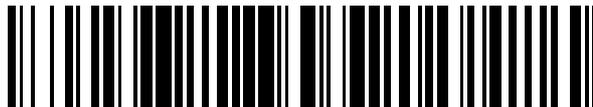


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 972**

51 Int. Cl.:

C07J 53/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 5/34 (2006.01)

A61P 5/42 (2006.01)

A61P 5/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2008 E 08868567 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2238150**

54 Título: **Derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico, su uso y medicamento que contiene al derivado**

30 Prioridad:

29.12.2007 DE 102007063501

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 2 397 972 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 γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico, su uso y medicamento que contiene al derivado

5 La invención se refiere a derivados de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-carboxílico con 17,17-espirolactona α,β -insaturada, a su uso, así como a medicamentos con acción gestágena que contienen a los derivados, por ejemplo para el tratamiento de trastornos pre- y peri- y post-menopáusicos así como premenstruales.

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

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

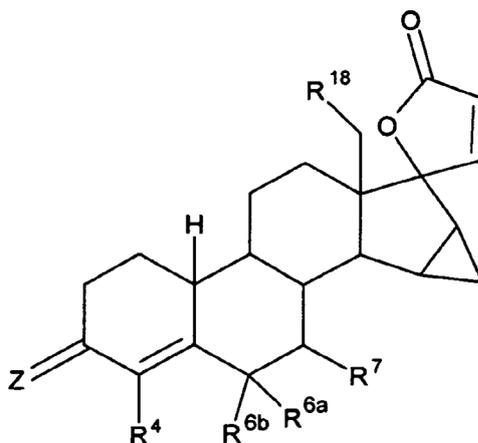
20 Junto a ello, el documento US-A 3.705.179 da a conocer, por ejemplo, esteroides que presentan una actividad antiandrógena y que se adecuan para el tratamiento de enfermedades que están relacionadas con andrógenos.

25 Además, en la patente de EE.UU. nº 2.918.463 se dan a conocer 17-hidroxi-19-nor-androsten-3-onas 17-carboxialquiladas, entre otras la lactona 17α -(2-carboxivinil)-17 β -hidroxi-19-nor-androst-4-en-3-ona. Los compuestos descritos han de bloquear en la orina la acción del acetato de desoxicorticosterona al contenido de sodio y potasio y, al mismo tiempo, han de tener, en una concentración más elevada, un efecto formador de sales. Además, estos compuestos deben ser también eficaces frente a la hipertensión arterial.

30 La misión de la presente invención es proporcionar compuestos que dispongan de una fuerte unión al receptor de gestágenos. Además, los compuestos deben presentar, preferiblemente, también un efecto antimineralocorticoide, así como un efecto de neutro a ligeramente andrógeno sobre el receptor de andrógenos. Otro objetivo esencial de la presente invención consiste también en alcanzar un perfil de acción equilibrado en relación con la acción gestágena a la acción antimineralocorticoide, de manera que la relación de la acción gestágena a la antimineralocorticoide sea menor que en el caso de drospirenona.

35 Este problema se resuelve mediante los derivados de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-carboxílico de acuerdo con la invención según la reivindicación 1, el uso de los derivados de acuerdo con la invención según la reivindicación 12, así como un medicamento que contiene al menos un derivado de acuerdo con la invención según la reivindicación 14. En las reivindicaciones subordinadas están indicadas formas de realización ventajosas de la invención.

40 Según ello, la presente invención se refiere a derivados de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-carboxílico con la fórmula química general I,



I

en donde

Z se elige del grupo que comprende oxígeno, dos átomos de hidrógeno, NOR' y NNHSO₂R', en donde R' es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo o aralquilo C₇-C₂₀,

5 R⁴ se elige del grupo que comprende hidrógeno, flúor, cloro o bromo,

además:

R^{6a}, R^{6b}, en cada caso independientemente uno de otro, se eligen del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alqueniilo C₂-C₁₀ y alquinilo C₂-C₁₀, o juntos forman metileno o 1,2-etanodiilo, y

10 R⁷ se elige del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₆, alqueniilo C₂-C₁₀ y alquinilo C₂-C₁₀,

o:

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

15 R^{6b} se elige del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alqueniilo C₂-C₁₀ y alquinilo C₂-C₁₀ y

R¹⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

así como sus solvatos, hidratos, estereoisómeros y sales.

20 La numeración del esqueleto de C del derivado de acuerdo con la invención con la fórmula química general I sigue, de manera habitual, a la numeración de un esqueleto esteroide, por ejemplo descrito en Fresenius, véase cita anterior. La numeración de los radicales indicados en las reivindicaciones corresponde de manera análoga a su posición de unión en el esqueleto de C del derivado, en la medida en que esto afecte a R⁴, R⁶, R⁷ y R¹⁸. Así, por ejemplo, el radical R⁴ se une a la posición C⁴ del derivado de acuerdo con la invención.

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

30 Por alquilo en R', R^{6a}, R^{6b} y R⁷, así como en R¹⁹, R²⁰, R^{21a}, R^{21b} y R²² en las fórmulas químicas generales indicadas más abajo, se han de entender grupos alquilo con 1 - 10 átomos de carbono de cadena lineal o ramificada tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo, decilo. Por alquilo R¹⁸ se ha de entender metilo, etilo, propilo o isopropilo.

35 En particular, alquilo puede representar, por lo tanto, también hidroximetileno (HO-CH₂), hidroxietileno (HO-C₂H₄), hidroxipropileno (HO-C₃H₆) e hidroxibutileno (HO-C₄H₈) así como sus isómeros.

Por alqueniilo en R^{6a}, R^{6b} y R⁷ se han de entender grupos alqueniilo con 2-10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, tales como, por ejemplo, vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, isobutenilo, isopentenilo.

40 Por alquinilo en R^{6a}, R^{6b} y R⁷ se han de entender grupos alquinilo con 2-10 átomos de carbono, de cadena lineal o ramificada, tales como, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, isobutinilo, isopentinilo.

Por cicloalquilo en R⁷ se han de entender grupos cicloalquilo con 3-6 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

En la medida en que, por lo demás, se mencione a arilo como sustituyente en alquilo, alqueniilo o alquinilo, se trata en particular de grupos arilo con 6-12 átomos de carbono del anillo.

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

10 En la medida en que alcoxi (O-alquilo) se mencione como sustituyente en alquilo, se trata de grupos alcoxi con 1-4 átomos de carbono, y en la medida en que alcoxi se mencione como sustituyente en alqueniilo y alquinilo, se trata de grupos alcoxi con 1-3 átomos de carbono. Alcoxi puede ser, en particular, metoxi, etoxi y propoxi.

15 En la medida en que acilo (CO-alquilo) se mencione como sustituyente en cicloalquilo y arilo, se trata de grupos acilo con 1-10 átomos de carbono y, en la medida en que acilo se mencione como sustituyente en aralquilo, se trata de grupos acilo con 1-20 átomos de carbono. Acilo puede ser, en particular, formilo, acetilo, propionilo y butirilo.

