

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 970**

51 Int. Cl.:

C07J 53/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 5/34 (2006.01)

A61P 5/26 (2006.01)

A61P 5/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2008 E 08866797 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2238148**

54 Título: **Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona, su utilización y medicamentos que contienen el derivado**

30 Prioridad:

29.12.2007 DE 102007063496

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:

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

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 397 970 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 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona, su utilización y medicamentos que contienen el derivado

5 El invento se refiere a determinados derivados de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona con un efecto gestágeno, a su utilización así como a medicamentos que contienen los derivados, por ejemplo para el tratamiento de trastornos pre-, peri-y postmenopáusicos así como premenstruales.

10 A partir de la bibliografía se conocen ciertos compuestos con un efecto gestágeno, antimineralocorticoide, antiandrógeno o antiestrógeno constituidos sobre la base de un entramado de esteroide, que se derivan por ejemplo de la 19-nor-androst-4-en-3-ona o de un derivado de la misma (la numeración del entramado de esteroide se puede tomar por ejemplo de la obra de Fresenius/Görlitzer 3ª edición de 1991, "nomenclatura orgánica-química" páginas 60 y siguientes).

15 Así, el documento de solicitud de patente internacional WO 2006/072467 A1 divulga el compuesto 6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carb lactona (drospirenona), que actúa como gestágeno, que se utilizaba por ejemplo en un agente anticonceptivo oral, así como una formulación para el tratamiento de trastornos postmenopáusicos. A causa de su afinidad comparativamente pequeña con el receptor de gestágenos y de su dosis inhibidora de la ovulación comparativamente alta, la drospirenona está contenida en el agente anticonceptivo, sin embargo, en la dosis diaria relativamente alta de 3 mg. La drospirenona se distingue además de ello también por el hecho de que, adicionalmente al efecto gestágeno, dispone de un efecto antagonista de aldosterona (antimineralocorticoide) así como antiandrógeno. Estas dos propiedades hacen que la drospirenona sea muy similar en su perfil farmacológico al gestágeno natural progesterona, que, sin embargo, a diferencia de la drospirenona no está suficientemente biodisponible por vía oral. Con el fin de disminuir la dosis que se ha de administrar, en el documento WO 2006/072467 A1 se proponen además una 18-metil-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona así como unas formulaciones farmacéuticas que contienen a ésta, las cuales disponen de una potencia gestágena más alta que la de la drospirenona.

25 Junto a ello, por ejemplo el documento de patente de los EE.UU. US-A 3.705.179 divulga unos esteroides, que tienen una actividad antiandrógena y son adecuados para el tratamiento de unas enfermedades, que están en conexión con los andrógenos.

30 En el documento de patente europea EP 0 245 170 A1 se divulgan además unos compuestos esteroides, en los que en la posición 17 está contenido un espiroéter insaturado y en la posición 11 está contenido un radical aromático. El efecto de estos compuestos es indicado como progestomimético o antiprogestomimético, andrógeno o antiandrógeno, así como antigluocorticoide..

35 La misión del presente invento es poner a disposición unos compuestos que dispongan de una fuerte fijación al receptor de gestágenos. Además, los compuestos deben tener también un efecto antimineralocorticoide así como un efecto andrógeno desde neutro hasta ligero en lo que se refiere al receptor de andrógenos. Un objetivo esencial del presente invento consiste también en conseguir un perfil equilibrado de efectos en lo que se refiere al efecto gestágeno con relación al efecto antimineralocorticoide, de tal manera que la relación del efecto gestágeno al antimineralocorticoide sea más pequeña que en el caso de la drospirenona .

40 El problema planteado por esta misión se resuelve mediante los derivados de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona conformes al invento de acuerdo con la reivindicación 1, la utilización de los derivados conformes al invento de acuerdo con la reivindicación 12, así como un medicamento que contiene por lo menos un derivado conforme al invento de acuerdo con la reivindicación 14, en particular para la contracepción oral y para el tratamiento de trastornos pre-, peri-y postmenopáusicos. Unas ventajosas formas de realización del invento se indican en las reivindicaciones secundarias.

45 La numeración del entramado de C de los derivados conformes al invento con la fórmula química general I sigue de un modo usual la numeración de un entramado de esteroide, por ejemplo descrito en la obra de Fresenius, véase cita anterior. La numeración de los radicales indicados en las reivindicaciones corresponde de una manera análoga a su posición de unión al entramado de C de los derivados, en lo que se refiere esto a R^4 , R^6 , R^7 y R^{18} . Así, por ejemplo el radical R^4 se une con la posición C^4 del derivado conforme al invento.

50 En lo que se refiere a los grupos definidos para Z , los grupos NOR' y $NNHSO_2R'$ se unen en cada caso con un doble enlace a través de N con el entramado de C del derivado según $=NOR'$ o respectivamente $=NNH-SO_2R'$. OR' en NOR' y $NHSO_2R'$ en $NNHSO_2R'$ pueden estar situados en las posiciones sin o anti.

Como un alquilo en R^1 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21a} , R^{21b} y R^{22} así como en otros casos se han de entender unos grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con el número indicado de átomos de carbono o eventualmente con 1-

10 átomos de carbono, tales como por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropil, butilo, isobutilo, terc.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo y decilo. Se han de entender en particular como alquilo en R^{18} metilo, etilo, propilo o isopropilo y como R^{22} metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo y hexilo.

- 5 Como un alquenilo en R^{6a} , R^{6b} y R^7 se han de entender unos grupos alquenilo con 2-10 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada, tales como por ejemplo vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, isobutenilo e isopentenilo.

Como un alquinilo en R^{6a} , R^{6b} y R^7 se han de entender unos grupos alquinilo con 2-10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, tales como por ejemplo etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, isobutinilo e isopentinilo.

- 10 Como un cicloalquilo en R^7 se han de entender unos grupos cicloalquilo con 3-6 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Como radicales aralquilo entran en consideración por ejemplo bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo y piridilpropilo.

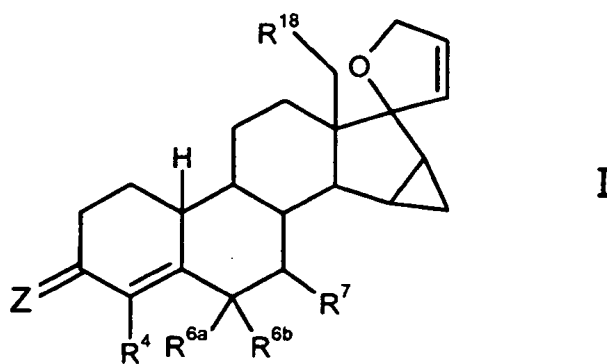
Siempre que se mencione un alcoxi (O-alquilo), se trata de unos grupos alcoxi con 1-4 átomos de carbono. Éste puede ser en particular metoxi, etoxi y propoxi.

- 15 Siempre que se mencione un acilo (CO-alquilo), se trata de unos grupos acilo con 1-20 átomos de carbono. Un acilo puede ser en particular formilo, acetilo, propionilo y butirilo.

Siempre que se mencione un aciloxi (O-CO-alquilo), se trata de unos grupos aciloxi con 1-20 átomos de carbono. Un aciloxi puede ser en particular formiloxi, acetiloxi, propioniloxi y butiriloxi.

Un halógeno significa fluoro, cloro o bromo. Entre éstos se prefiere cloro.

- 20 El presente invento se refiere a unos derivados de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona con la fórmula química general I:



en la que

- 25 **Z** se selecciona entre el conjunto que comprende oxígeno, dos átomos de hidrógeno, NOR' y NNHSO₂R', siendo R' hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₀, arilo o aralquilo de C₇-C₂₀,
R⁴ se selecciona entre el conjunto que comprende hidrógeno, fluoro, cloro o bromo,
 además o bien:
R^{6a}, R^{6b} en cada caso independientemente uno de otro, se seleccionan entre el conjunto que comprende hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₀, alquenilo de C₂-C₁₀ y alquinilo de C₂-C₁₀, o en común forman metileno o
 30 **R⁷** se selecciona entre el conjunto que comprende hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₆, alquenilo de C₂-C₁₀ y alquinilo de C₂-C₁₀,
 35 **O:**
R^{6a}, R⁷ en común forman oxígeno o un grupo metileno o desaparecen mediando formación de un doble enlace entre C⁶ y C⁷, y
R^{6b} se selecciona entre el conjunto que comprende hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₀, alquenilo de C₂-C₁₀ y alquinilo de C₂-C₁₀

R¹⁸ se selecciona entre el conjunto que comprende hidrógeno y alquilo de C₁-C₃.

Además, el invento se refiere también a los solvatos, los hidratos y las sales de los derivados conformes al invento, incluyendo a todos los estereoisómeros de estos derivados.

5 De acuerdo con una forma preferida de realización del invento, **Z** se selecciona entre el conjunto que comprende oxígeno, NOR' y NNHSO₂R'.

De acuerdo con otra forma preferida de realización del invento, **Z** representa oxígeno

De acuerdo con otra forma preferida de realización del invento, **R⁴** se selecciona entre el conjunto que comprende hidrógeno y cloro.

10 De acuerdo con otra forma preferida de realización del invento, **R^{6a}** y **R^{6b}** en común forman 1,2-etanodiilo o son en cada caso hidrógeno.

De acuerdo con otra forma preferida de realización del invento, **R⁷** se selecciona entre el conjunto que comprende hidrógeno, metilo, etilo y vinilo.

De acuerdo con otra forma preferida de realización del invento, **R^{6a}** y **R⁷** en común forman un grupo metileno.

15 De acuerdo con otra forma preferida de realización del invento, **R^{6a}** y **R⁷** desaparecen mediando formación de un doble enlace entre C⁶ y C⁷.

De acuerdo con otra forma preferida de realización del invento, **R¹⁸** se selecciona entre el conjunto que comprende hidrógeno y metilo.

Son especialmente preferidos unos compuestos con la fórmula química general I, en la que

20 **Z** es oxígeno o NOR', siendo **R'** hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, arilo o aralquilo de C₇-C₁₂,
R⁴ es hidrógeno, fluoro, cloro o bromo,

además o bien:

R^{6a}, R^{6b} en cada caso se seleccionan independientemente uno de otro entre el conjunto que comprende hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆ o alquinilo de C₂-C₆, o en común forman metileno o 1,2-etanodiilo y

25 **R⁷** es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, cicloalquilo de C₃-C₆, alquenilo de C₂-C₆ o alquinilo de C₂-C₆,

o:

R^{6a}, R⁷ en común forman un grupo metileno o desaparecen mediando formación de un doble enlace entre C⁶ y C⁷, y

30 **R^{6b}** es hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, alquenilo de C₂-C₆ o alquinilo de C₂-C₆ y

R¹⁸ es hidrógeno o alquilo de C₁-C₂,

estando incluidos también en este caso los solvatos, los hidratos y las sales de los derivados conformes al invento incluyendo a todos los estereoisómeros de estos derivados.

Son más especialmente preferidos unos compuestos con la fórmula química general I, en la que

35 **Z** es oxígeno o NOR', siendo **R'** hidrógeno o alquilo de C₁-C₃,
R⁴ es hidrógeno, cloro o bromo,

además o bien:

R^{6a}, R^{6b} en cada caso independientemente uno de otro, se seleccionan entre el conjunto que comprende hidrógeno, alquilo de C₁-C₃ y alquenilo de C₂-C₄, o en común forman metileno o 1,2-etanodiilo y

40 **R⁷** es hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, cicloalquilo de C₃-C₄ o alquenilo de C₂-C₄,

o:

R^{6a}, R⁷ en común forman un grupo metileno o desaparecen mediando formación de un doble enlace entre C⁶ y C⁷, y

45 **R^{6b}** es hidrógeno, alquilo de C₁-C₃ o alquenilo de C₂-C₄ y

R¹⁸ es hidrógeno o metilo,

estando incluidos también en este caso los solvatos, los hidratos y las sales de los derivados conformes al invento incluyendo a todas las modificaciones cristalinas y a todos los estereoisómeros de estos derivados.

5 Con esto se incluyen expresamente todos los estereoisómeros posibles así como las mezclas de isómeros, incluyendo los racematos, de los compuestos con la fórmula química general I. Cada uno de los mencionados sustituyentes situados junto al entramado fundamental de esteroide puede presentarse tanto en una posición α como también en una posición β . Además de esto, también los sustituyentes situados junto al entramado fundamental de esteroide, que contienen un doble enlace y en los cuales el doble enlace situado junto a cada átomo de carbono lleva por lo menos un sustituyente, que no es hidrógeno, pueden presentarse configurados tanto en E como también
10 en Z. Los grupos unidos a dos átomos de carbono contiguos del entramado, por ejemplo un átomo de oxígeno, metileno o 1,2-etanodilo, se unen en cada caso o bien en posición α,α o en posición β,β .

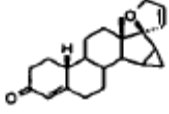
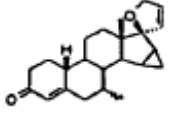
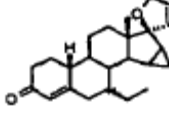
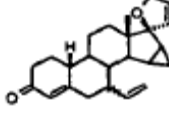
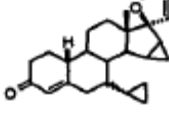
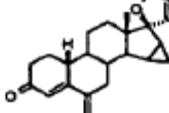
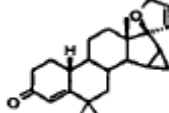
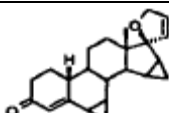
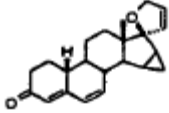
Expresamente se incluyen también todas las modificaciones cristalinas del compuesto con la fórmula química general I.

