, 3H, J=7,3, -CH₂-CH₃), 1,40 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 5,87 (s, 1H, H-4)

5 17β-ciano-7β,17α-bisetil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (CDCl₃): 0,51 (m, 1H, ciclopropilo), 0,92 (t, 3H, J=7,34, -CH₂-CH₃), 1,03 (t, 3H, J=7,34, -CH₂-CH₃), 1,20 (t, 3H, J=7,3, -CH₂-CH₃), 2,61 (m, 1H), 5,84 (s, 1H, H-4)

Ejemplo 2610 **17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-7α-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y****17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-7β-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

15 A partir de 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se obtuvo, análogamente a la prescripción indicada en el Ejemplo 3 y utilizando bromuro de vinil-magnesio en lugar de bromuro de metil-magnesio, después de separación por HPLC, 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-7α-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-7β-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-7α-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

20 ¹H-RMN (CDCl₃): 0,45 (m, 1H, ciclopropilo), 1,05 (t, 3H, J=7,28, -CH₂-CH₃), 1,20 (t, 3H, J=7,28, -CH₂-CH₃), 2,13 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,52 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,78 (m, 1H), 5,14 (m, 1H, CH₂=CH), 5,18 (m, 1H, CH₂=CH), 5,82 (m, 1H, CH₂=CH), 5,87 (s, 1H, H-4)

17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-7β-vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

25 ¹H-RMN (CDCl₃): 0,40 (m, 1H, ciclopropilo), 1,04 (t, 3H, J=7,28, -CH₂-CH₃), 1,18 (t, 3H, J=7,28, -CH₂-CH₃), 4,98 (m, 1H, CH₂=CH), 5,05 (m, 1H, CH₂=CH), 5,85 (s, 1H, H-4), 5,90 (m, 1H, CH₂=CH)

Ejemplo 2730 **17β-ciano-7α-ciclopropil-17α-etil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y****17β-ciano-7β-ciclopropil-17α-etil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

35 A partir de 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se obtuvo, análogamente a la prescripción indicada en el Ejemplo 3 y utilizando bromuro de ciclopropil-magnesio en lugar de bromuro de metil-magnesio, después de separación por HPLC, 17β-ciano-7α-ciclopropil-17α-etil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-7β-ciclopropil-17α-etil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-ciano-7α-ciclopropil-17α-etil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

40 ¹H-RMN (CDCl₃): 0,06 (m, 1H), 0,34 (m, 1H), 0,42 (m, 1H), 0,48 (m, 1H), 0,58 (m, 2H), 1,06 (t, 3H, J=7,28, CH₂-CH₃); 1,23 (t, 3H, J=7,28, -CH₂-CH₃), 1,89 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 5,90 (s, 1H, H-4)

17β-ciano-7β-ciclopropil-17α-etil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

40 ¹H-RMN (CDCl₃): 0,28 (m, 2H), 0,45 (m, 1H), 0,59 (m, 2H), 0,79 (m, 1H), 0,92 (m, 1H), 1,06 (t, 3H, J=7,28, -CH₂-CH₃), 1,21 (t, 3H, J=7,28, -CH₂-CH₃), 2,40 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 5,90 (s, 1H, H-4)

Ejemplo 2845 **17β-ciano-17α-etil-6α,7α-15β,16β-bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y****17β-ciano-17α-etil-6β,7β-15β,16β-bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

50 A partir de 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se obtuvo, análogamente a la prescripción indicada en el Ejemplo 9, después de separación por HPLC, 17β-ciano-17α-etil-6α,7α-15β,16β-bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-17α-etil-6β,7β-15β,16β-bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-ciano-17α-etil-6α,7α-15β,16β-bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

55 ¹H-RMN (CDCl₃): 0,47 (m, 1H), 0,77 (m, 1H), 0,81 (m, 1H), 1,04 (t, 3H, J=7,15, -CH₂-CH₃), 1,21 (t, 3H, J=7,33, -CH₂-CH₃), 2,27 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 6,04 (s, 1H, H-4)

17β-ciano-17α-etil-6β,7β-15β,16β-bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

60 ¹H-RMN (CDCl₃): 0,50 (m, 1H), 0,59 (m, 1H), 1,02 (t, 3H, J=7,34, -CH₂-CH₃), 1,22 (t, 3H, J=7,34, -CH₂-CH₃), 1,31 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 6,12 (s, 1H, H-4)

Ejemplo 29**17β-ciano-7α,17α-bismetil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