20 En la medida en que aciloxi (O-CO-alquilo) se mencione como sustituyente en cicloalquilo y arilo, se trata de grupos aciloxi con 1-10 átomos de carbono y, en la medida en que aciloxi se mencione como sustituyente en aralquilo, se trata de grupos aciloxi con 1-20 átomos de carbono. Aciloxi puede ser, en particular, formiloxi, acetiloxi, propioniloxi y butiriloxi.

20 Halógeno significa flúor, cloro o bromo.

De acuerdo con una forma de realización preferida de la invención, Z se selecciona del grupo que comprende oxígeno, NOR' y NNHSO₂R'.

25 Conforme a otra forma de realización preferida de la invención, Z representa oxígeno.

Conforme a otra forma de realización preferida de la invención, R⁴ es hidrógeno o cloro.

30 Conforme a otra forma de realización preferida de la invención, R^{6a}, R^{6b} forman conjuntamente 1,2-etanodiilo, o en cada caso son hidrógeno.

Conforme a otra forma de realización preferida de la invención, R⁷ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, metilo, etilo y vinilo.

35 Conforme a otra forma de realización preferida de la invención, R^{6a}, R⁷ forman conjuntamente metileno.

Conforme a otra forma de realización preferida de la invención, se suprimen R^{6a} y R⁷ bajo formación de un doble enlace entre C⁶ y C⁷.

40 Conforme a otra forma de realización preferida de la invención, R¹⁸ es hidrógeno o metilo.

Se prefieren compuestos de la fórmula química I, en donde

Z es oxígeno, un grupo NOR', en donde R' es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo o aralquilo C₇-C₁₂,

R⁴ es hidrógeno o flúor, cloro o bromo,

45 y, además:

R^{6a}, R^{6b}, independientemente uno de otro, son hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆, o juntos forman metileno o 1,2-etanodiilo, y

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueniilo C₂-C₆ o alquinilo C₂-C₆,

o:

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

R^{6b} se elige del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueniilo C₂-C₆ y alquinilo C₂-C₆,

R¹⁸ es hidrógeno, metilo o etilo.

Se prefieren muy particularmente compuestos de la fórmula I, en donde

55 Z es oxígeno o un grupo NOR', en donde R' es hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

R⁴ es hidrógeno, cloro o bromo,

y, además:

R^{6a}, R^{6b}, independientemente uno de otro, son hidrógeno, alquilo C₁-C₃ o alqueniilo C₂-C₄, o juntos forman metileno o 1,2-etanodiilo, y

R⁷ es hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄ o alqueno C₂-C₄,

o:

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

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

5 R¹⁸ es hidrógeno, metilo o etilo.

Con ello, se incluyen expresamente todos los estereoisómeros así como mezclas de isómeros posibles, incluidos racematos, del compuesto con la fórmula química general I, pudiendo presentarse también la posición del anillo de γ -lactona insaturado en el derivado de acuerdo con la invención en dos formas isómeras. Cada uno de los sustituyentes mencionados en el esqueleto principal esteroide puede presentarse tanto en una posición α como también en una posición β . Además, también los sustituyentes en el esqueleto principal esteroide, que contienen un doble enlace y en los que el doble enlace en cada uno de los átomos de carbono porta al menos un sustituyente que no es hidrógeno, pueden tener la configuración tanto E como también Z. Grupos unidos a dos átomos de carbono contiguos del esqueleto, por ejemplo un átomo de oxígeno, metileno o 1,2-etanodiilo, se unen en la posición α,α o en la posición β,β .

Están también expresamente incluidas todas las modificaciones cristalinas del compuesto con la fórmula química general I.

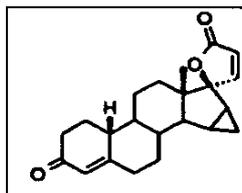
20 Están también expresamente incluidos derivados de acuerdo con la invención en forma de solvatos, en particular de hidratos, conteniendo los compuestos de acuerdo con la invención, de acuerdo con ello, disolventes polares, en particular agua, en calidad de elemento estructural de la red cristalina de los compuestos de acuerdo con la invención. El disolvente polar, en particular agua, puede presentarse en una relación estequiométrica o también sub-estequiométrica. En el caso de solvatos, hidratos estequiométricos se habla también de hemi-, (semi-), mono-, 25 sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-, etc. -solvatos o -hidratos.

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

35 Se ha encontrado que los compuestos o bien derivados de acuerdo con la invención presentan una buena acción gestágena. Además, algunos compuestos interesantes de acuerdo con la invención interactúan con el receptor mineralocorticoide y están en condiciones de inducir una acción antagonista. Además, los compuestos de acuerdo con la invención presentan, en relación con el receptor de andrógenos, un efecto de neutro a ligeramente andrógeno. Otra propiedad del número predominante de compuestos consiste en que las uniones de estos compuestos al receptor de progesterona y al receptor mineralocorticoide están relativamente equilibradas entre sí, a saber están configuradas de manera que en el caso de ellas, la relación de la capacidad de unión al receptor de progesterona a la capacidad de unión al receptor mineralocorticoide es menor que en el caso de drospironona. Por consiguiente, la acción antimineralocorticoide de estos compuestos, con una acción gestágena dada, es menor que en el caso de drospironona. Si la dosificación de un compuesto de acuerdo con la invención dado se establece en virtud de su 45 acción gestágena, entonces la acción antimineralocorticoide de este compuesto en el caso de esta dosificación es, por consiguiente, menor que en el caso de drospironona.

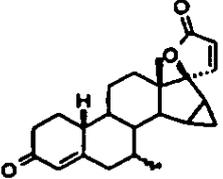
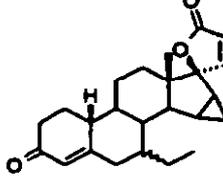
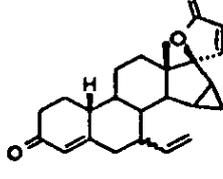
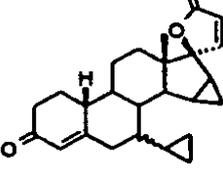
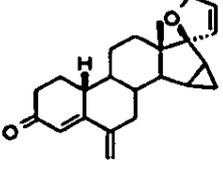
Los compuestos mencionados en lo que sigue se prefieren de acuerdo con la invención:

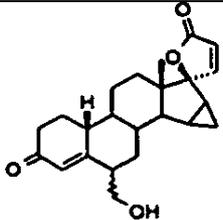
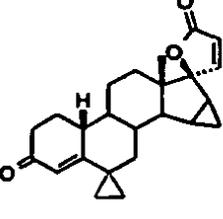
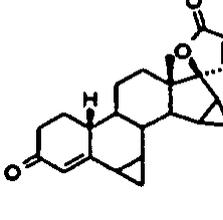
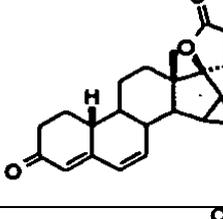
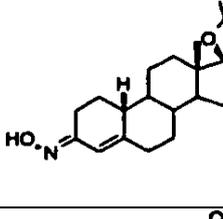
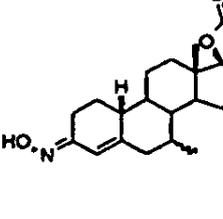
50

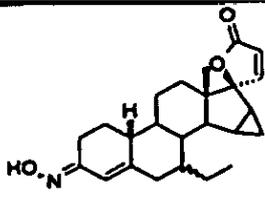
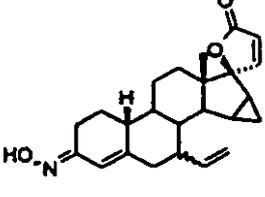
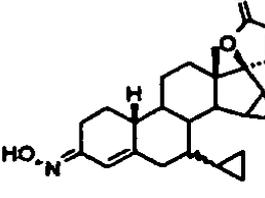
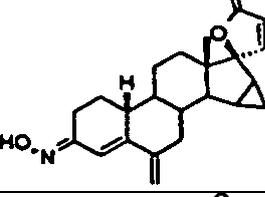
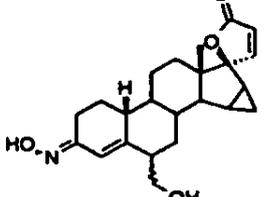


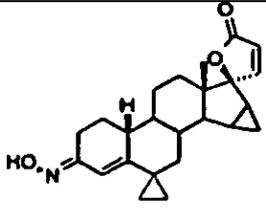
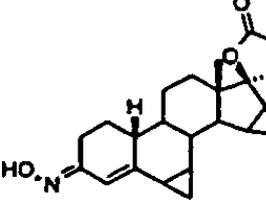
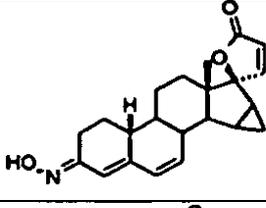
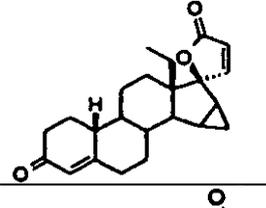
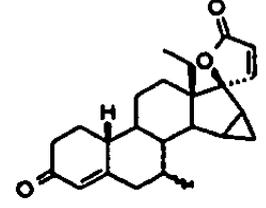
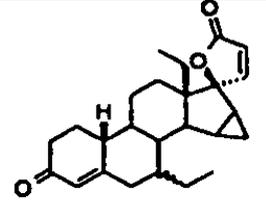
γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 12)

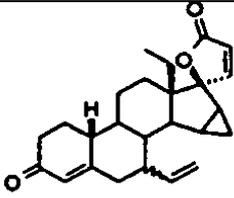
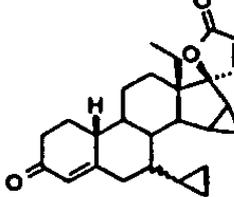
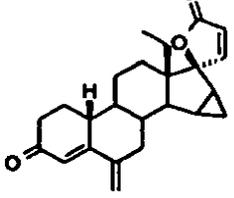
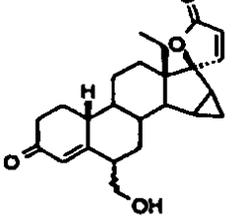
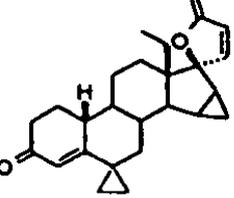
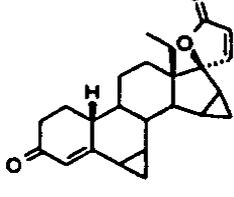
γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 19)

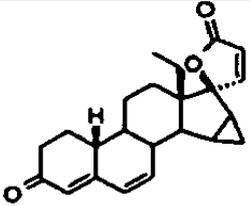
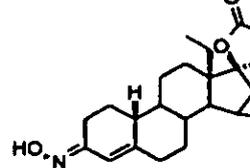
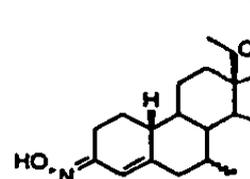
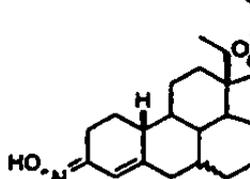
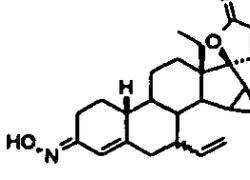
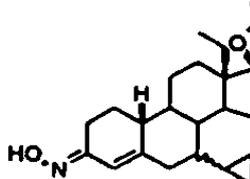
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 14A)</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 14B)</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 23A)</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 23B)</p>
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-etil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 15A)</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-etil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 15B)</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 24A)</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-etil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 24B)</p>
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-vinil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 16A)</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-vinil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 16B)</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-vinil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 25A)</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-vinil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 25B)</p>
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-ciclopropil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 17A)</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-ciclopropil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 17B)</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 26A)</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 26B)</p>
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6-metilen-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6-metilen-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p>

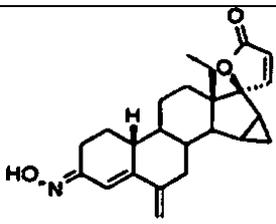
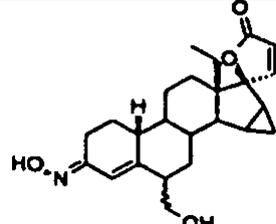
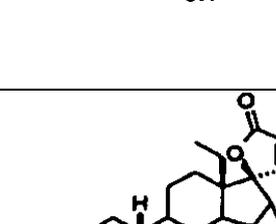
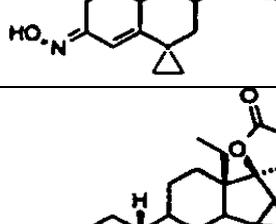
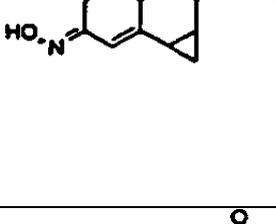
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6α-hidroximetilen-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6β-hidroximetilen-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6α-hidroximetilen-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6β-hidroximetilen-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 21)</p>
	<p>γ-lactona de ácido 6,6-(1,2-etanodiil)-17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 28)</p> <p>γ-lactona de ácido 6,6-(1,2-etanodiil)-17β-hidroxi-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 22)</p>
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6α,7α;15α,16α-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6β,7β;15α,16α-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6α,7α;15β,16β-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 29B)</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6β,7β;15β,16β-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 29A)</p>
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 13)</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 20)</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p>