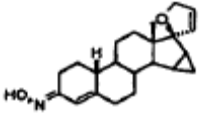
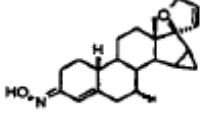
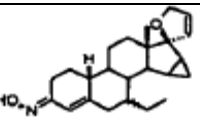
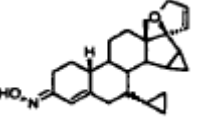
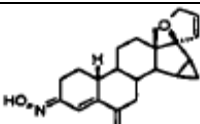
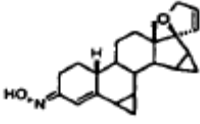
15 Expresamente se incluyen también unos derivados conformes al invento en forma de solvatos, en particular de hidratos, conteniendo los compuestos conformes al invento, por consiguiente, un disolvente polar, en particular agua, como un elemento estructural del retículo cristalino de los compuestos conformes al invento. El disolvente polar, en particular agua, puede presentarse en una relación estequiométrica o también no estequiométrica. En el caso de solvatos o hidratos estequiométricos se habla también de hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-, etc. -solvatos o hidratos.

20 Si está contenida una función de carácter ácido, entonces como sales son adecuadas las sales fisiológicamente compatibles de bases orgánicas e inorgánicas, tales como por ejemplo las sales bien solubles de metales alcalinos y de metales alcalinos-térreos así como las sales de N-metil-glucamina, D-metil-glucamina, etil-glucamina, lisina, 1,6-hexdiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropanodiol, la base de Sovak y 1-amino-2,3,4-butanotriol. Si está contenida una función de carácter básico, entonces son
25 apropiadas las sales fisiológicamente compatibles de ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como las sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, etc.

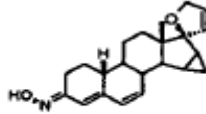
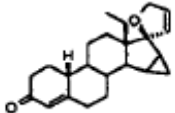
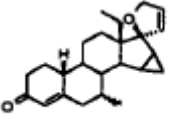
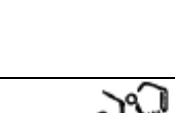
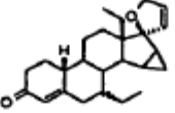
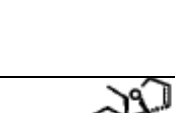
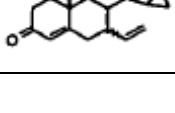
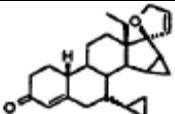

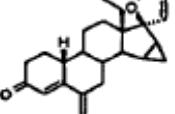
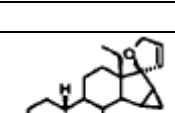
Se encontró que los compuestos o respectivamente derivados conformes al invento presentan un buen efecto gestágeno. Además de esto, algunos interesantes compuestos conformes al invento interactúan con el receptor de mineralocorticoides y están en situación de conferir un efecto antagonista. Además, los compuestos conformes al
30 invento tienen con respecto al receptor de andrógenos un efecto andrógeno desde neutro hasta ligero. Otra propiedad del número predominante de los compuestos consiste en que las fijaciones de estos compuestos al receptor de progesterona y al receptor de mineralocorticoides están equilibradas relativamente entre sí, y concretamente de tal manera que en su caso la relación de la capacidad de fijación al receptor de progesterona a la capacidad de fijación al receptor de mineralocorticoides es más pequeña que en el caso de la drospirenona. Por
35 consiguiente, el efecto antimineralocorticoide de estos compuestos en el caso de un efecto gestágeno dado es más pequeño que en el caso de la drospirenona. Si la dosificación de un compuesto conforme al invento dado se establece a causa de su efecto gestágeno, entonces el efecto antimineralocorticoide de este compuesto en el caso de esta dosificación es por consiguiente más pequeño que en el caso de la drospirenona.

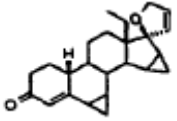
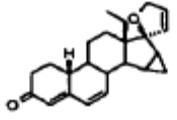
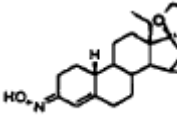
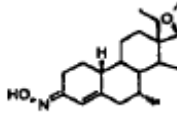
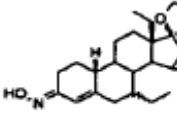
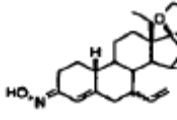
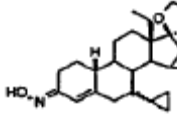
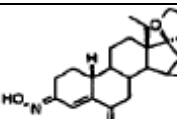
40 Los compuestos seguidamente mencionados son particularmente preferidos (adicionalmente está incluida una remisión a los ejemplos de síntesis más adelante descritos):

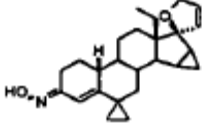
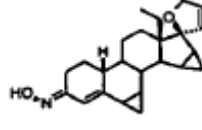
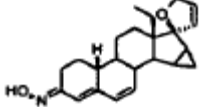
	17 α -(1'-propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (Ejemplo 12) 17 α -(1'-propenil)-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (Ejemplo 8)
	7 α -metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (Ejemplo 14) 7 α -metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	7 β -metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona 7 β -metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	7 α -etil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (Ejemplo 15A) 7 α -etil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	7 β -etil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (Ejemplo 15B) 7 β -etil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	7 α -vinil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (Ejemplo 16A) 7 α -vinil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	7 β -vinil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (Ejemplo 16B) 7 β -vinil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	7 α -ciclopropil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (Ejemplo 17A) 7 α -ciclopropil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	7 β -ciclopropil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (Ejemplo 17B) 7 β -ciclopropil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	6-metilen-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona 6-metilen-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	6,6-(1,2-etanodiil)-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona 6,6-(1,2-etanodiil)-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	6 α ,7 α ;15 α ,16 α -bismetilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona 6 β ,7 β ;15 α ,16 α -bismetilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona 6 α ,7 α ;15 β ,16 β -bismetilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	17 α -(1'-propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-ona (Ejemplo 13) 17 α -(1'-propenil)-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-ona (Ejemplo 11)

	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 α -(1'-propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 α -(1'-propenil)-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -etil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -etil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -etil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -etil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -vinil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -vinil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -vinil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -vinil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -ciclopropil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -ciclopropil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -ciclopropil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -ciclopropil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-6-metilen-17 α -(1'-propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6-metilen-17 α -(1'-propenil)-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etanodiil)-17 α -(1'-propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etanodiil)-17 α -(1'-propenil)-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 α ,7 α ;15 α ,16 α -bismetilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 β ,7 β ;15 α ,16 α -bismetilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 α ,7 α ;15 β ,16 β -bismetilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno

ES 2 397 970 T3

	<p>(E/Z)-3-(hidroxiimino)-17α-(1'-propenil)-15α,16α-metilen-17β-3'-oxidoestra-4,6-dieno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17α-(1'-propenil)-15β,16β-metilen-17β-3'-oxidoestra-4,6-dieno</p>
	<p>17α-(1'-propenil)-18-metil-15α,16α-metilen-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 17α-(1'-propenil)-18-metil-15β,16β-metilen-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona</p>
	<p>7α,18-dimetil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 7α,18-dimetil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (Ejemplo 4A)</p>
	<p>7β,18-dimetil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 7β,18-dimetil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona</p>
	<p>7α-etil-18-metil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 7α-etil-18-metil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (Ejemplo 5A)</p>
	<p>7α-vinil-18-metil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 7α-vinil-18-metil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (Ejemplo 6A)</p>
	<p>7β-vinil-18-metil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 7β-vinil-18-metil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona</p>
	<p>7α-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 7α-ciclopropil-18-metil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (Ejemplo 7A)</p>
	<p>7β-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 7β-ciclopropil-18-metil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona</p>
	<p>6-metilen-18-metil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 6-metilen-18-metil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona</p>
	<p>6,6-(1,2-etanodiil)-18-metil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 6,6-(1,2-etanodiil)-18-metil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (Ejemplo 10)</p>

	6 α ,7 α ;15 α ,16 α -bismetilen-18-metil-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona 6 β ,7 β ;15 α ,16 α -bismetilen-18-metil-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona 6 α ,7 α ;15 β ,16 β -bismetilen-18-metil-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (Ejemplo 2) 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilen-18-metil-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (Ejemplo 1)
	17 α -(1'-propenil)-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-ona 17 α -(1'-propenil)-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-ona (Ejemplo 3)
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-18-metil-17 α -(1'-propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-18-metil-17 α -(1'-propenil)-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α ,18-bismetil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α ,18-bismetil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β ,18-bismetil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β ,18-bismetil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -etil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -etil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -vinil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -vinil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -vinil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -vinil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -ciclopropil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -ciclopropil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-18-metil-6-metilen-17 α -(1'-propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-18-metil-6-metilen-17 α -(1'-propenil)-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno

	<p>(E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etanodiil)-17α-(1'-propenil)-18-metil-15α,16α-metilen-17β-3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etanodiil)-17α-(1'-propenil)-18-metil-15β,16β-metilen-17β-3'-oxidoestra-4-eno</p>
	<p>(E/Z)-3-(hidroxiimino)-6α,7α;15α,16α-bismetilen-18-metil-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6β,7β;15α,16α-bismetilen-18-metil-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6α,7α;15β,16β-bismetilen-18-metil-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6β,7β;15β,16β-bismetilen-18-metil-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-eno</p>
	<p>(E/Z)-3-(hidroxiimino)-17α-(1'-propenil)-18-metil-15α,16α-metilen-17β-3'-oxidoestra-4,6-dieno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17α-(1'-propenil)-18-metil-15β,16β-metilen-17β-3'-oxidoestra-4,6-dieno</p>

A causa de su actividad gestágena, los nuevos compuestos con la fórmula química general I se pueden utilizar a solas o en combinación con un estrógeno en medicamentos destinados a la contracepción.

5 Los derivados conformes al invento son apropiados, por lo tanto, en particular para la preparación de un medicamento destinado a la contracepción oral y al tratamiento de trastornos pre-, peri- y postmenopáusicos, incluyendo a la utilización en formulaciones para la terapia por sustitución de hormonas (HRT, acrónimo de Hormon Substitution Therapie).

10 A causa de su favorable perfil de efectos, los derivados conformes al invento son, además de ello, especialmente bien apropiados para el tratamiento de trastornos premenstruales, tales como dolores de cabeza, desazones depresivas, retención de agua y mastodinia.

Es especialmente preferida la utilización de los derivados conformes al invento para la preparación de un medicamento con un efecto gestágeno, de manera preferida también un efecto antiminerlocorticoide y andrógeno desde neutro hasta ligero.

15 Un tratamiento con los derivados conformes al invento tiene lugar preferiblemente en seres humanos, pero también se puede llevar a cabo en especies de animales mamíferos afines, tales como por ejemplo en perros y gatos.

20 Para la utilización de los derivados conformes al invento como medicamentos, éstos se combinan con por lo menos una apropiada sustancia aditiva inocua farmacéuticamente, por ejemplo una sustancia de vehículo. La sustancia aditiva es apropiada por ejemplo para la aplicación por vía parenteral, preferiblemente oral. En tal caso se trata de unos materiales aditivos inertes orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente apropiados, tales como por ejemplo agua, gelatina, goma arábica, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, poli(alquilenglicoles), etc. Los medicamentos pueden presentarse en una forma sólida, por ejemplo como tabletas, grageas, supositorios, cápsulas, o en una forma líquida, por ejemplo como soluciones, suspensiones o emulsiones. Eventualmente, ellos contienen, además de esto, unas sustancias auxiliares, tales como agentes conservantes, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, sales para la modificación de la presión osmótica o tampones. Para la aplicación por vía parenteral son apropiadas en particular unas soluciones oleosas, tales como por ejemplo unas soluciones en aceite de sésamo, aceite de ricino y aceite de semilla de algodón. Con el fin de aumentar la solubilidad, se pueden añadir unos agentes solubilizantes, tales como por ejemplo benzoato de bencilo o alcohol bencílico. También es posible incorporar los derivados conformes al invento en un sistema transdérmico y aplicarlos con ello por vía transdérmica. Para la aplicación por vía oral entran en cuestión en particular tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, suspensiones o soluciones.

35 Como rutas de aplicación entran en cuestión además por ejemplo una administración por vía intravaginal o intrauterina. Ésta puede efectuarse mediante unas soluciones fisiológicamente compatibles, tales como p.ej. una solución acuosa u oleosa con o sin apropiados agentes solubilizantes, agentes dispersantes o agentes emulsionantes. Como aceites apropiados entran en cuestión por ejemplo aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de ricino o aceite de sésamo. La elección no está limitada a esto de ninguna de las maneras.

Para la administración por vía intravaginal o intrauterina se pueden utilizar unos sistemas especiales tales como un sistema intravaginal (p.ej. un anillo vaginal, un VRS (acrónimo de Vaginal Rejuvenating System = sistema rejuvenecedor vaginal)) o un sistema intrauterino (IUS), que pone en libertad una sustancia activa del presente invento a partir de un reservorio también durante un período de tiempo prolongado (p.ej. 1, 2, 3, 4 ó 5 años).

Como ejemplo de un sistema intrauterino se ha de señalar de modo representativo el MIRENA®.

En este contexto se trata de un sistema intrauterino en forma de T, que pone en libertad levonorgestrel, de la BAYER SCHERING PHARMA AG.

5 Por lo demás una aplicación se puede efectuar a través de un sistema de depósito (de liberación prolongada) implantado constituido a base de un material de soporte inerte tal como p.ej. un polímero biológicamente degradable o un polímero sintético de silicona. Estos sistemas de depósito ponen en libertad la sustancia activa de una manera controlada durante un prolongado período de tiempo (p.ej. desde 3 meses hasta 3 años) y son implantados por vía subcutánea.

10 La dosificación de los derivados conformes al invento en formulaciones anticonceptivas debe ser de 0,01 a 10 mg por día. La dosis diaria en el caso del tratamiento de trastornos premenstruales está situada en aproximadamente 0,1 hasta 20 mg. Los derivados gestágenos conformes al invento se aplican preferiblemente por vía oral en formulaciones anticonceptivas así como en los medicamentos destinados al tratamiento de trastornos premenstruales. La dosis diaria es preferiblemente administrada de una sola vez. Las dosificaciones precedentemente mencionadas se refieren a unas formas de administración por vía oral.

15 En el caso de la utilización de una formulación de depósito, la correspondiente dosificación, equivalente a las dosificaciones por vía oral precedentemente mencionadas, es puesta en libertad continuamente por cada día a partir de los sistemas de depósito más arriba descritos empleados a largo plazo.