A partir de 17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se obtiene, análogamente a la prescripción indicada en el Ejemplo 3, después de separación por HPLC, 17β-ciano-7α,17α-bismetil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

5 17β-ciano-7α,17α-bismetil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:
¹H-RMN (CDCl₃): 0,44 (m, 1H, ciclopropilo), 0,89 (d, 3H, J=7,34Hz, 7-CH₃), 1,05 (m, 3H, CH₂-CH₃), 1,39 (s, 3H, 17-CH₃), 5,87 (s, 1H, H-4)

Ejemplo 30

10 **17β-ciano-7α-etil-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y**
17β-ciano-7β-etil-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona

15 A partir de 17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se obtiene, análogamente a la prescripción indicada en el Ejemplo 3 y utilizando bromuro de etil-magnesio en lugar de bromuro de metil-magnesio, después de separación por HPLC, 17β-ciano-7α-etil-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-7β-etil-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

20 17β-ciano-7α-etil-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:
¹H-RMN (CDCl₃): 0,44 (m, 1H, ciclopropilo) 0,93 (m, 3H, 7-CH₂-CH₃), 1,04 (m, 3H, CH₂-CH₃), 1,38 (s, 3H, 17-CH₃), 5,87 (s, 1H, H-4)

25 17β-ciano-7β-etil-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:
¹H-RMN (CDCl₃): 0,51 (m, 1H, ciclopropilo) 0,94 (m, 3H, 7-CH₂-CH₃), 1,05 (m, 3H, CH₂-CH₃), 1,37 (s, 3H, 17-CH₃), 5,85 (s, 1H, H-4)

Ejemplo 31

30 **17β-ciano-17α-metil-7α-vinil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y**
17β-ciano-17α-metil-7β-vinil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona

35 A partir de 17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se obtiene, análogamente a la prescripción indicada en el Ejemplo 3 y utilizando bromuro de vinil-magnesio en lugar de bromuro de metil-magnesio, después de separación por HPLC, 17β-ciano-17α-metil-7α-vinil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-17α-metil-7β-vinil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-ciano-17α-metil-7α-vinil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:
¹H-RMN (CDCl₃): 0,44 (m, 1H, ciclopropilo) 1,05 (m, 3H, CH₂-CH₃), 1,37 (s, 3H, 17-CH₃), 5,17 (m, 2H, CH₂=CH), 5,83 (m, 1H, CH₂=CH) 5,88 (s, 1H, H-4)

40 17β-ciano-17α-metil-7β-vinil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:
¹H-RMN (CDCl₃): 0,40 (m, 1H, ciclopropilo) 1,06 (m, 3H, CH₂-CH₃), 1,36 (s, 3H, 17-CH₃), 5,03 (m, 2H, CH₂=CH), 5,90 (m, 1H, CH₂=CH) 5,86 (s, 1H, H-4)

Ejemplo 32

45 **17β-ciano-7α-ciclopropil-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y** **17β-ciano-7β-**
ciclopropil-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona

50 A partir de 17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se obtiene, análogamente a la prescripción indicada en el Ejemplo 3 y utilizando bromuro de ciclopropil-magnesio en lugar de bromuro de metil-magnesio, después de separación por HPLC, 17β-ciano-7α-ciclopropil-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-7β-ciclopropil-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

55 17β-ciano-7α-ciclopropil-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:
¹H-RMN (CDCl₃): 0,07 (m, 1H, ciclopropilo), 0,35 (m, 1H, ciclopropilo), 0,41 (m, 1H, ciclopropilo), 0,50 (m, 1H, ciclopropilo), 0,59 (m, 2H, ciclopropilo) 1,07 (m, 3H, CH₂-CH₃), 1,40 (s, 3H, 17-CH₃) 5,90 (s, 1H, H-4)

60 17β-ciano-7β-ciclopropil-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:
¹H-RMN (CDCl₃): 0,22-0,90 (m, ciclopropilo), 1,06 (m, 3H, CH₂-CH₃), 1,38 (s, 3H, 17-CH₃) 5,82 (s, 1H, H-4)

Ejemplo 33**17β-ciano-17α-metil-6α,7α-metilen-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-17α-metil-6β,7β-metilen-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

5 A partir de 17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se obtiene, análogamente a la prescripción indicada en el Ejemplo 9, 17β-ciano-17α-metil-6α,7α-metilen-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-17α-metil-6β,7β-metilen-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

10 17β-ciano-17α-metil-6α,7α-metilen-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