	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-etil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-etil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-etil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-vinil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-vinil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-vinil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-vinil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-ciclopropil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-ciclopropil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6-metilen-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6-metilen-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α-hidroximetilen-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β-hidroximetilen-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α-hidroximetilen-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β-hidroximetilen-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p>

	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etanodiil)-17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etanodiil)-17β-hidroxi-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α,7α;15α,16α-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β,7β;15α,16α-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α,7α;15β,16β-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β,7β;15β,16β-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 9)</p>
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-metil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-metil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-metil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 4A)</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-metil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 4B)</p>
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-etil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-etil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-etil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 5A)</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-etil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 5B)</p>

	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-vinil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-vinil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-vinil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 6A)</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-vinil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 6B)</p>
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-ciclopropil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 7A)</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-ciclopropil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 7B)</p>
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6-metilen-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6-metilen-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6α-hidroximetilen-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6β-hidroximetilen-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6α-hidroximetilen-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6β-hidroximetilen-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 10)</p>
	<p>γ-lactona de ácido 6,6-(1,2-etanodiol)-17β-hidroxi-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 6,6-(1,2-etanodiol)-17β-hidroxi-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 11)</p>
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6α,7α;15α,16α-bismetilen-18-metil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6β,7β;15α,16α-bismetilen-18-metil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6α,7α;15β,16β-bismetilen-18-metil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 2)</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6β,7β;15β,16β-bismetilen-18-metil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 1)</p>

	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 3)</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-metil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-metil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-metil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-metil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-etil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-etil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-etil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-etil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-vinil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-vinil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-vinil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-vinil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-ciclopropil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-ciclopropil-18-metil-</p>

	15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6-metilen-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6-metilen-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 α -hidroximetilen-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 β -hidroximetilen-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 α -hidroximetilen-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etanodiil)-17 β -hidroxi-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etanodiil)-17 β -hidroxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 α ,7 α ,15 α ,16 α -bismetilen-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 β ,7 β ;15 α ,16 α -bismetilen-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 α ,7 α ;15 β ,16 β -bismetilen-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilen-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-carboxílico
	γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carboxílico γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carboxílico
	γ -lactona de ácido 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilen-4-cloro-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 8)
	γ -lactona de ácido 4-cloro-17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 18)
	γ -lactona de ácido 4-cloro-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (Ejemplo 27)

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

- 5 Los derivados de acuerdo con la invención se adecuan, por lo tanto, en particular para la preparación de un medicamento para la contracepción oral y para el tratamiento de trastornos pre-, peri- y post-menopáusicos, incluido

el uso en preparados para la terapia de sustitución hormonal (HRT- siglas en inglés).

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

Particularmente preferido es el uso de los derivados de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento con una acción gestágena y, preferiblemente, también antimineralocorticoide y de neutra a ligeramente andrógena.

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

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

Como vías de administración entran en consideración, además, por ejemplo, una administración intravaginal o intrauterina. Esta puede tener lugar mediante disoluciones fisiológicamente compatibles tales como p. ej., una disolución acuosa u oleosa con o sin inductores de disolución, agentes de dispersión o emulsionantes adecuados. En calidad de aceites adecuados entran en consideración, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de ricino o aceite de sésamo. La elección no está de modo alguno limitada a ellos.

Para la administración intravaginal o intrauterina pueden utilizarse sistemas especiales tales como un sistema intravaginal (p. ej. anillo vaginal, VRS) o un sistema intrauterino (IUS) que liberan una sustancia activa de la presente invención a partir de un depósito también a través de un tiempo prolongado (p. ej. 1, 2, 3, 4 ó 5 años).

Como ejemplo de un sistema intrauterino se puede indicar de modo representativo a MIRENA[®]. En este caso se trata de un sistema intrauterino en forma de T que libera Levonorgestrel de BAYER SCHERING PHARMA AG.

Además, una administración puede tener lugar a través de un sistema de depósito implantado a base de un material de soporte inerte tal como, p. ej., un polímero biológicamente degradable o un polímero de silicona sintético. Estos sistemas de depósito liberan al principio activo de forma controlada a lo largo de un espacio de tiempo prolongado (p. ej. 3 meses a 3 años) y son implantado por vía subcutánea.

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

En el caso de utilizar una formulación de depósito, la correspondiente dosificación equivalente a las dosificaciones orales precedentemente mencionadas debe liberarse de forma continua al día a partir de los sistemas de depósito empleados a largo plazo, arriba descritos.

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

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

En calidad de estrógenos entran en consideración estrógenos sintéticos, preferiblemente etinilestradiol, pero también mestranol así como estrógenos naturales, incluidos fitoestrógenos.

5 El estrógeno se administra en una cantidad diaria que corresponde al efecto farmacológico de 0,01 a 0,04 mg de etinilestradiol. Esta cantidad se refiere a una forma de administración oral. Si se elige otra vía de administración, se ha de utilizar una cantidad de dosificación correspondiente, equivalente a la dosificación oral precedentemente mencionada.

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

15 La acción gestágena, antiminerocorticoide y andrógena o bien antiandrógena de los compuestos de acuerdo con la invención se investigó con los siguientes métodos:

1. Ensayo de unión al receptor de progesterona:

20 Utilizando citosol procedente de células de insectos (Hi5) que expresan el receptor de progesterona, se determinó la capacidad de unión competitiva al receptor de progesterona a través de la capacidad de expulsar del receptor ³H-progesterona en calidad de sustancia de referencia. Si un compuesto dispone de una afinidad correspondiente a progesterona, esto corresponde al factor de competición (KF) de 1. valores KF mayores que 1 se distinguen por una afinidad hacia el receptor de progesterona menor, valores de KF menores que 1 se distinguen por una afinidad mayor hacia el receptor de progesterona.

25

2. Ensayo de unión al receptor de mineralocorticoides

30 El ensayo tuvo lugar análogamente a 1., con las siguientes modificaciones: pasó a emplearse citosol procedente de células de insectos (Hi5) que expresan el receptor de mineralocorticoides, la sustancia de referencia era ³H-aldosterona.

35

3. Ensayo de unión al receptor de andrógenos:

35 El ensayo tuvo lugar análogamente a 1., con las siguientes modificaciones: pasó a emplearse citosol procedente de células de insectos (Hi5) que expresan el receptor de andrógenos, la sustancia de referencia era ³H-testosterona.

40

Los resultados de los ensayos de unión así como la relación de los factores de competición KF(PR) y KR(MR) están reproducidos en la Tabla 1, indicándose para fines comparativos los valores de unión al receptor también de drospirenona como sustancia de referencia A.

45

4. Determinación de la acción gestágena con ayuda de ensayos de transactivación:

45 Para el cultivo de las células utilizadas para el ensayo, se utilizó como medio de cultivo DMEM (medio de Eagle modificado por Dulbecco: 4500 mg/ml de glucosa; PAA, nº E15-009) con FCS al 10% (Biochrom, S0115, carga nº 615B), L-glutamina 4 mM, penicilina/estreptomina al 1%, 1 mg/ml de G418 y 0,5 µg/ml de puromicina.