20 A partir de una formulación de depósito, por ejemplo a partir de un IUS, se pone en libertad diariamente una cantidad de 0,005 a 10 mg de un compuesto de la fórmula general 1

Los componentes de sustancias activas gestágenas y estrógenas son aplicados en formulaciones anticonceptivas por vía oral, preferiblemente en común. La dosis diaria es administrada de manera preferida de una sola vez.

Como estrógenos entran en consideración unos estrógenos sintéticos, preferiblemente el etinilestradiol, pero también el mestranol, así como estrógenos naturales, incluyendo a los fitoestrógenos.

25 El estrógeno es administrado en una cantidad diaria que corresponde al efecto farmacológico de 0,01 a 0,04 mg del etinilestradiol. Esta cantidad se refiere a una forma de administración por vía oral. Si se escoge otra ruta de administración, entonces ha de utilizarse una correspondiente cantidad dosificada equivalente a la dosificación oral precedentemente mencionada.

30 Como estrógenos en los medicamentos destinados al tratamiento de trastornos pre-, peri- y postmenopáusicos así como a la terapia por sustitución de hormonas pasan a usarse en primer término estrógenos naturales, sobre todo el estradiol, pero también los ésteres del estradiol, por ejemplo el valerato de estradiol, o también estrógenos conjugados (CEE's, acrónimo de Conjugated Equine Estrogens = estrógenos equinos conjugados).

El efecto gestágeno, antimineralocorticoide y andrógeno o respectivamente antiandrógeno de los compuestos conformes al invento fue investigado con los siguientes métodos:

35 1. Ensayo de fijación al receptor de progesterona:

Mediante utilización de un citosol a base de células de insectos (Hi5) que expresan un receptor de progesterona se determinó la capacidad de fijación competitiva al receptor de progesterona a través de la capacidad de desplazar y expulsar a la ³H-progesterona como sustancia de referencia desde el receptor. Si un compuesto dispone de una afinidad correspondiente a la de la progesterona, esto corresponde al factor de competición (KF) de 1. Unos valores de KF mayores que 1 se distinguen por unos valores de KF más pequeños, menores que 1, y por una afinidad más alta para el receptor de progesterona.

40

2. Ensayo de fijación al receptor de mineralocorticoides:

El ensayo se efectuó de una manera análoga al 1., con las siguientes modificaciones: Pasó a emplearse un citosol a base de células de insectos (Hi5) que expresan un receptor de mineralocorticoides, la sustancia de referencia era la ³H-aldosterona.

45

3. Ensayo de fijación al receptor de andrógenos:

El ensayo se efectuó análogamente al 1., con las siguientes modificaciones: Pasó a emplearse un citosol a base de células de insectos (Hi5) que expresan un receptor de andrógenos, la sustancia de referencia era la ³H-testosterona.

50 Los resultados de los ensayos de fijación así como la relación de los factores de competición KF (para el PR) y KR (para el MR) están reproducidos en la Tabla 1 indicándose para la comparación unos valores de fijación al receptor también de la drospirenona como sustancia de referencia A.

4. Determinación del efecto gestágeno con ayuda del ensayo de transactivación .

Para la cultivación de las células utilizadas para el ensayo se utilizó como medio de cultivación el DMEM (acrónimo de Dulbecco's Modified Eagle Medium = medio de Eagle modificado por Dulbecco): 4.500 mg/ml de glucosa; PAA, #E15-009) con 10 % de FCS (acrónimo de Foetal Calf Serum = suero de ternero fetal) (Biochrom, S0115, carga #615B), 4 mM de L-glutamina, 1 % de penicilina/estreptomocina, 1 mg/ml de G418 y 0,5 µg/ml de puromicina.

Unos linajes de células reporteras (células CHO K1 transfectadas establemente con una proteína de fusión del dominio de fijación a un ligando de PR y de un dominio de transactivación de Gal4 así como con una construcción artificial reportera, que contenía la luciferasa bajo el control de un promotor que responde a Gal4) se cultivaron en una densidad de 4×10^4 células por cavidad en unas placas de cultivo de tejidos, no transparentes de color blanco, en cada caso con 96 cavidades (PerkinElmer, #P12-106-017) y se mantuvieron en un medio de cultivación con DCC (diciclohexilcarbodiimida)-FCS al 3 % (suero tratado con carbón activo, para la eliminación de componentes perturbadores contenidos en el suero). Los compuestos que se habían de investigar fueron añadidos ocho horas más tarde, y las células fueron incubadas con los compuestos durante 16 horas. Los ensayos fueron realizados en tres repeticiones. Al final de la incubación se eliminó el medio que contenía efectores y se reemplazó por un tampón para lisis. Después de que se hubo añadido el substrato para el ensayo de la luciferasa (Promega, #E1501), las placas fueron introducidas luego con las 96 cavidades en un luminómetro de microplacas (Pherastar, BMG labtech), y se midió la luminiscencia. Los valores de la CI_{50} (concentración inhibitoria de 50 %) fueron evaluados mediante utilización de un programa lógico (software) para el cálculo de las relaciones entre la dosis y el efecto. En la Tabla 2 se reproducen los resultados de los ensayos y para la comparación unos correspondientes resultados de la drospirenona como sustancia de referencia A.

5. Determinación del efecto antimineralocorticoide con ayuda del ensayo de transactivación:

La determinación de la actividad antimineralocorticoide de las sustancias de ensayo se efectuó de una manera análoga a la de los ensayos de transactivación más arriba descritos.

Se llevaron a cabo las siguientes modificaciones: Aquí pasaron a emplearse unos linajes de células reporteras (células MDCK), que expresan el receptor de mineralocorticoides humano, así como transitoriamente está contenida una construcción artificial reportera, que contiene luciferasa bajo el control de un promotor que responde a las hormonas esteroides.

Para la cultivación de las células utilizadas para el ensayo se utilizó como medio de cultivación el DMEM EARLE'S MEM (de PAA, Cat.: E15-025) provisto de 100 U de penicilina / 0,1 mg/ml de estreptomocina (de PAA, Cat: P11-010), 4 mM de L-glutamina (de PAA, Cat: M11-004) así como un suero de ternero fetal (de BIO Witthaker, Cat: DE14-801 F).

Para la determinación de la actividad antimineralocorticoide se añadió a las células 1 nM de aldosterona (SIGMA A-6628, Lote 22H4033), con el fin de conseguir una estimulación casi máxima del gen reportero. Una inhibición del efecto mostró un efecto antagonista de los mineralocorticoides de las sustancias (Tabla 2; y para la comparación se dieron unos correspondientes valores para la drospirenona (A)).

6. Determinación del efecto andrógeno / antiandrógeno con ayuda de ensayos de transactivación:

La determinación del efecto andrógeno / antiandrógeno de las sustancias de ensayo se efectuó de una manera análoga a la de los ensayos de transactivación más arriba descritos.

Se llevaron a cabo las siguientes modificaciones: Aquí pasaron a emplearse unos linajes de células reporteras (células PC3), que expresan el receptor de andrógenos, así como una construcción artificial reportera, que contiene luciferasa bajo el control de un promotor que responde a las hormonas esteroides.

Para la cultivación de las células utilizadas para el ensayo se utilizó como medio de cultivación un medio RPMI sin rojo de fenol (de PAA, #E15-49), provisto de 100 U de penicilina / 0,1 mg/ml de estreptomocina (de PAA, Cat: P11-010), 4 mM de L-glutamina (de PAA, Cat: M11-004) así como un suero de ternero fetal (de BIO Witthaker, Cat: DE14-801 F).

Para la determinación de la actividad antiandrógena se añadieron a las células 0,05 nM de R1881, con el fin de conseguir una estimulación casi máxima del gen reportero. Una inhibición del efecto mostró un efecto antagonista de andrógenos de las sustancias (Tabla 2; como comparación se dan los valores correspondientes para la drospirenona (A)).

Siempre que no se describa aquí la preparación de los compuestos de partida, es que éstos son conocidos para un experto en la especialidad o se pueden preparar de una manera análoga a la de compuestos conocidos o a la de

procedimientos aquí descritos. Las mezclas de isómeros se pueden separar en los compuestos individuales de acuerdo con métodos usuales, tales como por ejemplo los de cristalización, cromatografía o formación de sales. La preparación de las sales se efectúa de un modo usual, reuniendo una solución de los compuestos de la fórmula química general I con la cantidad equivalente o con un exceso de una base o de un ácido, que se encuentra eventualmente en solución, eventualmente se separa el precipitado o se trata la solución de un modo usual.

La preparación de los compuestos con la fórmula química general I, partiendo de compuestos con la fórmula química general 1 (Esquema 2), se efectúa de acuerdo con los procedimientos indicados en el Esquema 1, en donde R^4 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^{18} y Z tienen los significados antes mencionados y

R^6 , R^7 en 5 y 6 en común forman oxígeno o un grupo metileno,
 U es oxígeno, dos grupos alcoxi OR^{19} , α,ω -alquileo de C_2-C_{10} -dioxi, que puede ser de cadena lineal o ramificada, representando R^{19} un radical alquilo de C_1-C_{20} ,
 R^{20} es un radical alquilo de C_1-C_{20} ,
 X es un grupo $NR^{21a}R^{21b}$ o un grupo alcoxi OR^{22} ,
 R^{21a} , R^{21b} en cada caso independientemente uno de otro se seleccionan entre el conjunto que comprende hidrógeno y alquilo de C_1-C_{10} , o en común forman un grupo α,ω -alquileo de C_4-C_{10} que puede ser de cadena lineal o ramificada, y
 R^{22} es un radical alquilo de C_1-C_{20} .

Los compuestos 2 y 3 en el Esquema 1 llevan en cada caso un doble enlace entre C^5 y C^6 o entre C^5 y C^{10} así como otro doble enlace entre C^2 y C^3 o entre C^3 y C^4 .

Los compuestos 7 hasta 9 en el Esquema 1 llevan en cada caso un doble enlace entre C^4 y C^5 o entre C^5 y C^6 o entre C^5 y C^{10} .

Para un experto en la especialidad es evidente que en el caso de las descripciones de las transformaciones sintéticas se presupone siempre que los otros grupos funcionales eventualmente presentes en el entramado del esteroide están protegidos en una forma apropiada.

La introducción de un doble enlace en 6,7 mediando formación de los compuestos con las fórmulas químicas generales 4, 13 o 18 se efectúa a través de una bromación de los respectivos 3,5-dienoléteres 3, 12 o 17 así como de una subsiguiente separación de bromuro de hidrógeno (véase p.ej. la cita de B. J. Fried, J.A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry [Reacciones orgánicas en la química de los esteroides]*, van Nostrand Reinhold Company 1972, páginas 265-374).

La bromación de los dienoléteres de los compuestos 3, 12 o 17 puede efectuarse por ejemplo de una manera análoga a la prescripción de *Steroids* 1, 233 (1963). La separación de bromuro de hidrógeno mediando formación de los compuestos con las fórmulas químicas generales 4, 13 o 18 se consigue por calentamiento del compuesto 6-bromado con unos reactivos de carácter básico, tales como por ejemplo LiBr o Li_2CO_3 en el seno de disolventes apróticos, tales como dimetilformamida, a unas temperaturas de 50-120°C, o sino calentando los compuestos 6-bromados en el seno de un disolvente, tal como colidina o lutidina.

La introducción de un sustituyente R^4 puede efectuarse por ejemplo partiendo de un compuesto con una de las fórmulas químicas generales 6, 11, 13, 14, 16 o 18 por epoxidación del doble enlace en posición 4,5 con peróxido de hidrógeno en condiciones alcalinas y por reacción de los epóxidos resultantes en el seno de un disolvente apropiado con unos ácidos con la fórmula química general $H-R^4$, pudiendo R^4 ser un átomo de halógeno, de manera preferida cloro o bromo. Los compuestos, en los que R^4 posee el significado de bromo, se pueden hacer reaccionar por ejemplo con el éster metílico de ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético en el seno de dimetilformamida en presencia de yoduro de cobre(I) para dar unos compuestos, en los cuales R^4 posee el significado de fluoro. Alternativamente, un halógeno se puede introducir directamente, partiendo de un compuesto con una de las fórmulas químicas generales 6, 11, 13, 14, 16 o 18, por reacción con cloruro de sulfurilo o bromuro de sulfurilo en presencia de una base apropiada, tal como por ejemplo piridina, con R^4 en el significado de cloro o bromo.

El compuesto 4 es transformado por metilación del doble enlace en posición 6,7 de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo con la metilida 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 5 (R^6 , R^7 en común forman un grupo metileno), obteniéndose una mezcla de los isómeros α y β , que puede ser separada en los isómeros individuales, por ejemplo, por cromatografía.

Los compuestos del tipo 5 se pueden obtener, tal como se describe en los Ejemplos o de una manera análoga a estas prescripciones, mediando utilización de unos reactivos análogos a los allí descritos.

La síntesis del compuesto espirocíclico **18** (R^{6a} , R^{6b} en común forman 1,2-etanodiilo) parte del compuesto **11** o **14**, que es transformado en primer lugar en un derivado de 3-amino-3,5-dieno **15** ($X = NR^{21a}R^{21b}$). Por reacción con formalina en una solución alcohólica se obtiene el derivado de 6-hidroximetileno **16** ($R^6 =$ hidroximetileno). Después de una transformación del grupo hidroxilo en un grupo lábil, tal como por ejemplo un mesilato, tosilato o también benzoato, se puede preparar el compuesto **18** por reacción con el yoduro de trimetilsulfoxonio mediando utilización de unas bases, tales como por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos o alcoholatos de metales alcalinos, en el seno de unos disolventes apropiados, tales como por ejemplo dimetilsulfóxido.

Para la introducción de un grupo 6-metileno, el compuesto **16** ($R^6 =$ hidroximetileno) se puede deshidratar con, por ejemplo, ácido clorhídrico en el seno de una mezcla de dioxano y agua. También después de una transformación del grupo hidroxilo en un grupo lábil, tal como por ejemplo un mesilato, tosilato o también benzoato, se puede producir el compuesto **18** (R^{6a} , R^{6b} significan en común metileno) (véanse los documentos DE-A 34 02 329, EP-A 0 150 157 y US-A 4.584.288; *J. Med. Chem.* 34, 2464 (1991)).