¹H-RMN (CDCl₃): 0,47 (m, 1H, 6α,7α-metileno), 1,05 (m, 3H, CH₂-CH₃), 1,40 (s, 3H, 17-CH₃), 6,06 (m, 1H, H-4)

17β-ciano-17α-metil-6β,7β-metilen-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

15 ¹H-RMN (CDCl₃): 0,49 (m, 1H, 6β,7β-metileno), 0,60 (m, 1H, 6β,7β-metileno), 1,03 (m, 3H, CH₂-CH₃), 1,40 (s, 3H, 17-CH₃), 6,13 (s, 1H, H-4)

Ejemplo 34**4-cloro-17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

20 100 mg de 17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona se disuelven en 1 ml de piridina y se enfrían hasta 0°C. Después de la adición de 42 μl de cloruro de sulfurilo se continúa agitando durante 1,5 horas a esta temperatura.

25 Después de mezclar con disolución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, agua y acetato de etilo, las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio y de la filtración, se concentra. Se obtiene 4-cloro-17β-ciano-17α-metil-15β,16β-bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

4-cloro-17β-ciano-17α-metil-15β,16β-bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

30 ¹H-RMN (CDCl₃): 0,44 (m, 1H), 1,05 (t, 3H, J=7,35, -CH₂-CH₃), 3,43 (m, 1H)

Ejemplo 35**17β-ciano-3-hidroxiimino-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona**

35 100 mg de 17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona se disuelven en 1 ml de piridina y se mezclan con 34,5 mg de hidrocloreuro de hidroxilamina. Después de agitar durante una hora a la temperatura del baño de 125°C, la tanda se reparte entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y disolución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y concentra. Se obtiene 17β-ciano-3-hidroxiimino-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona en forma de mezcla E/Z de las oximas.

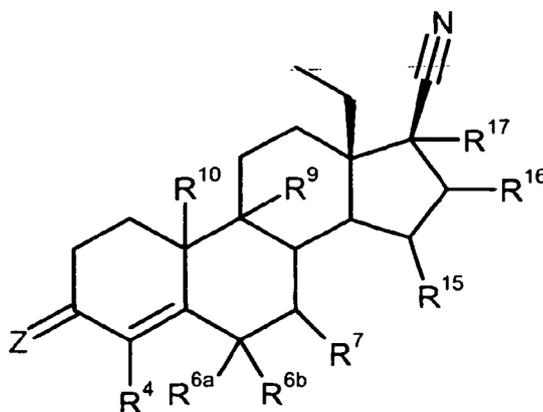
17β-ciano-3-hidroxiimino-17α-metil-15β,16β-metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona:

40 ¹H-RMN (CDCl₃): 0,41 (m, 1H), 1,03 (t, 3H, J=7,35, -CH₂-CH₃), 1,36 (s, 3H, -CH₃), 5,91 y 6,58 (en cada caso s, juntos 1H, H-4)

45

REIVINDICACIONES

1.- Derivado de 17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-eno con la fórmula química general 1,



(1)

5 en donde
 Z se elige del grupo que comprende O, dos átomos de hidrógeno, NOR y NNHSO₂R, en donde R es hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
 R⁴ es hidrógeno o halógeno,
 10 además:
 R^{6a}, R^{6b}, juntos, forman metileno o 1,2-etanodilo, o R^{6a} es hidrógeno y R^{6b} se elige del grupo que comprende hidrógeno, metilo e hidroximetileno, y
 R⁷ se elige del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alquenilo C₂-C₃ y ciclopropilo,
 15 o:
 R^{6a} es hidrógeno y R^{6b} y R⁷ juntos forman metileno o se suprimen bajo la formación de un doble enlace entre C⁶ y C⁷,
 R⁹, R¹⁰ son hidrógeno o se suprimen bajo la formación de un doble enlace entre C⁹ y C¹⁰,
 R¹⁵, R¹⁶ son hidrógeno o juntos forman metileno,
 R¹⁷ se elige del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁-C₄ y alilo,
 20 en donde al menos uno de los sustituyentes R⁴, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R¹⁵, R¹⁶ y R¹⁷ son distintos de hidrógeno, o R^{6b} y R⁷ se suprimen bajo la formación de un doble enlace entre C⁶ y C⁷,
 así como sus solvatos, hidratos y sales, en donde los radicales R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R¹⁵ y R¹⁶ así como, en el caso de que esté presente, el grupo metileno formado a partir de R¹⁵ y R¹⁶ pueden estar tanto en posición α como en posición β , y grupos alquilo C₁₋₄ pueden
 25 estar perfluorados.