50

50 Líneas de células informadoras (células K1 de CHO transfectadas establemente con una proteína de fusión de los dominios de unión al ligando PR y un dominio de transactivación Gal4 así como una construcción informadora 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 pocillo en placas de cultivo de tejido blancas y no transparentes, en cada caso con 96 pocillos (Perkin Elmer nº P12-106-017) y se mantuvieron en medio de cultivo con DCC-FCS al 3% (suero tratado con carbón activo, para la eliminación de componentes perturbadores contenidos en el suero). Los compuestos a examinar se añadieron ocho horas más tarde, y las células se incubaron con los compuestos durante 16 horas. Los ensayos se llevaron a cabo por triplicado. Al término de la incubación se retiró el medio con contenido en efector y se reemplazó por tampón de lisis. Una vez añadido sustrato de ensayo de luciferasa (Promega, nº E1501), las placas con los 96 pocillos se introdujeron entonces en un luminómetro para microplacas (Pherastar, BMG labtech) y se midió la luminiscencia. Los valores CI_{50} se evaluaron utilizando un software para el cálculo de las relaciones dosis-efecto. En la Tabla 2 están reproducidos los resultados del ensayo y, para comparación, resultados correspondientes de drospirenona en calidad de sustancia de referencia A.

55

5. Determinación de la acción antiminerlocorticoide con ayuda de ensayos de transactivación:

La determinación de la actividad antiminerlocorticoide de las sustancias de ensayo tuvo lugar análogamente a los ensayos de transactivación arriba descritos.

5 Se llevaron a cabo las siguientes modificaciones: aquí pasaron a emplearse líneas de células informadoras (células MDCK) que expresan al receptor mineralocorticoide humano, así como contienen transitoriamente una construcción informadora que contiene luciferasa bajo el control de un promotor que responde a hormonas esteroides.

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

15 Para la determinación de la actividad antiminerlocorticoide, se añadió a las células aldosterona 1 nM (SIGMA A-6628, Lote 22H4033) con el fin de alcanzar una estimulación casi máxima del gen informador. Una inhibición del efecto mostró una acción antagonista mineralocorticoide de las sustancias (Tabla 2; para comparación, valores correspondientes para drospironona (A)).

6. Determinación de la acción andrógena/antiandrógena con ayuda de ensayos de transactivación:

20 La determinación de la acción andrógena/antiandrógena de las sustancias de ensayo tuvo lugar análogamente a los ensayos de transactivación arriba descritos.

25 Se realizaron las siguientes modificaciones: aquí pasaron a emplearse líneas de células informadoras (células PC3) que expresan el receptor de andrógenos, así como una construcción informadora que contiene luciferasa bajo el control de un promotor que responde a hormonas esteroides.

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

35 Para la determinación de la actividad antiminerlocorticoide, se añadió a las células R1881 0,05 nM con el fin de alcanzar una estimulación casi máxima del gen informador. Una inhibición del efecto mostró una acción antagonista mineralocorticoide de las sustancias (Tabla 2; para comparación, valores correspondientes para drospironona (A)).

40 En la medida en que no se haya descrito aquí la preparación de los compuestos de partida, éstos son conocidos por el experto en la materia o se pueden preparar análogamente a compuestos conocidos o a procedimientos descritos en esta memoria. Las mezclas de isómeros pueden separarse en los compuestos individuales según métodos habituales tales como, por ejemplo, cristalización, cromatografía o formación de sales. La preparación de las sales tiene lugar de manera habitual mezclando una disolución del compuesto con la fórmula química general I con la cantidad equivalente o un exceso de una base o ácido que se encuentre eventualmente en disolución, eventualmente se separa el precipitado o la disolución se elabora de manera habitual.

45 Los compuestos con la fórmula química general I se preparan, partiendo de compuestos con la fórmula química general I (Esquema 2) según los procedimientos indicados en el Esquema 1, en donde R⁴, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R¹⁸ y Z tienen los significados antes mencionados, y en donde

50 R^{6a}, R⁷ en **5** y **6** juntos son un átomo de oxígeno o un grupo metileno,
 U es un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR¹⁹, un grupo alquilen C₂-C_{10- α , ω} -dioxi, que puede ser de cadena lineal o ramificado, en donde R¹⁹ representa un radical alquilo C₁-C₂₀,
 R²⁰ es radical alquilo C₁-C₂₀,
 X es un grupo NR^{21a}R^{21b}, un grupo alcoxi OR²²,
 R^{21a}, R^{21b}, independientemente uno de otro, son hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀ o juntos forman un grupo alquilen C₄-C_{10- α , ω} , que puede ser de cadena lineal o ramificado,
 55 R²² es radical alquilo C₁-C₂₀.

Los compuestos **2** y **3** en el Esquema 1 portan 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.

Los compuestos **7 a 9** en el Esquema 1 portan en cada caso un doble enlace entre C⁴ y C⁵ o entre C⁵ y C⁶ o entre C⁵ y C¹⁰.

5 Para el experto en la materia resulta lógico que en el caso de las descripciones de las transformaciones sintéticas se presuponga siempre que grupos funcionales eventualmente presentes en el esqueleto esteroide estén protegidos en forma adecuada.

10 La introducción de un doble enlace 6,7 bajo formación de compuestos con las fórmulas químicas generales **4, 13 ó 18** tiene lugar a través de bromación de los correspondientes 3,5-dienoléteres **3, 12 ó 17**, así como subsiguiente separación de bromuro de hidrógeno (véase, p. ej., B.J. Fried, J.A. Edwards *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, de Nostrand Reinhold Company 1972, págs. 265-374).

15 La bromación con dienoléter de los compuestos **3, 12 ó 17** puede tener lugar, por ejemplo, análogamente a la prescripción de *Steroids* 1, 233 (1963). La disociación de bromuro de hidrógeno bajo formación de los compuestos con las fórmulas químicas generales **4, 13 ó 18** se consigue mediante calentamiento del compuesto 6-bromo con reactivos de carácter básico tales como, por ejemplo, con LiBr o Li₂CO₃ en disolventes apróticos tales como dimetilformamida, a temperaturas de 50-120°C, o bien calentando los compuestos 6-bromo en un disolvente tal colidina o lutidina.

20 La introducción de un sustituyente R⁴ puede tener lugar, por ejemplo, partiendo de un compuesto con una de las fórmulas químicas generales **6, 11, 13, 14, 16 ó 18** mediante epoxidación del doble enlace 4,5 con peróxido de hidrógeno bajo condiciones alcalinas y reacción de los epóxidos resultantes en un disolvente adecuado con ácidos con la fórmula química general H-R⁴, en donde R⁴ puede ser un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo. Compuestos en los que R⁴ posee el significado de bromo se pueden hacer reaccionar, por ejemplo, con éster metílico del ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético en dimetilformamida en presencia de yoduro de cobre(I) para formar compuestos en los que R⁴ posee el significado de flúor. Alternativamente, puede introducirse directamente halógeno, partiendo de un compuesto con una de las fórmulas químicas generales **6, 11, 13, 14, 16 ó 18**, mediante reacción con cloruro de sulfurilo o bromuro de sulfurilo, en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, piridina, con R⁴ con el significado de cloro o bromo.