Otra posibilidad para la preparación de compuestos de 6-metileno **18** consiste en la reacción directa de las 3-cetonas insaturadas en posición 4(5), tales como por ejemplo el compuesto **16** ($R^6 =$ hidrógeno), con acetales del formaldehído en presencia de acetato de sodio con, por ejemplo, oxiclorigenato de fósforo o pentaclorigenato de fósforo en el seno de unos disolventes apropiados tales como cloroformo (véase, p.ej. la cita de K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent y R. Wiechert, *Synthesis* 34 (1982)).

Los compuestos de 6-metileno se pueden usar para la preparación de unos compuestos con la fórmula química general **18**, en los cuales R^{6a} es igual a metilo y R^{6b} y R^7 desaparecen mediando formación de un doble enlace entre C^6 y C^7 .

Para esto se puede usar por ejemplo un procedimiento descrito en *Tetrahedron* 21, 1619 (1965), en cuyo caso se puede conseguir una isomerización del doble enlace por calentamiento de los compuestos de 6-metileno en el seno de etanol con un catalizador de 5 % de paladio en carbón, que o bien había sido previamente tratado con hidrógeno, o por calentamiento con una pequeña cantidad de ciclohexeno. La isomerización puede efectuarse también con un catalizador no tratado previamente, cuando a la mezcla de reacción se le había añadido una pequeña cantidad de ciclohexeno. La aparición de pequeñas porciones de productos hidrogenados se puede impedir mediante la adición de un exceso de acetato de sodio.

Alternativamente, se puede utilizar el compuesto **17** ($X = OR^{22}$) como compuesto precursor. La preparación directa de derivados de la 6-metil-4,6-dien-3-ona ha sido descrita (véase K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent y R. Wiechert, *Lieb. Ann.* 712 (1983)).

Los compuestos **18**, en los que R^{6b} representa una función α -metilo, se pueden preparar en condiciones apropiadas a partir de los compuestos de 6-metileno (**18**: R^{6a} , R^{6b} representan en común metileno) mediante una hidrogenación. Los mejores resultados (la hidrogenación selectiva de la función α -metileno) se consiguen mediante una hidrogenación por transferencia (*J. Chem. Soc.* 3578 (1954)). Si los derivados de 6-metileno **18** se calientan en el seno de un apropiado disolvente, tal como ejemplo etanol, en presencia de un donante de hidruro, tal como por ejemplo ciclohexeno, entonces se obtienen unos derivados de 6α -metilo en muy buenos rendimientos. Unas pequeñas proporciones del compuesto de 6β -metilo se pueden isomerizar en condiciones ácidas (*Tetrahedron* 1619 (1965)).

También es posible la preparación deliberada de compuestos de 6β -metileno. Para esto, las 4-en-3-onas tales como ilustrativamente el compuesto **16**, se hacen reaccionar por ejemplo con etilenglicol, y con ortoformiato de trimetilo en el seno de diclorometano en presencia de unas cantidades catalíticas de un ácido, por ejemplo el ácido p-toluenosulfónico, para dar los correspondientes 3-cetales. Durante esta catálisis se isomeriza el doble enlace en la posición C^5 . Una epoxidación selectiva de este doble enlace en la posición 5 se consigue por ejemplo mediante la utilización de perácidos orgánicos, por ejemplo del ácido m-cloroperbenzoico, en el seno de un disolvente apropiado, tal como diclorometano. Alternativamente a esto, la epoxidación puede efectuarse también con peróxido de hidrógeno en presencia de, por ejemplo, hexacloroacetona o 3-nitro-trifluoroacetofenona. Los $5,6\alpha$ -epóxidos formados pueden ser luego abiertos axialmente mediando utilización de unos correspondientes halogenuros de alquil-magnesio o compuestos de alquil-litio. De esta manera se obtienen los compuestos de 5α -hidroxil- 6β -alquilo. La separación del grupo protector 3-ceto se puede efectuar mediando conservación de la función 5α -hidroxil por tratamiento en condiciones ácidas suaves (ácido acético o ácido clorhídrico 4 N a $0^\circ C$). Una eliminación en condiciones básicas de la función 5α -hidroxil con, por ejemplo, una lejía de sosa acuosa diluida, proporciona los compuestos de 3-ceto-4-eno con un grupo 6-alquilo situado en la posición β . Alternativamente a esto, el desdoblamiento del cetil proporciona en condiciones más drásticas (con un ácido clorhídrico acuoso o con otro ácido fuerte) los correspondientes compuestos de 6α -alquilo.

La introducción de un grupo 7-alquilo, 7-alqueno o 7-alquino mediando formación de compuestos con la fórmula química general **14** se efectúa mediante una reacción por adición en la posición 1,6 de un correspondiente compuesto orgánico metálico con el compuesto precursor que tiene la fórmula química general **13** bajo la acción de

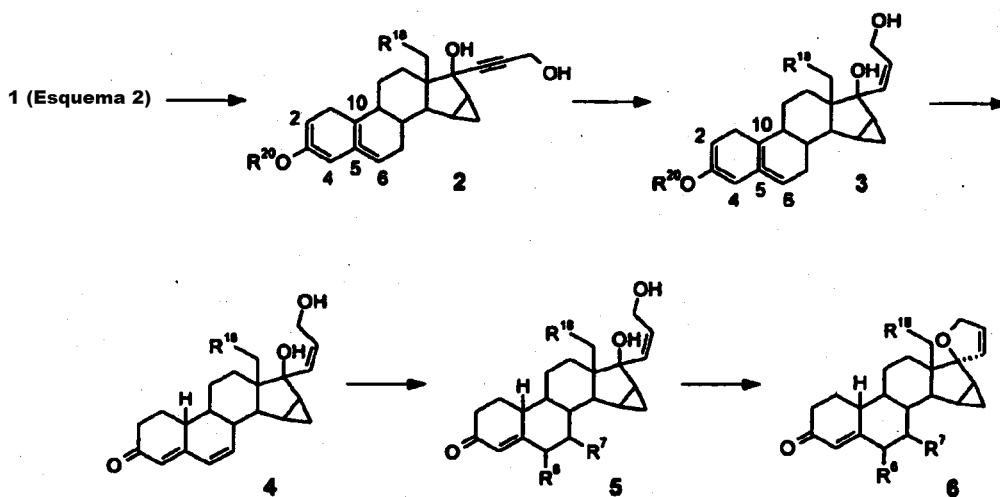
ciertas sales de cobre. Se prefieren unos metales divalentes, tales como magnesio y zinc, y como ion antagonista se prefieren cloro, bromo y yodo. Como sales de cobre son apropiados unos compuestos de cobre mono-o divalente, tales como por ejemplo cloruro de cobre, bromuro de cobre o acetato de cobre. La reacción se efectúa en el seno de un disolvente inerte, tal como por ejemplo tetrahidrofurano, dietil-éter o diclorometano.

5 Los compuestos **6**, **11**, **13**, **14**, **16**, **18** o **20** obtenidos, en los que **Z** representa un átomo de oxígeno, se pueden transformar por reacción con el hidrocloreto de hidroxilamina, con los hidrocloros de alquioxiaminas o con las sulfonil-hidrazinas en presencia de una amina terciaria a unas temperaturas comprendidas entre -20 y +40°C, en sus correspondientes oximas o sulfonilhidrazonas configuradas en E/Z (Fórmula general I con **Z** en el significado de NOR', NNHSO₂R'). Unas bases terciarias apropiadas son, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, piridina, N,N-dimetilamino-piridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU), siendo preferida la piridina. Un procedimiento análogo se describe por ejemplo en el documento WO 98/24801 A para la preparación de unos correspondientes derivados con 3-oxiimino de la drospirenona.

15 Para la preparación de los productos finales con la fórmula química general I en donde **Z** tiene el significado de dos átomos de hidrógeno, el grupo 3-oxo se puede eliminar por ejemplo de acuerdo con la prescripción indicada en el documento DE-A 28 05 490 por separación en condiciones reductoras de un tiocetal del compuesto 3-ceto en un compuesto precursor apropiado, tal como por ejemplo compuestos de las fórmulas químicas generales **6**, **11**, **13**, **14**, **16**, **18** o **20**.

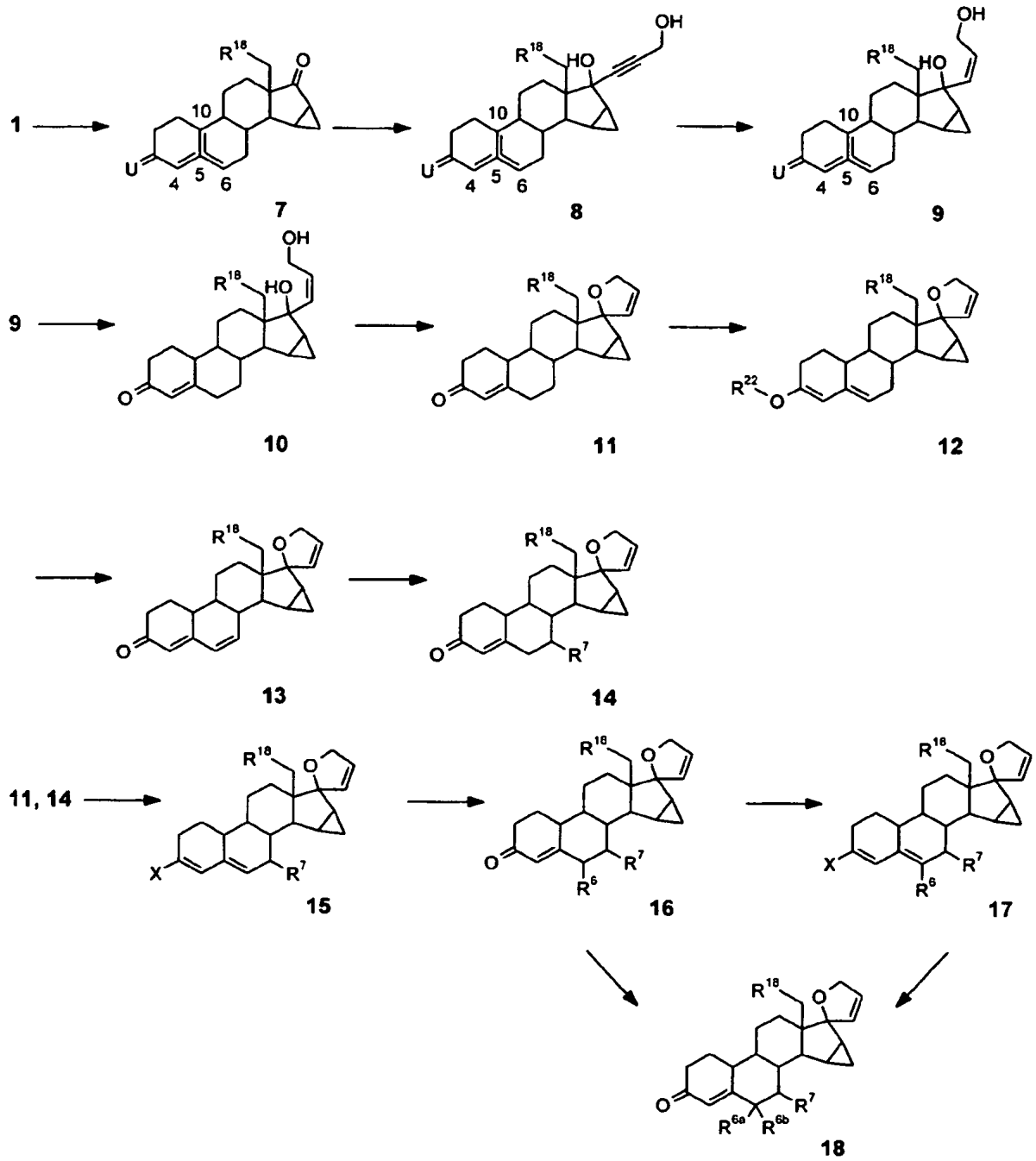
20 La formación de espiroéteres en compuestos con una de las fórmulas químicas generales **6** u **11** se efectúa, partiendo de los correspondientes compuestos de 17-hidroxi-propenilo **5** o **10**, por transformación del grupo hidroxilo primario en un grupo lábil y una subsiguiente sustitución intramolecular. Como grupo lábil son apropiados unos átomos de halógeno, tales como por ejemplo cloro, bromo o yodo, así como unos alquil-, aril- o aralquil-sulfonatos tales como por ejemplo un metano-sulfonato, fenil-sulfonato, toliil-sulfonato, trifluorometano-sulfonato o nonafluorobutano-sulfonato. La ciclización intramolecular para dar el espiroéter puede efectuarse mediante una desprotonación del grupo hidroxilo terciario con unas bases apropiadas, tales como por ejemplo trietilamina, dietilamina, diisopropilamina, piridina, dimetilaminopiridina, hidruro de sodio, sodio-hexametildisilazano, potasio-hexametildisilazano, terc.-butanolato de potasio o n-butillitio. Se prefieren los métodos y las condiciones que hacen posible la introducción del grupo lábil con una inmediata ciclización intramolecular dentro de un recipiente de reacción.