2.- Derivado de 17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-eno según la reivindicación 1, caracterizado porque R¹⁵ y R¹⁶ forman juntos metileno.

30 3.- Derivado de 17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-eno según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque Z se elige del grupo que comprende O, NOH y NNHSO₂H.

4.- Derivado de 17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-eno según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque Z representa O.

35 5.- Derivado de 17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-eno según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R⁴ es hidrógeno o cloro.

6.- Derivado de 17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-eno según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R^{6a}, R^{6b} juntos forman 1,2-etanodilo o son en cada caso hidrógeno.

7.- Derivado de 17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-eno según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R⁷ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno y metilo.

45 8.- Derivado de 17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-eno según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque R^{6b} y R⁷ juntos forman metileno.

9.- Derivado de 17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-eno según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R¹⁷ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno y metilo.

5 10.- Derivado de 17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-eno según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que comprende

- 17 β -ciano-17 α -metil-15 β , 16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-15 β , 16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-6 β -hidroximetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-6,6-etanodiol-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 10 17 β -ciano-6 β , 7 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-6 α , 7 α -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-17 α -metil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-17 α -etil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-7 α -metil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 15 17 β -ciano-7 β -etil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-7 α -etil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-6 α , 7 α ; 15 β , 16 β -bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-7 α -ciclopropil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 20 17 β -ciano-7 β -ciclopropil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4,6-dien-3-ona,
 17 β -ciano-15 β , 16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4,6-dien-3-ona,
 17 β -ciano-7 α -vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-7 β -vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 25 17 β -ciano-17 α -metil-15 β , 16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona,
 17 β -ciano-7 α , 17 α -bismetil-15 β , 16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-7 α -etil-17 α -metil-15 β , 16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-7 β -etil-17 α -metil-15 β , 16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-17 α -metil-15 β , 16 β -metilen-7 α -vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 30 17 β -ciano-17 α -metil-15 β , 16 β -metilen-7 β -vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-7 α -ciclopropil-17 α -metil-15 β , 16 β -metilen-18a-homo-19-norandrost-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-7 β -ciclopropil-17 α -metil-15 β , 16 β -metilen-18a-homo-19-norandrost-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-17 α -metil-6 β , 7 β -15 β , 16 β -bismetilen-18a-homo-19-norandrost-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-17 α -metil-6 α , 7 α -15 β , 16 β -bismetilen-18a-homo-19-norandrost-4-en-3-ona,
 35 17 β -ciano-17 α -etil-15 β , 16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona,
 17 β -ciano-17 α -etil-7 α -metil-15 β , 16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-17 α -etil-7 β -metil-15 β , 16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-7 α , 17 α -bisetil-15 β , 16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-7 β , 17 α -bisetil-15 β , 16 β -metilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 40 17 β -ciano-17 α -etil-15 β , 16 β -metilen-7 α -vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-17 α -etil-15 β , 16 β -metilen-7 β -vinil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-7 α -ciclopropil-17 α -etil-15 β , 16 β -metilen-18a-homo-19-norandrost-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-7 β -ciclopropil-17 α -etil-15 β , 16 β -metilen-18a-homo-19-norandrost-4-en-3-ona,
 17 β -ciano-17 α -etil-6 β , 7 β -15 β , 16 β -bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona y
 45 17 β -ciano-17 α -etil-6 α , 7 α -15 β , 16 β -bismetilen-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona.

11.- Uso del derivado de 17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-eno según una de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de un medicamento para la contracepción oral y para el tratamiento de trastornos pre-, peri- y post-menopáusicos.

50 12.- Uso según la reivindicación 11, caracterizado porque el medicamento presenta actividad gestágena y antimineralocorticoide.

13.- Medicamento que contiene al menos un derivado de 17 β -ciano-18a-homo-19-nor-androst-4-eno según una de las reivindicaciones 1 a 10, así como al menos un aditivo farmacéuticamente inocuo, adecuado.

14.- Medicamento según la reivindicación 13, que contiene además al menos un estrógeno.

15.- Medicamento según la reivindicación 14, caracterizado porque el estrógeno es etinilestradiol.

60 16.- Medicamento según la reivindicación 14, caracterizado porque el estrógeno es un estrógeno natural.

- 17.- Medicamento según la reivindicación 16, caracterizado porque el estrógeno natural es estradiol.
- 18.- Medicamento según la reivindicación 16, caracterizado porque el estrógeno natural es valerato de estradiol.
- 5 19.- Medicamento según la reivindicación 16, caracterizado porque el estrógeno natural es un estrógeno conjugado.