30 El compuesto **4** se transforma mediante metilación del doble enlace 6,7 según procedimientos conocidos, por ejemplo con metiluro de dimetilsulfoxonio (véanse, por ejemplo, los documentos DE-A 11 83 500, DE-A 29 22 500, EP-A 0 019 690, US-A 4.291.029; *J. Am. Chem. Soc.* 84, 867 (1962)) en un compuesto **5** (R⁶, R⁷ forman juntos un grupo metileno), obteniéndose una mezcla de los isómeros α y β que puede ser separada, por ejemplo mediante cromatografía, en los isómeros individuales.

35 Compuestos del tipo **5** pueden obtenerse tal como se describe en los Ejemplos o análogamente a las prescripciones, utilizando reactivos análogos a los allí descritos.

40 La síntesis del compuesto espirocíclico **18** (R^{6a}, R^{6b} forman conjuntamente 1,2-etanodilo) parte de los compuestos **11 ó 14** que primeramente son transformados en un derivado de 3-amino-3,5-dieno **15** (X = NR^{21a}R^{21b}). Mediante reacción con formalina en disolución alcohólica se obtiene el derivado de 6-hidroximetileno **16** (R⁶ = hidroximetileno). Después de la transformación del grupo hidroxilo en un grupo lábil tal como, por ejemplo, un mesilato, tosilato o también benzoato se puede preparar el compuesto **18** mediante reacción con yoduro de trimetilsulfoxonio utilizando bases tales como, por ejemplo, hidróxidos de metales alcalinos, alcoholatos de metales alcalinos, en disolventes adecuados tal como, por ejemplo, dimetilsulfóxido.

50 Para la introducción de un grupo 6-metileno, el compuesto **16** (R⁶ = hidroximetileno) se puede deshidratar, por ejemplo, con ácido clorhídrico en dioxano/agua. También después de la transformación del grupo hidroxilo en un grupo lábil tal como, por ejemplo, un mesilato, tosilato o también benzoato se puede generar el compuesto **18** (R^{6a}, R^{6b} forman conjuntamente metileno (véanse los documentos DE-A 34 02 329, EP-A 0 150 157, US-A 4.584.288; *J. Med. Chem.* 34, 2464 (1991))).

55 Otra posibilidad para la preparación de compuestos de 6-metileno **18** consiste en la reacción directa de las 3-cetonas 4(5)-insaturadas tales como, por ejemplo, del compuesto **16** (R⁶ = hidrógeno) con acetales del formaldehído en presencia de acetato de sodio, por ejemplo con oxiclورو de fósforo o pentacloruro de fósforo en disolventes adecuados tales como cloroformo (véase, por ejemplo, K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent y R. Wiechert, *Synthesis* 34 (1982)).

Los compuestos de 6-metileno pueden utilizarse para la preparación de compuestos con la fórmula química general **18**, en los que R^{6a} es igual a metilo y R^{6b} y R⁷ forman juntos un enlace adicional.

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

Alternativamente, el compuesto **17** (X = OR²²) puede utilizarse como precursor. La preparación directa de derivados de 6-metil-4,6-dien-3-ona está descrita (véase K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent y R. Wiechert, *Lieb. Ann.* 712 (1983)).

Compuestos **18** en los que R^{6b} representa una función α -metilo, pueden prepararse mediante hidrogenación, bajo condiciones adecuadas, a partir de los compuestos de 6-metileno (**18**: R^{6a}, R^{6b} forman conjuntamente metileno). Los mejores resultados (hidrogenación selectiva de la función exo-metileno) se alcanza mediante hidrogenación de transferencia (*J. Chem. Soc.* 3578 (1954)). Si los derivados de 6-metileno **18** se calientan en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, etanol, en presencia de un donante de hidruros tal como, por ejemplo, ciclohexeno, entonces se obtienen derivados de 6 α -metilo con muy buenos rendimientos. Pequeñas porciones de compuesto de 6 β -metilo pueden isomerizarse en condiciones ácidas (*Tetrahedron* 1619 (1965)).

También es posible la preparación preestablecida de compuestos de 6 β -metilo. Para ello, las 4-en-3-onas tal como, por ejemplo, el compuesto **16**, se hacen reaccionar, por ejemplo, con etilenglicol, ortoformiato de trimetilo en diclorometano en presencia de cantidades catalíticas de un ácido, por ejemplo ácido p-toluenosulfónico, para dar los correspondientes 3-cetales. Durante esta catalización se isomeriza el doble enlace en la posición C⁵. Una epoxidación selectiva de este doble enlace 5 se consigue, por ejemplo, utilizando perácidos orgánicos, por ejemplo ácido m-cloroperbenzoico en un disolvente adecuado tal como diclorometano. Alternativamente a ello, la epoxidación puede tener lugar también con peróxido de hidrógeno en presencia, por ejemplo, de hexacloroacetona o 3-nitrotrifluoroacetofenona. Los 5,6 α -epóxidos formados pueden abrirse entonces axialmente utilizando correspondientes haluros de alquilmagnesio o compuestos de alquil-litio. De este modo, se obtienen compuestos de 5 α -hidroxi-6 β -alquilo. La separación del grupo protector 3-ceto puede tener lugar, obteniendo la función 5 α -hidroxi, mediante tratamiento en condiciones ácidas suaves (ácido acético o ácido clorhídrico 4 n a 0°C). La eliminación de carácter básico de la función 5 α -hidroxi, por ejemplo con lejía de sosa acuosa diluida, proporciona los compuestos 3-ceto-4-eno con un grupo 6-alquilo en posición β . Alternativamente a ello, la separación del cetal bajo condiciones más drásticas (con ácido clorhídrico acuoso u otro ácido fuerte) proporciona los correspondientes compuestos de 6 α -alquilo.