Esquema 1

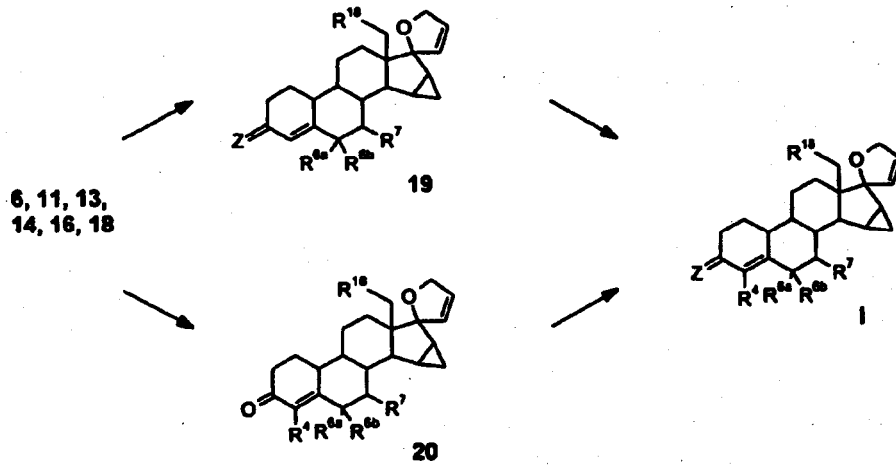


30

Esquema 1 (continuación)

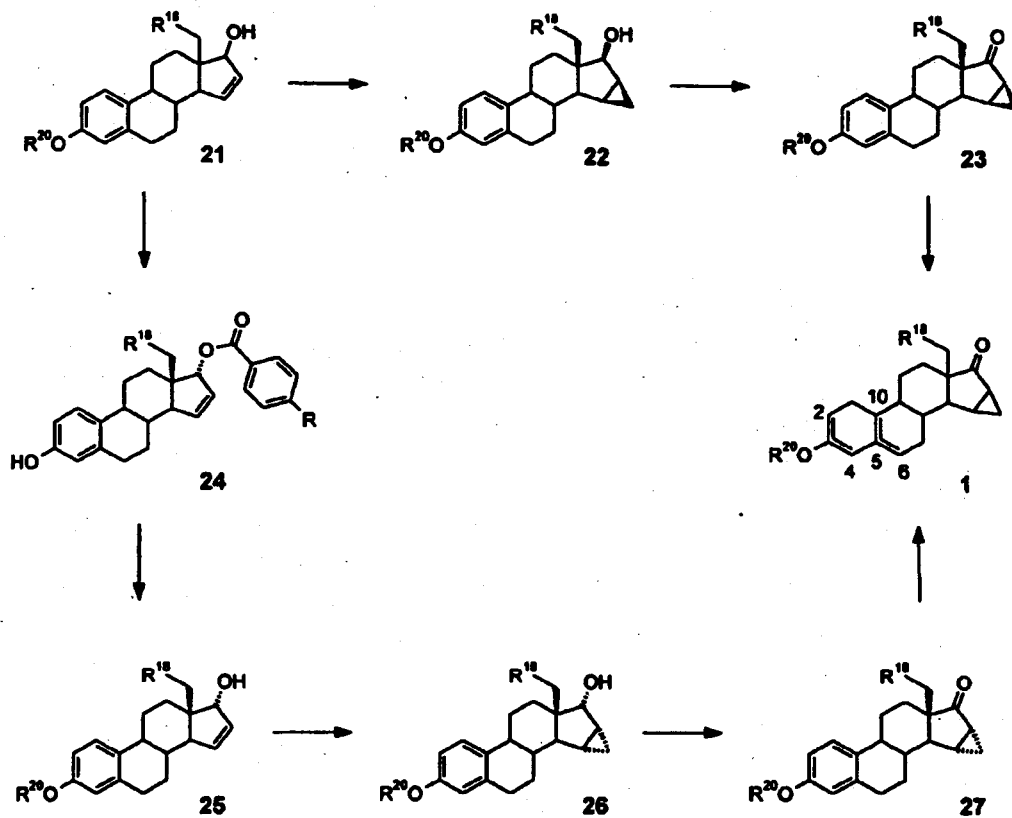


Esquema 1 (continuación)



5 El compuesto 1 en el Esquema 2 lleva en cada caso un doble enlace entre C⁵ y C⁶ o entre C⁵ y C¹⁰ así como otro doble enlace entre C² y C³ o entre C³ y C⁴.

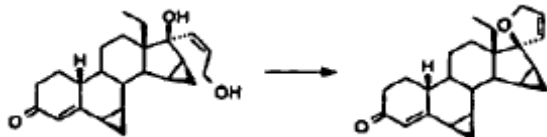
Esquema 2



Los siguientes Ejemplos sirven para la explicación más detallada del invento sin limitar a éste a los Ejemplos expuestos.

Ejemplo 1 (Formación del espiroéter)

6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Bismetilen-18-metil-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona



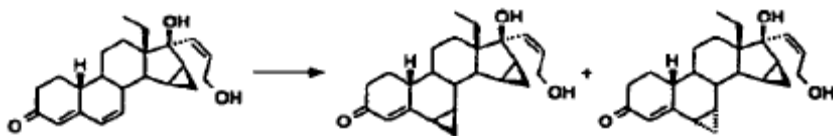
5 La solución de 88,5 mg del compuesto A preparado según el Ejemplo 1a en 4,76 ml de diclorometano se mezcla a 3°C con 346 ml de trietilamina, 120 mg de cloruro de ácido p-toluenosulfónico, se deja calentar a 23°C y agitar durante 15 horas. Se vierte en una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se extrae múltiples veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de haber filtrado y de haber retirado el disolvente se purifica mediante cromatografía. Se aíslan 41,1 g del compuesto del título.

10 ¹H-RMN(CDCl₃) δ = 0,44 (1H), 0,57 (1H), 0,84 (3H), 0,89-1,02 (3H), 1,17-1,79 (12H), 1,87 (1H), 2,02-2,19 (2H), 2,29 (1H), 2,42 (1H), 4,55 (1H), 4,71 (1H), 5,81 (1H), 5,90 (1H), 6,11 (1H) ppm.

Ejemplo 1a: (Ciclopropanación de Corey)

6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Bismetilen-17 α (Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-18-metil-17 β -hidroxiestra-4-en-3-ona (A) y

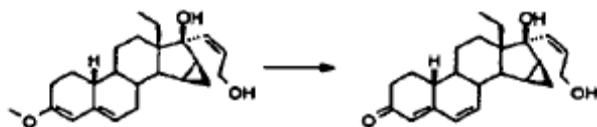
6 α ,7 α ;15 β ,16 β -bismetilen-17 α (Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-18-metil-17 β -hidroxiestra-4-en-3-ona (B)



15 Una solución de 16,8 g de yoduro de sulfoxonio en 373 ml de dimetilsulfóxido se mezcla en porciones a 23°C con 3,33 g de una suspensión al 55 % de hidruro de sodio en aceite blanco. Se agita durante 2 horas, se mezcla con 10,6 g del compuesto preparado según el Ejemplo 1b y se deja reaccionar durante otras 2,5 horas. Se vierte en agua, se extrae múltiples veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de haber filtrado y de haber retirado el disolvente se purifica y se separa mediante una cromatografía. Se aíslan 1,51 g del compuesto del título A así como 1,01 g del compuesto del título B.

Ejemplo 1b: (Formación de la dienona)

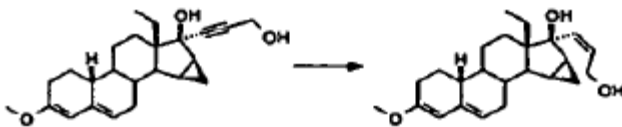
17 α (Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 β -hidroxiestra-4,6-dien-3-ona



20 La solución de 10,4 g del compuesto preparado según el Ejemplo 1c en 125 ml de dimetilformamida se mezcla a 3°C con 1,03 g de acetato de sodio, con 10 ml de agua y en porciones con en total 4,23 g de dibromo-hidantoína. Después de 30 minutos se mezcla con 3,91 g de bromuro de litio y con 3,42 g de carbonato de litio y se calienta durante 3 horas a una temperatura del baño de 100°C. Se vierte en agua y se extrae múltiples veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de haber filtrado y de haber retirado el disolvente se purifica mediante una cromatografía. Se aíslan 6,35 g del compuesto del título.

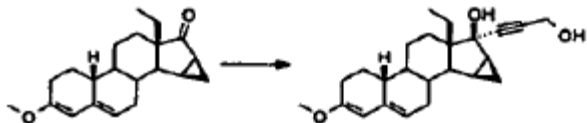
Ejemplo 1c: (Hidrogenación de Lindlar)

17 α (Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-3-metoxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 β -hidroxiestra-3,5-dieno

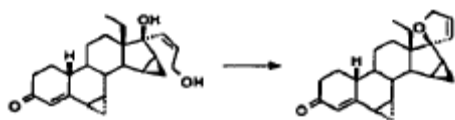


30 La solución de 75 g del compuesto preparado según el Ejemplo 1d en 1,5 l de tetrahidrofurano se mezcla con 100 ml de piridina y con 5 g de paladio sobre sulfato de bario, y se hidrogena en una atmósfera de hidrógeno. Se filtra a través de Celite y, después de haber concentrado por evaporación, se aíslan 75,7 g del compuesto del título, que se hacen reaccionar ulteriormente sin más purificación.

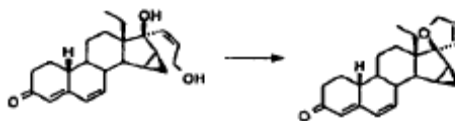
45

Ejemplo 1d: (Reacción por adición de hidroxipropino)**17 α -(Z)-(3'-hidroxipropin-1'-il)-3-metoxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 β -hidroxi-estra-3,5-dieno**

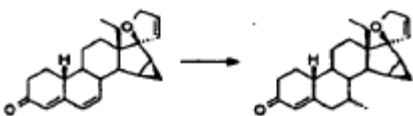
5 La solución de 83 ml de 2-propin-1-ol en 1 l de tetrahidrofurano se mezcla a -78°C con 1 l de una solución 2,5 molar de butil-litio en hexano. Después de 30 minutos, se añade gota a gota la solución de 90 g de 3-metoxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-estra-3,5-dien-17-ona en 0,5 l de tetrahidrofurano, se deja calentar a 23°C y se agita todavía durante 3 horas. Se vierte en una solución saturada enfriada con hielo de cloruro de amonio, se extrae múltiples veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de haber filtrado y de haber retirado el disolvente, se purifica mediante una cristalización. Se aíslan 90,3 g del compuesto del título.

Ejemplo 2:**6 α ,7 α ;15 β ,16 β -Bismetilen-18-metil-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona**

15 De una manera análoga a la del Ejemplo 1 se hacen reaccionar 114 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 1a y, después de haber elaborado y de haber purificado, se aíslan 43 mg del compuesto del título.
¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,42 (1H), 0,74-1,01 (5H), 0,86 (3H), 1,19 (1H), 1,26 (1H), 1,35-1,51 (3H), 1,60-1,92 (6H), 1,98-2,15 (3H), 2,26 (1H), 2,49 (1H), 4,56 (1H), 4,71 (1H), 5,82 (1H), 5,89 (1H), 6,04 (1H) ppm.

Ejemplo 3:**18-Metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-ona**

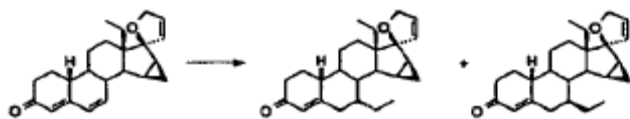
20 De una manera análoga a la del Ejemplo 1 se hacen reaccionar 4,67 g del compuesto preparado según el Ejemplo 1a y, después de haber elaborado y de haber purificado, se aíslan 3,66 g del compuesto del título.
¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,51 (1H), 0,93 (3H), 1,01 (1H), 1,09-1,35 (4H), 1,42-1,64 (3H), 1,72-1,86 (3H), 2,00 (1H), 2,23-2,63 (5H), 4,21 (1H), 4,75 (1H), 5,84 (2H), 5,95 (1H), 6,30 (1H), 6,53 (1H) ppm.

Ejemplo 4: (Reacción por adición en la posición 1,6)**7 α ,18-Bismetil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (A) y****7 β ,18-bismetil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (B)**

35 A la suspensión enfriada a -30°C de 30 mg de cloruro de cobre-(I) en 5 ml de tetrahidrofurano se le añaden gota a gota 1,24 ml de una solución 3 molar de cloruro de metil-magnesio en tetrahidrofurano y se agita todavía durante 10 minutos. Se enfría a -25°C y la solución se añade gota a gota a 500 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 3 en 5 ml de tetrahidrofurano. Después de 1 minuto se vierte en ácido clorhídrico 1 N, se extrae múltiples veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de haber filtrado y de haber retirado el disolvente se purifica mediante una cromatografía. Se aíslan 267 mg del compuesto del título A junto a una mezcla todavía impurificada, que contiene unas porciones del compuesto del título B.

40 ¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,87 (3H), 0,88 (3H), 0,90 (1H), 1,03 (1H), 1,11-1,30 (4H), 1,43-1,89 (8H), 2,05 (1H), 2,20-2,44 (5H), 2,55 (1H), 4,56 (1H), 4,71 (1H), 5,81 (1H), 5,85 (1H), 5,89 (1H) ppm.

Ejemplo 5:**7 α -Etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (A) y****7 β -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (B)**



De una manera análoga a la del Ejemplo 4 se hacen reaccionar 300 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 3 mediando utilización de cloruro de etil-magnesio y, después de haber elaborado y de haber purificado, se aíslan 26 mg del compuesto del título A así como 26 mg del compuesto B.

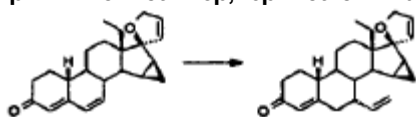
¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,40 (1H), 0,87 (3H), 0,90 (1H), 0,93 (3H), 1,01 (1H), 1,06-1,17 (3H), 1,20-1,26 (2H), 1,42-1,54 (3H), 1,66 (1H), 1,71 (1H), 1,79 (1H), 1,86 (1H), 1,90 (1H), 1,95 (1H), 2,06 (1H), 2,22-2,29 (2H), 2,35-2,43 (2H), 2,60 (1H), 4,56 (1H), 4,70 (1H), 5,81 (1H), 5,86 (1H), 5,89 (1H) ppm.

¹H-RMN (CDCl₃) de B: δ = 0,45 (1H), 0,89 (3H), 0,93-1,24 (5H), 0,98 (3H), 1,33-1,89 (9H), 1,96 (1H), 2,02-2,38 (6H), 2,64 (1H), 4,56 (1H), 4,67 (1H), 5,81 (1H), 5,84 (1H), 5,91 (1H) ppm.

Ejemplo 6:

7α-Vinil-18-metil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (A) y

7β-vinil-18-metil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (B)



De una manera análoga a la del Ejemplo 4 se hacen reaccionar 200 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 3 mediando utilización de cloruro de vinil-magnesio y, después de haber elaborado y de haber purificado, se aíslan 32 mg del compuesto del título A junto a una mezcla todavía impurificada, que contiene unas porciones del compuesto B.