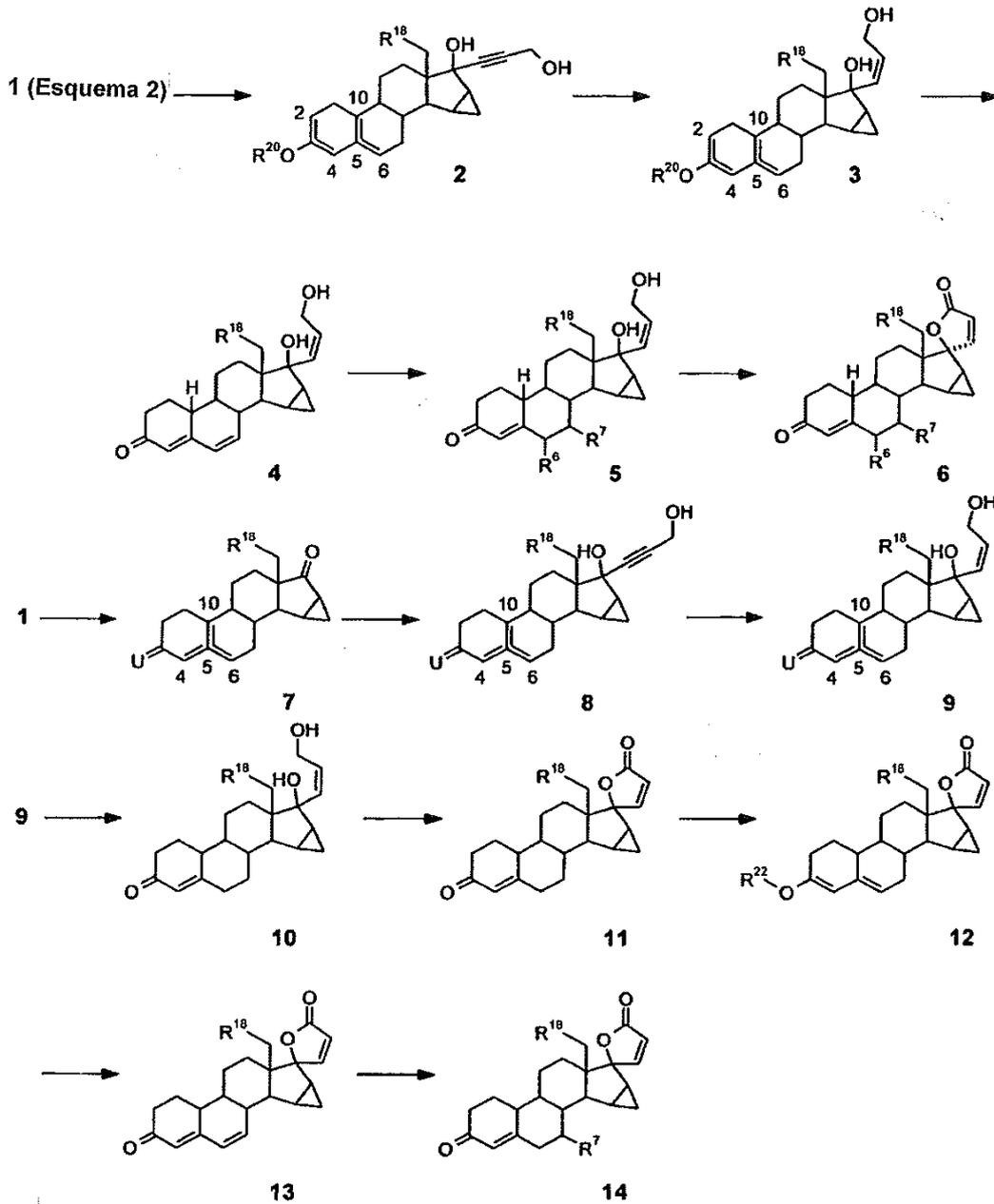
La introducción de un grupo 7-alquilo, 7-alqueno o 7-alquino para la formación de compuestos con la fórmula química general **14** tiene lugar mediante adición en las posiciones 1,6 de un correspondiente compuesto metal-orgánico al precursor con la fórmula química general **13** bajo la acción de sales de cobre. Se prefieren metales bivalentes tales como magnesio y zinc, en calidad de iones antagonistas se prefieren cloro, bromo y yodo. En calidad de sales de cobre se adecuan compuestos de cobre monovalentes o bivalentes, tales como, por ejemplo, cloruro de cobre, bromuro de cobre o acetato de cobre. La reacción tiene lugar en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dietiléter o diclorometano.

Los compuestos **6**, **11**, **13**, **14**, **16**, **18** ó **20** obtenidos, en los que Z representa un átomo de oxígeno, pueden transformarse, mediante reacción con hidrócloruro de hidroxilamina, hidrócloruro de alquioxilamina o sulfonilhidrazinas en presencia de una amina terciaria a temperaturas de -20 a +40°C en sus correspondientes oximas de configuración E/Z o sulfonilhidrazonas (fórmula química general I con Z en el significado de NOR¹, NNHSO₂R¹). Bases terciarias adecuadas son, por ejemplo, trimetilamina, trietilamina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU), siendo preferida piridina. Un procedimiento análogo se describe, por ejemplo, en el documento WO-A 98/24801 para la preparación de correspondientes derivados de 3-oxiimino de la drospirenona.

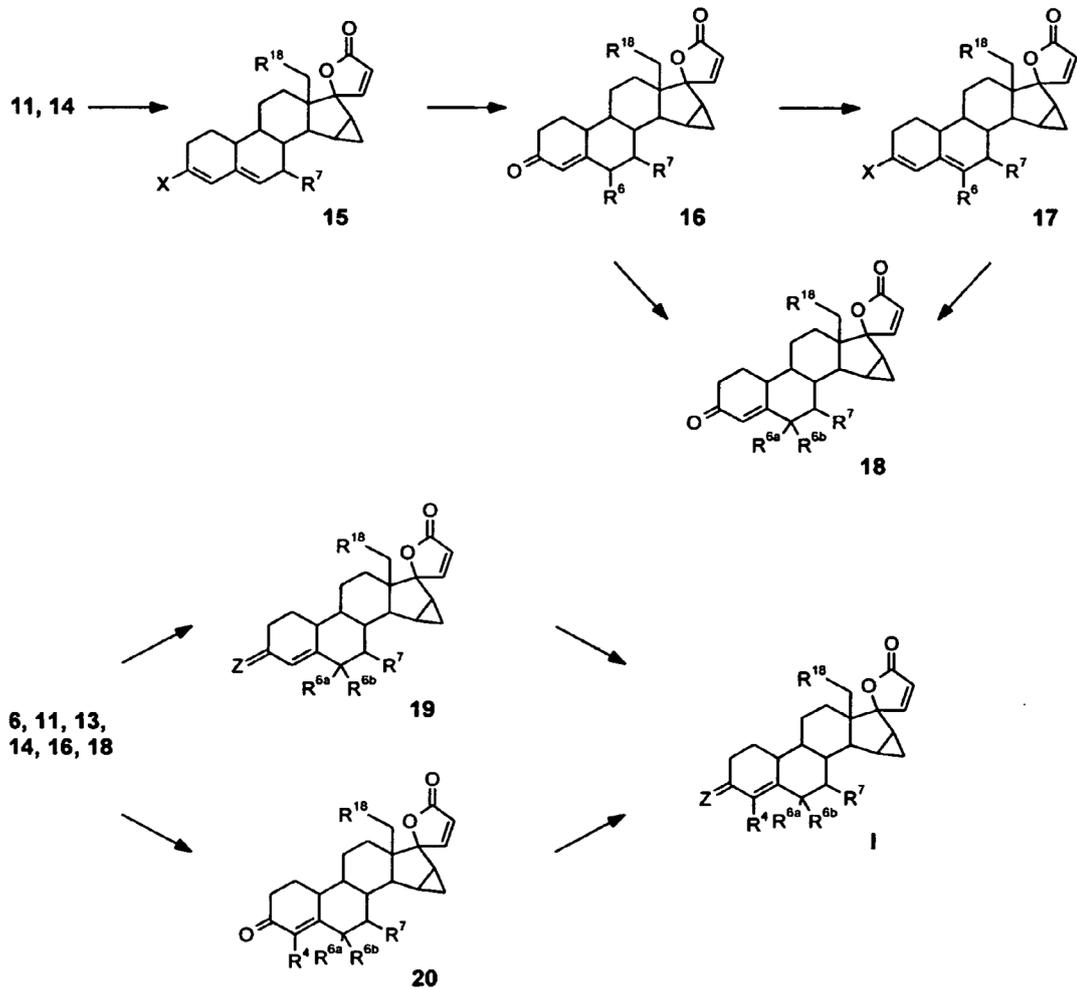
Para la preparación de un producto final con la fórmula química general I, con Z en el significado de dos átomos de hidrógeno, el grupo 3-oxo puede separarse, por ejemplo, según la prescripción indicada en el documento DE-A 28 05 490 mediante separación reductora de un tiocetal del compuesto 3-ceto en un precursor adecuado tal como, por ejemplo, de compuestos con una de las fórmulas químicas generales **6**, **11**, **13**, **14**, **16**, **18** ó **20**.