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,39 (1H), 0,89 (3H), 0,98 (1H), 1,04-1,33 (4H), 1,37-1,61 (3H), 1,65-1,99 (5H), 2,10-2,43 (4H), 2,54 (1H), 2,69 (1H), 2,85 (1H), 4,55 (1H), 4,67 (1H), 5,17 (1H), 5,22 (1H), 5,81-6,01 (4H) ppm.

Ejemplo 7:

7α-Ciclopropil-18-metil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (A) y

7β-ciclopropil-18-metil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (B)

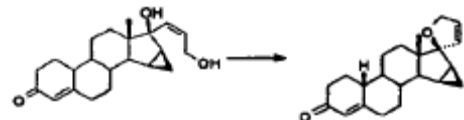


De una manera análoga a la del Ejemplo 4 se hacen reaccionar 200 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 3 mediando utilización de cloruro de ciclopropil-magnesio y, después de haber elaborado y de haber purificado, se aíslan 17 mg del compuesto del título A junto a una mezcla todavía impurificada, que contiene unas porciones del compuesto B.

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,11 (1H), 0,31-0,75 (5H), 0,90 (3H), 0,96-1,25 (4H), 1,38-1,77 (8H), 1,84-2,03 (2H), 2,11-2,57 (6H), 4,57 (1H), 4,69 (1H), 5,84-5,97 (3H) ppm.

Ejemplo 8:

15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona

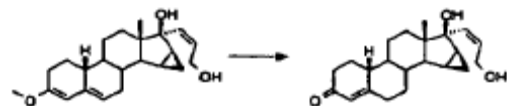


De una manera análoga a la del Ejemplo 1 se hacen reaccionar 5 g del compuesto preparado según el Ejemplo 8a y, después de haber elaborado y de haber purificado, se aíslan 3,37 g del compuesto del título.

¹H-RMN (CD₂Cl₂): δ = 0,31 (1H), 0,84 (1H), 0,97 (3H), 1,05-1,32 (7H), 1,58 (2H), 1,65 (1H), 1,76 (1H), 2,03-2,41 (6H), 2,52 (1H), 4,52 (1H), 4,61 (1H), 5,77 (1H), 5,81 (1H), 5,89 (1H) ppm.

Ejemplo 8a: (Formación de la enona a partir del dienol-éter con ácido oxálico)

17α(Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-15β,16β-metilen-17β-hidroxiestra-4-en-3-ona

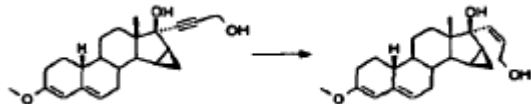


La suspensión de 5,0 g del compuesto preparado según el Ejemplo 8b en 30 ml de acetona y con 30 ml de agua se mezcla con 50 ml de una solución acuosa saturada de ácido oxálico, se añaden 30 ml de metanol y 50 ml de

tetrahidrofurano y se agita durante 5 horas a 23°C. Se vierte en una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se extrae múltiples veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de haber filtrado y de haber retirado el disolvente se purifica mediante una cromatografía. Se aíslan 4,26 mg del compuesto del título.

5

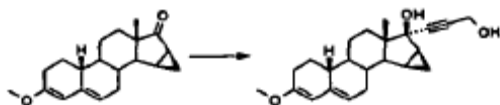
Ejemplo 8b: 17 α (Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-17 β -hidroxiestra-3,5-dieno



De una manera análoga a la del Ejemplo 1c se hacen reaccionar 23,8 g del compuesto preparado según el Ejemplo 8c y, después de haber elaborado y de haber purificado, se aíslan 23,7 g del compuesto del título.

10

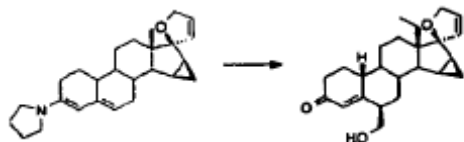
Ejemplo 8c: 17 α (Z)-(3'-hidroxipropin-1'-il)-3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-17 β -hidroxiestra-3,5-dieno



De una manera análoga a la del Ejemplo 1d se hacen reaccionar 38 g de la 3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-estra-3,5-dien-17-ona y, después de haber elaborado y de haber purificado, se aíslan 39,2 g del compuesto del título.

15

**Ejemplo 9: (Reacción por adición de 6-hidroximetilo)
6 β -Hidroximetilen-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona**



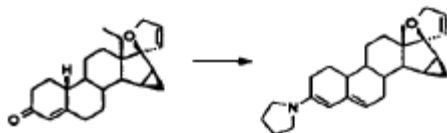
La solución de 322 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 9a en una mezcla de 3 ml de tolueno y de 7 ml de etanol se mezcla con 323 μ l de una solución acuosa al 37 % de formaldehído y se agita durante 15 horas a 23°C. Se concentra por evaporación y el residuo se purifica mediante una cromatografía. Se aíslan 80 mg del compuesto del título.

20

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,38 (1H), 0,89 (3H), 0,92-1,23 (5H), 1,33 (1H), 1,40-1,85 (9H), 2,13 (1H), 2,18-2,33 (3H), 2,40 (1H), 2,71 (1H), 3,75 (2H), 4,56 (1H), 4,68 (1H), 5,85 (1H), 5,91 (1H), 5,92 (1H) ppm.

25

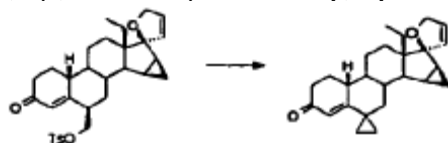
**Ejemplo 9a: (Dienamina para la alquilación en la posición 6)
18-Metil-15 β ,16 β -metilen-3-pirrolidinil-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-3,5-dieno**



La solución de 500 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 8 en 5 ml de metanol se mezcla con 282 μ l de pirrolidina y se calienta durante 2 horas bajo reflujo. Se enfría, el precipitado se filtra con succión, se lava posteriormente con un poco de metanol frío y se obtienen 329 mg del compuesto del título, que se hacen reaccionar ulteriormente sin más purificación.

30

**Ejemplo 10: (Espiro-ciclopropanación en la posición 6)
6,6-(1,2-Etanodii)-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona**



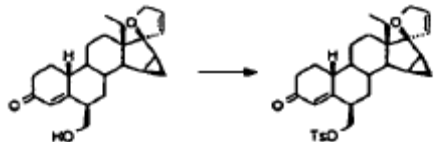
Se disuelven 98 mg de yoduro de trimetilsulfoxonio en 1,9 ml de dimetilsulfóxido, se mezcla con 17,8 mg de una dispersión al 60 % de hidruro de sodio y se agita durante 2 horas a 23°C. A continuación, se añade gota a gota la solución de 58 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 10a en 0,76 ml de dimetilsulfóxido y se agita durante otras 2 horas a 23°C. Se vierte en agua, se extrae múltiples veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de haber filtrado y de haber retirado el disolvente se purifica mediante una cromatografía. Se aíslan 15 mg del compuesto del título.

40

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,35$ (1H), $0,45$ (1H), $0,62$ (1H), $0,83$ (1H), $0,91$ (3H), $0,95$ - $1,35$ (8H), $1,43$ - $1,88$ (7H), $1,95$ (1H), $2,15$ - $2,42$ (4H), $4,56$ (1H), $4,67$ (1H), $5,68$ (1H), $5,86$ (1H), $5,92$ (1H) ppm.

Ejemplo 10a: (6-Tosiloximetilo)

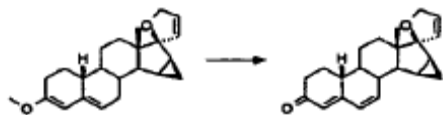
5 **18-Metil-15 β ,16 β -metilen-6 β -(p-tolilsulfoniloximetil)-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona**



La solución de 245 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 9 en 11 ml de diclorometano se mezcla con 1,1 ml de trietilamina y con 395 mg de cloruro de ácido p-toluenosulfónico y se agita durante 15 horas a 23°C. Se vierte en una solución saturada de carbonato de sodio, se extrae múltiples veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de haber filtrado y de haber retirado el disolvente se purifica mediante una cromatografía. Se aíslan 58 mg del compuesto del título.

Ejemplo 11:

15 **15 β ,16 β -Metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-ona**



De una manera análoga a la del Ejemplo 1b se hacen reaccionar 2,5 g del compuesto preparado según el Ejemplo 11a y, después de haber elaborado y de haber purificado, se aíslan 884 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,44$ (1H), $1,04$ (3H), $1,11$ - $1,61$ (8H), $1,74$ - $1,88$ (2H), $2,22$ - $2,55$ (5H), $4,57$ (1H), $4,67$ (1H), $5,78$ (1H), $5,86$ (1H), $5,95$ (1H), $6,30$ (1H), $6,53$ (1H) ppm.

Ejemplo 11a: (Formación del dienol-éter)

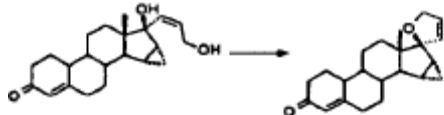
15 β ,16 β -Metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-ona



25 La solución de 2,5 g del compuesto preparado según el Ejemplo 8 en 35 ml de 2,2-dimetoxi-propano se mezcla con 290 mg de p-toluenosulfonato de piridinio y se calienta durante 3 horas bajo reflujo. Se vierte en una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se extrae múltiples veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de haber filtrado y de haber retirado el disolvente se purifica mediante una recristalización. Se aíslan 2,6 g del compuesto del título.

Ejemplo 12:

17 α -(1'-Propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona

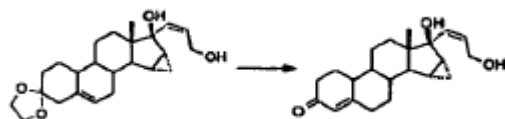


35 De una manera análoga a la del Ejemplo 1 se hacen reaccionar 2,5 g del compuesto preparado según el Ejemplo 12a y, después de haber elaborado y de haber purificado, se aíslan 1,66 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,56$ - $0,68$ (2H), $0,77$ (1H), $0,97$ (1H), $1,06$ - $1,39$ (5H), $1,24$ (3H), $1,49$ - $1,68$ (3H), $1,77$ (1H), $2,09$ - $2,48$ (6H), $2,56$ (1H), $4,61$ (1H), $4,70$ (1H), $5,75$ (1H), $5,88$ (1H), $5,95$ (1H) ppm.

Ejemplo 12a:

17 α (Z)-(3'-Hidroxi-propen-1'-il)-15 α ,16 α -metilen-17 β -hidroxiestra-4-en-3-ona

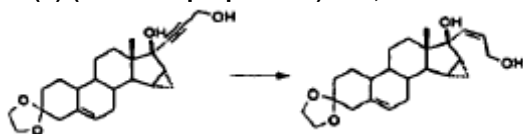


45 La solución de 300 mg de los compuestos preparados según el Ejemplo 12b en 15 ml de acetona se mezcla con 0,83 ml de ácido clorhídrico 4 N y se agita durante 1 hora a 23°C. Se vierte en una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se extrae múltiples veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se

lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de haber filtrado y haber retirado el disolvente, se purifican mediante una cromatografía. Se aíslan 135 mg del compuesto del título.

Ejemplo 12b:

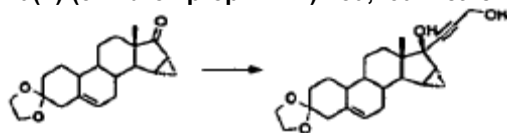
5 **17 α (Z)-(3'-Hidroxiropen-1'-il)-15 α ,16 α -metilen-17 β -hidroxiestra-5-en-3-ona-3-etilencetal y**
17 α (Z)-(3'-hidroxiropen-1'-il)-15 α ,16 α -metilen-17 β -hidroxiestra-5(10)-en-3-ona-3-etilencetal



De una manera análoga a la del Ejemplo 1c se hacen reaccionar 300 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 12c y, después de haber elaborado, se aíslan 300 mg de los compuestos del título, que se hacen reaccionar sin más purificación.

Ejemplo 12c:

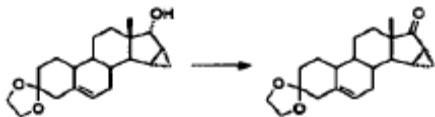
15 **17 α (Z)-(3'-Hidroxiropin-1'-il)-15 α ,16 α -metilen-17 β -hidroxiestra-5-en-3-ona-3-etilencetal y**
17 α (Z)-(3'-hidroxiropin-1'-il)-15 α ,16 α -metilen-17 β -hidroxiestra-5(10)-en-3-ona-3-etilencetal



De una manera análoga a la del Ejemplo 1d se hacen reaccionar 278 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 12d y, después de haber elaborado, se aíslan 347 mg de los compuestos del título, que se hacen reaccionar sin más purificación.

Ejemplo 12d:

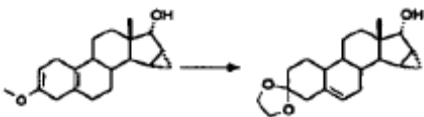
20 **15 α ,16 α -Metilen-estra-5-eno-3,17-diona-3-etilencetal y**
15 α ,16 α -metilen-estra-5-(10)-eno-3,17-diona-3-etilencetal



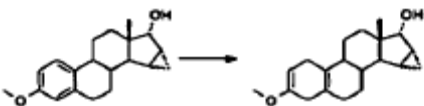
La solución de 1,06 g de los compuestos preparados según el Ejemplo 12e en 32 ml de diclorometano se mezcla con una pizca de espátula de un tamiz molecular de 4 Å, 700 mg del N-óxido de N-metil-morfolina y 90 mg de perrutenato de tetrabutil-amonio y se agita a 23°C durante aproximadamente 16 horas. Se concentra por evaporación y el residuo se purifica mediante una cromatografía. Se aíslan 878 mg de los compuestos del título.

Ejemplo 12e:

30 **15 α ,16 α -Metilen-17 α -hidroxiestra-5-en-3-ona-3-etilencetal y**
15 α ,16 α -metilen-17 α -hidroxiestra-5(10)-en-3-ona-3-etilencetal

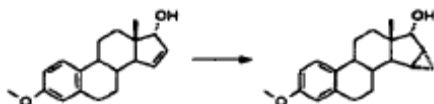


La solución de 500 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 12f en 10 ml de tetrahidrofurano se mezcla con 10 ml de etilenglicol y con 4,4 mg de ácido p-toluenosulfónico y se agita durante 2 horas a 23°C. Se vierte en una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se extrae múltiples veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de haber filtrado y de haber retirado el disolvente se purifica mediante una cromatografía. Se aíslan 359 mg del compuesto del título.

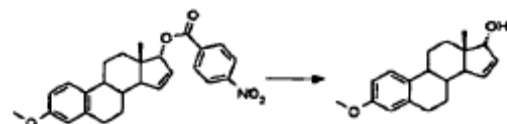
Ejemplo 12f: 3-Metoxi-15 α ,16 α -metilen-17 α -hidroxiestra-2,5(10)-dieno

597 mg de amoníaco se hacen reaccionar a -75°C con 9,91 g de litio y en el transcurso de 1 hora se añade gota a gota la solución de 24,6 g del compuesto preparado según el Ejemplo 12g en 1,2 l de tetrahidrofurano. Se mezcla

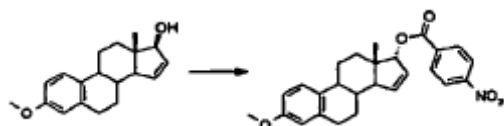
con 720 ml de etanol, se deja calentar después de 1 hora a -50°C y se agita durante otras 2 horas. A continuación, se mezcla con 600 ml de agua, se deja calentar a 23°C , se extrae múltiples veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. Después de haber filtrado y de haber retirado el disolvente se aíslan 27,1 g del compuesto del título, que se hace reaccionar ulteriormente sin más purificación.

Ejemplo 12g:**3-Metoxi-15 α ,16 α -metilen-17 α -hidroxiestra-1,3,5(10)-trieno**

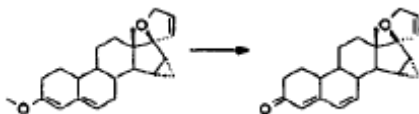
Una suspensión de 1,5 g de acetato de cobre(II) en 900 ml de dietil-éter se mezcla con 86,6 g de polvo de zinc y se calienta durante 10 minutos bajo reflujo. A continuación, se mezcla con 11,7 ml de diyodometano y se calienta durante otros 30 minutos bajo reflujo. Se añade la solución de 37,6 g del compuesto preparado según el Ejemplo 12 h en 100 ml de tetrahidrofurano así como se añaden en total otros 35 ml de diyodometano distribuidos durante en total 40 horas. La mezcla obtenida se filtra a través de Celite, el material filtrado se lava con una solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de haber filtrado y de haber retirado el disolvente se purifica mediante una recristalización. Se aíslan 24,6 g del compuesto del título.

Ejemplo 12h:**3-Metoxi-17 α -hidroxiestra-1,3,5(10),15-tetraeno**

La solución de 96,3 g del compuesto preparado según el Ejemplo 12i en 1,1 l de metanol se mezcla con 75,5 g de carbonato de potasio y se agita a 50°C durante 2 horas. Se concentra por evaporación, se mezcla con agua, se extrae múltiples veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de haber filtrado y de haber retirado el disolvente se purifica mediante una recristalización. Se aíslan 46 g del compuesto del título.

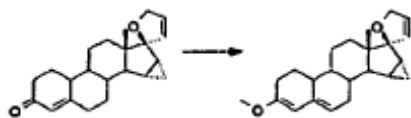
Ejemplo 12i:**Éster 3-metoxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ílico de ácido 4-nitro-benzoico**

La solución de 43,9 g de 3-metoxi-17 β -hidroxiestra-1,3,5(10),15-tetraeno en 1,6 l de tetrahidrofurano se mezcla con 121 g de trifenil-fosfina, 27,1 g de ácido 4-nitrobenzoico y 30,9 ml del éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico y se agita a 23°C durante 2 horas. Se mezcla con una solución saturada de cloruro de sodio, se extrae con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de haber filtrado y de haber retirado el disolvente se recoge en 1,2 l de acetona, se mezcla mediando enfriamiento con 80 ml de una solución al 30 % de peróxido de hidrógeno y, después de 20 minutos mediando enfriamiento, se vierten en 600 ml de una solución semiconcentrada de tiosulfato de sodio. Se extrae con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de haber filtrado y de haber retirado el disolvente se purifica mediante una recristalización. Se aíslan 52,5 g de compuesto del título.

Ejemplo 13:**17 α -(1'-Propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-ona**

De una manera análoga a la del Ejemplo 1b se hacen reaccionar 1,13 g del compuesto preparado según el Ejemplo 13a y, después de haber elaborado y de haber purificado, se aíslan 1,03 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,60 (1H), 0,75 (1H), 0,90-1,74 (9H), 1,19 (3H), 2,19-2,50 (5H), 4,52 (1H), 4,62 (1H), 5,70 (1H), 5,72 (1H), 5,92 (1H), 6,23 (1H), 6,45 (1H) ppm.

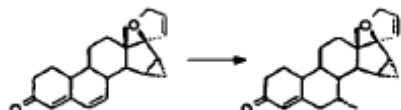
Ejemplo 13a:

De una manera análoga a la del Ejemplo 11a se hacen reaccionar 1,66 g del compuesto preparado según el Ejemplo 12 y, después de haber elaborado y de haber purificado, se aíslan 1,13 g del compuesto del título

5

Ejemplo 14:

7 α -Metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (A) y
7 β -metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (B)



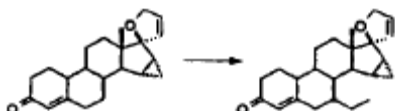
De una manera análoga a la del Ejemplo 4 se hacen reaccionar 250 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 13 y, después de haber elaborado y de haber purificado, se aíslan 130 mg del compuesto del título A junto a una mezcla todavía impurificada, que contiene unas porciones del compuesto del título B.

¹H-RMN (CD₂Cl₂): δ = 0,59 (1H), 0,74 (1H), 0,87 (3H), 0,92-1,33 (6H), 1,22 (3H), 0,48-1,62 (2H), 1,76-1,88 (2H), 2,08 (1H), 2,23-2,41 (5H), 2,58 (1H), 4,56 (1H), 4,64 (1H), 5,76-5,83 (2H), 5,95 (1H) ppm.

15

Ejemplo 15:

7 α -Etil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (A) y
7 β -etil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (B)



De una manera análoga a la del Ejemplo 4 se hacen reaccionar 250 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 13 mediando utilización de cloruro de etil-magnesio y, después de haber elaborado y de haber purificado, se aíslan 58 mg del compuesto del título A así como 5,7 mg del compuesto del título B.

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,53 (1H), 0,78 (1H), 0,86-1,27 (7H), 0,90 (3H), 1,17 (3H), 1,34-1,56 (3H), 1,72-1,86 (2H), 1,93 (1H), 2,05 (1H), 2,17-2,37 (4H), 2,58 (1H), 4,52 (1H), 4,59 (1H), 5,74 (1H), 5,78 (1H), 5,90 (1H) ppm.

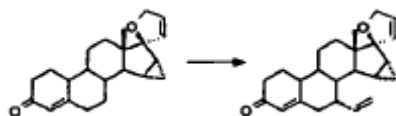
¹H-RMN (CDCl₃) de B: δ = 0,59 (1H), 0,64 (1H), 0,75 (1H), 0,91 (3H), 0,94 (1H), 1,04 (1H), 1,17 (3H), 1,19-1,74 (9H), 1,96 (1H), 2,07-2,35 (5H), 2,46 (1H), 4,52 (1H), 4,59 (1H), 5,71 (1H), 5,75 (1H), 5,90 (1H) ppm.

25

Ejemplo 16:

7 α -Vinil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (A) y
7 β -vinil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (B)

30



De una manera análoga a la del Ejemplo 4 se hacen reaccionar 250 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 13 mediando utilización de cloruro de vinil-magnesio y, después de haber elaborado y de haber purificado, se aíslan 21,4 mg del compuesto del título A así como 4,1 mg del compuesto del título B.

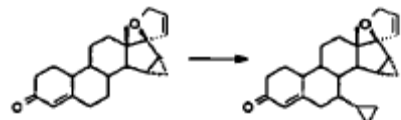
¹H-RMN (CD₂Cl₂) de A: δ = 0,46 (1H), 0,65 (1H), 0,88-1,06 (3H), 1,17 (3H), 1,13-1,30 (2H), 1,44-1,87 (4H), 2,11 (1H), 2,19-2,37 (3H), 2,48 (1H), 2,60 (1H), 2,79 (1H), 4,51 (1H), 4,58 (1H), 5,09 (1H), 5,18 (1H), 5,32 (1H), 5,67-5,77 (2H), 5,79 (1H), 5,88 (1H) ppm.

¹H-RMN (CD₂Cl₂) de B: δ = 0,47 (1H), 0,66 (1H), 0,73-0,81 (2H), 1,06 (1H), 1,15 (3H), 1,17-1,65 (7H), 1,73 (1H), 2,00-2,37 (6H), 4,51 (1H), 4,58 (1H), 4,92 (1H), 5,06 (1H), 5,70 (1H), 5,76 (1H), 5,86-5,99 (2H) ppm.

35

Ejemplo 17:

7 α -Ciclopropil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (A) y
7 β -ciclopropil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (B)



40

De una manera análoga a la del Ejemplo 4 se hacen reaccionar 250 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 13 mediando utilización de cloruro de ciclopropil-magnesio y, después de haber elaborado y de haber purificado, se aíslan 47 mg del compuesto del título A así como 5,3 mg del compuesto del título B.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CD_2Cl_2) de A: δ = -0,07 (1H), 0,35-0,62 (5H), 0,93-1,30 (8H), 1,17 (3H), 1,48-1,62 (2H), 1,77-1,89 (2H), 2,11 (1 H), 2,22-2,38 (3H), 2,44 (1 H), 2,53 (1H), 4,51 (1 H), 4,60 (1H), 5,77 (1H), 5,82 (1H), 5,91 (1H) ppm.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_2Cl_2) de B: δ = 0,02 (1H), 0,40-0,73 (7H), 0,94-1,04 (2H), 1,19 (3H), 1,22-1,30 (4H), 1,52-1,77 (4H), 2,08-2,30 (5H), 2,58 (1H), 4,52 (1H), 4,60 (1H), 5,71-5,74 (2H), 5,90 (1H) ppm.

Ejemplo 18

10 Unos sistemas de depósito (liberación retardada) inertes, implantables por vía intrauterina, a base de un polímero biológicamente degradable o respectivamente de un polímero sintético de silicona, que se compone de un núcleo que contiene una sustancia activa en una correspondiente relación de mezcla entre el polímero y la sustancia activa, rodeado por una membrana polimérica que garantiza la deseada tasa de liberación diaria, se llevan al lumen del útero de unas ratas. Los animales hembras son previamente castrados y tratados previamente con estradiol a lo largo de tres días. Los implantes de diferente longitud (5-20 mm) y con un diámetro limitado (de 1,1 a 2 mm)

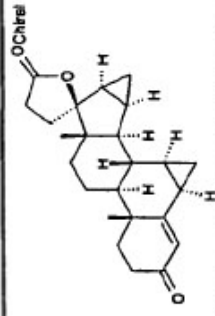
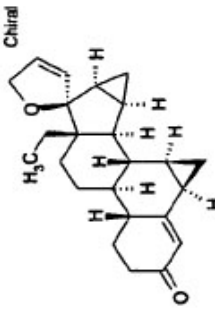
15 permanecen entre 4 y 14 días dentro del útero de la rata, con el fin de investigar el efecto gestágeno, tanto local como sistémico, de la sustancia activa puesta en libertad, con ayuda de diferentes parámetros en diversos tejidos. Se determinan los siguientes parámetros: 1) un efecto local gestágeno en el útero con ayuda del peso del útero, la altura del epitelio determinable por métodos histológicos y la expresión de un gen marcador regulado por un gestágeno (p.ej. IGFBP-1); 2) el efecto sistémico gestágeno en las mamas con ayuda de la expresión de un gen

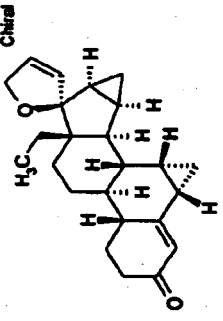
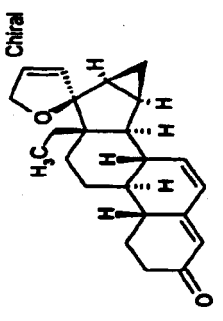
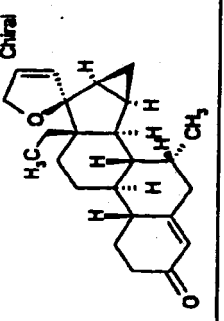
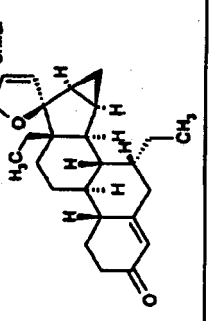
20 marcador regulado por un gestágeno (p.ej. RankL), 3) el efecto sistémico gestágeno en la hipófisis con ayuda del nivel de LH (hormona luteinizante) (disminución del nivel de LH elevado, inducido por un estrógeno).

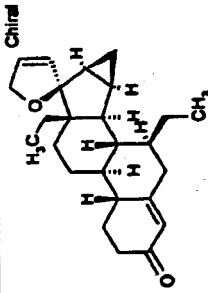
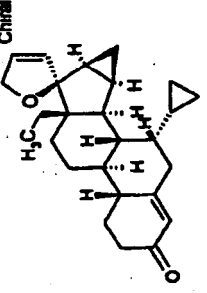
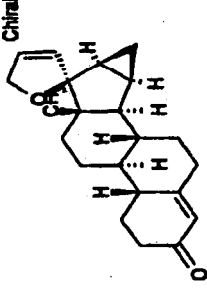
Los compuestos del presente invento muestran un significativo efecto gestágeno en el útero que es comparable con el obtenido con un sistema de depósito, tal como MIRENA® que contiene levonorgestrel.

25 (En las tablas que siguen "Chiral" en las fórmulas significa "Quiral")

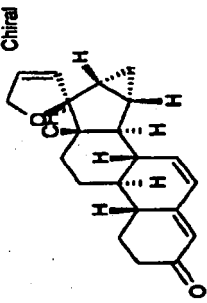
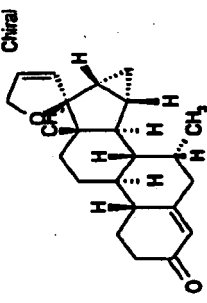
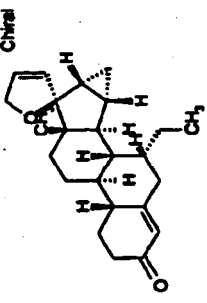
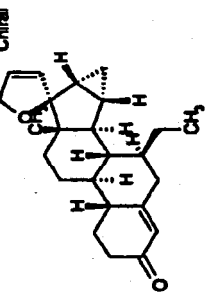
Tabla 1: Valores de fijación de los receptores

Ej.	Estructura	Fijación de los receptores					
		Receptor de progesterona (PR)		Receptor de miniralcocorticoides (MR)		Receptor de andrógenos	
		IC50 [nM]	Factor de competición	Factor de competición	IC50 [nM]	Factor de competición	KF PR / KF MR
		43,3	2,7	0,5	630	37	5,40
1		27	1,04	1,8	160	17,8	0,58

2		470	8,69	3,6	150	16,3	2,41
3		53	2,43	3,4	410	19,3	0,71
4A			1,89	3,8	78	3,2	0,50
5A		140	6,15	2,3	100	5,4	2,67

5B		130	6,03	15,0	990	42,8	0,40
6A		44	4,30	1,8	56	3,1	2,39
7A		120	4,42	4,4	240	8,4	1,00
8		24	1,03	1,8	72	4,0	0,57

10		33	1,08	0,8	53	2,8	1,35
11							
12		29	0,79	1,0	6	120,0	0,79

13		56	2,04	0,9	2100	74,7	2,27
14A		44	1,60	3,1	82	2,9	0,52
15A		56	2,31	3,7	85	3,8	0,62
15B							

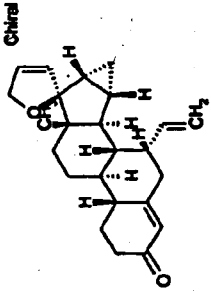
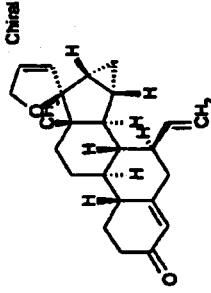
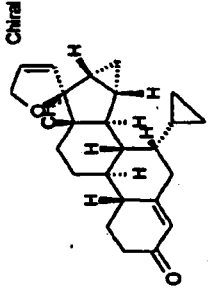
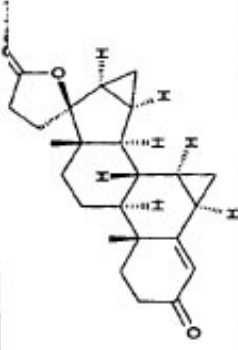
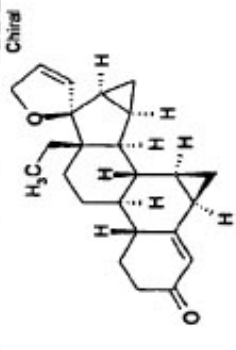
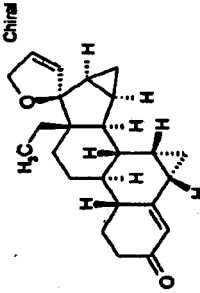
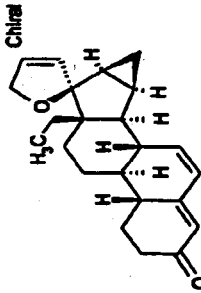
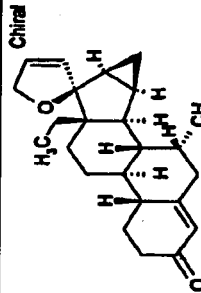
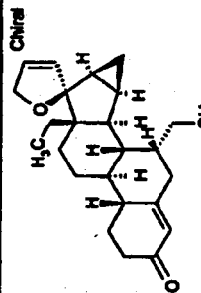
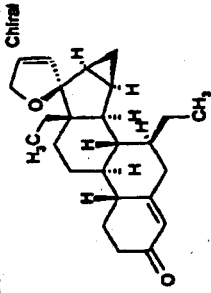
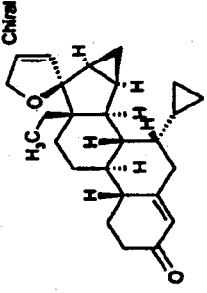
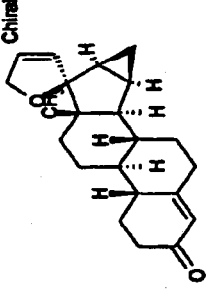
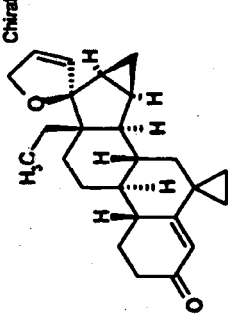
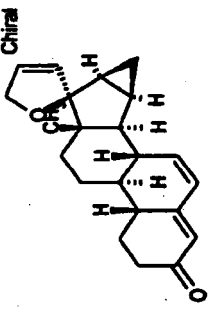
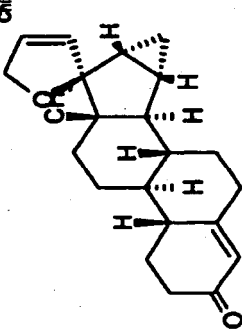
16A		40	1,66	10,5	77	3,7	0,16
16B							
17A		13	0,59	2,5	15	1,0	0,24
17B							

Tabla 2: Valores acerca de la transactivación in vitro

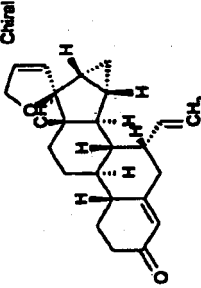
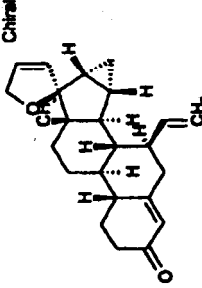
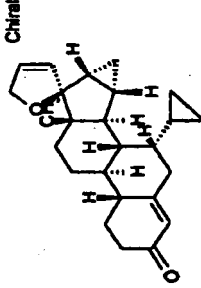
Ej.	Estructura	Transactivación in vitro				Receptor de andrógenos			
		Receptor de progesterona		Receptor de mineralocorticoides		Agonismo EC50 [nM]	Actividad del agonismo [%]	Antagonismo IC50 [nM]	Actividad del antagonismo [%]
A		Agonismo EC50 [nM]	Actividad del agonismo [%]	Antagonismo IC50 [nM]	Actividad del antagonismo [%]	Agonismo EC50 [nM]	Actividad del agonismo [%]	Antagonismo IC50 [nM]	Actividad del antagonismo [%]
		88	72,2	3,3	64,1	112,5	24,26	27	54,58
1		agonista parcial				9	68	11	35,3

2				35	118,8	4,8	51,5	41	47,8
3				110	71,0	39	60,32	1000	5
4A		0,8	23,2	9	44,5	3,2	80,97	1000	5
5A		13,0	20,6	140	100,2	4,6	81,2	1000	5

5B		36,0	23,2	130	67,7	100	23,9	130	63,82
6A		7,8	34,6	5	123,1	1,9	93,47	1000	5
7A		7,5	37,1	Agonista parcial		17	82,3	1000	5
8		1,6	77,5	95	108,2	10	58,71	1000	5

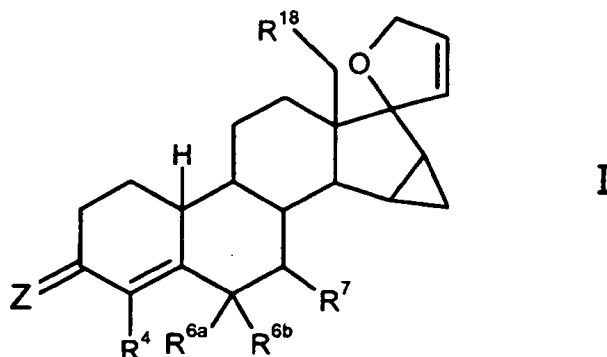
								0,1	45,2	Agonista parcial	1,2	106,55	1000	5		
10																
11																
12																
								0,1	71,1	Agonista	41	62,66	1000	5		

13	<p>Chiral</p>	8,4	62,8	46	86,1	200	10,57	130	81,32
14A	<p>Chiral</p>	0,7	96,0	72	60,9	4,6	56,06	1000	5
15A	<p>Chiral</p>	0,9	52,9	Agonista	9,3	73,74	1000	5	
15B	<p>Chiral</p>								

16A		1,0	74,1	Agonista parcial	4,4	72,56	1000	5	
16B									
17A		4,5	82,7	110	71,5	11	65,81	1000	5
17B									

REIVINDICACIONES

1. Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona, con la fórmula química general I:



I

5 en la que

Z se selecciona entre el conjunto que comprende oxígeno, dos átomos de hidrógeno, NOR' y NNHSO₂R',
siendo **R'** hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₀, arilo o aralquilo de C₇-C₂₀,
R⁴ se selecciona entre el conjunto que comprende hidrógeno, fluoro, cloro o bromo,

10 además o bien:

R^{6a}, R^{6b} en cada caso independientemente uno de otro, se seleccionan entre el conjunto que comprende hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₀, alquenilo de C₂-C₁₀ y alquinilo de C₂-C₁₀, o en común forman metileno o 1,2-etanodifilo y

R⁷ se selecciona entre el conjunto que comprende hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₀, cicloalquilo de C₃-C₆,
15 alquenilo de C₂-C₁₀ y alquinilo de C₂-C₁₀,

o:

R^{6a}, R⁷ en común forman oxígeno o un grupo metileno o desaparecen mediando formación de un doble enlace entre C⁶ y C⁷, y

R^{6b} se selecciona entre el conjunto que comprende hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₀, alquenilo de C₂-C₁₀ y alquinilo de C₂-C₁₀

20

R¹⁸ se selecciona entre el conjunto que comprende hidrógeno y alquilo de C₁-C₃.

así como sus solvatos, hidratos y sales e incluyendo todos los estereoisómeros.

25 2. Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque **Z** se selecciona entre el conjunto que comprende oxígeno, NOR' y NNHSO₂R'.

3. Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque **Z** representa oxígeno.

4. Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque **R⁴** se selecciona entre el conjunto que comprende hidrógeno y cloro.

30

5. Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque **R^{6a}** y **R^{6b}** en común forman 1,2-etanodifilo o son en cada caso hidrógeno.

6. Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R^7 se selecciona entre el conjunto que comprende hidrógeno, metilo, etilo y vinilo.
7. Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque R^{6a} y R^7 en común forman un grupo metileno.
8. Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque R^{6a} y R^7 desaparecen mediando formación de un doble enlace entre C^6 y C^7 .
9. Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R^{18} se selecciona entre el conjunto que comprende hidrógeno y metilo.
10. Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, seleccionado entre el conjunto que comprende:
- 17 α -(1'-propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 17 α -(1'-propenil)-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 7 α -metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 7 β -metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 7 α -metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 7 β -metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 7 α -etil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 7 β -etil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 7 α -etil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 7 β -etil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 7 α -vinil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 7 β -vinil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 7 α -vinil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 7 β -vinil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 7 α -ciclopropil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 7 β -ciclopropil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 7 α -ciclopropil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 7 β -ciclopropil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 6-metilen-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 6-metilen-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 6,6-(1,2-etanodiol)-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 6,6-(1,2-etanodiol)-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 6 α ,7 α ;15 α ,16 α -bismetilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 6 β ,7 β ;15 α ,16 α -bismetilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 6 α ,7 α ;15 β ,16 β -bismetilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
 - 17 α -(1'-propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-ona
 - 17 α -(1'-propenil)-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-ona
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 α -(1'-propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 α -(1'-propenil)-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -etil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -etil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -etil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -etil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -vinil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno

- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-18-metil-6-metilen-17 α -(1'-propenil)-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etanodiil)-17 α -(1'-propenil)-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etanodiil)-17 α -(1'-propenil)-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - 5 • (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 α ,7 α ;15 α ,16 α -bismetilen-18-metil-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 β ,7 β ;15 α ,16 α -bismetilen-18-metil-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 α ,7 α ;15 β ,16 β -bismetilen-18-metil-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilen-18-metil-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 α -(1'-propenil)-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dieno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 α -(1'-propenil)-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dieno
- 10 11. Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, destinado a la contracepción por vía oral y al tratamiento de trastornos pre-, peri-y postmenopáusicos.
12. Utilización del derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las
15 reivindicaciones 1 – 11 para la preparación de un medicamento destinado a la contracepción por vía oral y al tratamiento de trastornos pre-, peri-y postmenopáusicos.
13. Utilización de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizada porque el medicamento tiene un efecto gestágeno, antimineralocorticoide y andrógeno desde neutro hasta ligero.
14. Medicamento, que contiene por lo menos un derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-
20 ona de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 – 11 así como por lo menos una sustancia aditiva farmacéuticamente inocua.
15. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 14, que contiene además por lo menos un estrógeno.
16. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque el estrógeno es el etinilestradiol.
17. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque el estrógeno es el valerato de estradiol.
- 25 18. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizado porque el estrógeno es un estrógeno natural.
19. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque el estrógeno natural es el estradiol.
20. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque el estrógeno natural es un estrógeno conjugado.
21. Utilización del derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las
30 reivindicaciones 1 – 9 para la preparación de un medicamento destinado al uso por vía intrauterina.
22. Utilización de acuerdo con la reivindicación 21 para la producción de un sistema intrauterino (I-US).
23. Medicamento que contiene por lo menos un derivado 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 – 9 así como por lo menos una apropiada sustancia de vehículo farmacéuticamente inocua, caracterizado porque está adaptado al uso por vía intrauterina.
- 35 24. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 23, caracterizado porque es un sistema intrauterino.