5 La formación de espirolactonas para dar compuestos con una de las fórmulas químicas generales **6** u **11** tiene lugar, partiendo de los correspondientes compuestos de 17-hidroxipropenilo **5** ó **10**, mediante oxidación. En calidad de procedimientos de oxidación se pueden mencionar, por ejemplo, la oxidación según Jones, la oxidación con permanganato de potasio, por ejemplo en un sistema acuoso a base de terc-butanol y dihidrógeno-fosfato de sodio, la oxidación con cloruro de sodio en terc-butanol acuoso, eventualmente en presencia de un catalizador de cloro tal como, por ejemplo, en presencia de 2-metil-2-buteno o mediante oxidación con manganesa.

Esquema 1

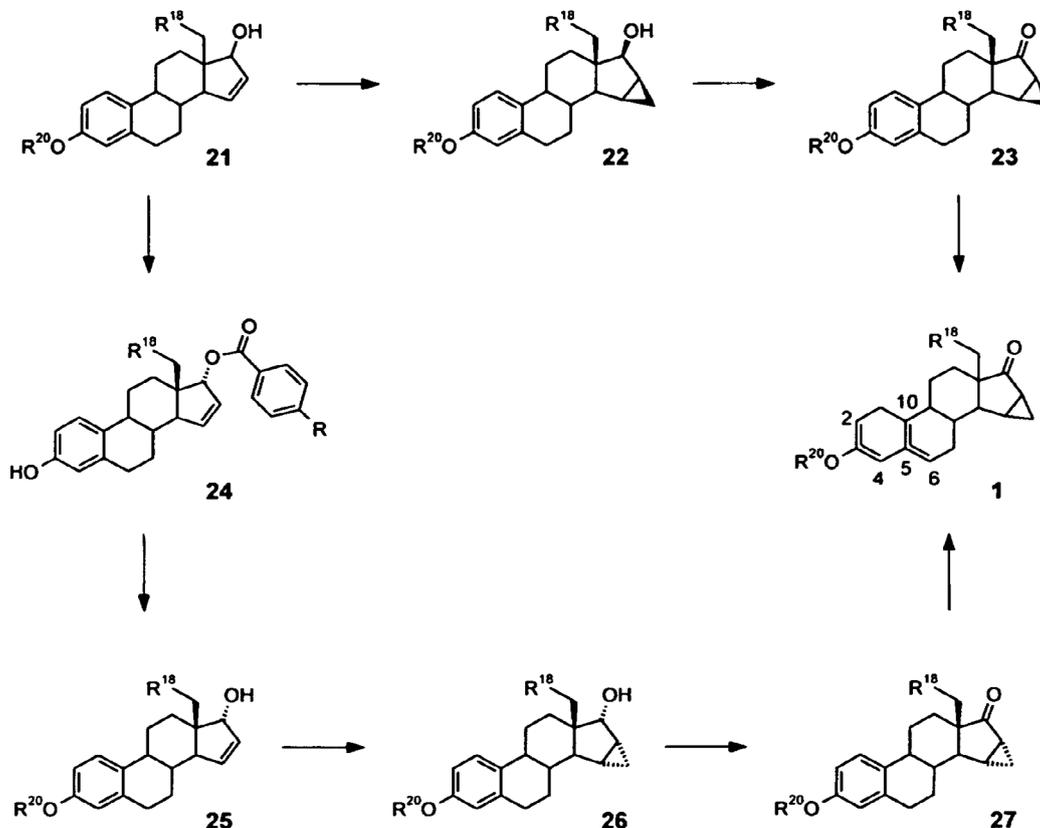


Esquema 1 (continuación)



5 El compuesto 1 en el Esquema 2 porta 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 de la invención, sin limitar ésta a los ejemplos indicados:

Ejemplo 1: (17-espirolactonización con manganesa)

γ -lactona de ácido 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilen-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico

La disolución de 865 mg del compuesto A, preparado según el Ejemplo 1a, en 61 ml de diclorometano se mezcló con 5,87 g de manganesa y se agitó durante aprox. 16 horas a 23°C. Se filtró sobre Celite y, después de la concentración y cromatografía, se aislaron 834 mg del compuesto del título en forma de un sólido cristalino.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,6-0,71 (2H), 0,88 (3H), 0,92-1,12 (3H), 1,29-1,99 (13H), 2,12-2,52 (4H), 6,09 (1H), 6,17 (1H), 7,51 (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)

Una disolución de 16,8 g de yoduro de sulfoxonio en 373 ml de dimetilsulfóxido se mezcló en porciones a 23°C con 3,33 g de una suspensión al 55% de hidruro de sodio en aceite blanco. La mezcla se continuó agitando todavía durante 2 horas, se combinó con 10,6 g del compuesto preparado según el Ejemplo 1b y se dejó reaccionar durante otras 2,5 horas. La mezcla se vertió en agua, se extrajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y extracción del disolvente se purificó y separó mediante cromatografía. Se aislaron 1,51 g del compuesto del título A, así como 1,01 g del compuesto del título B.

Ejemplo 1b: (Formación de dieno a partir de dienoléter)

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

La disolución de 10,4 g del compuesto preparado según el Ejemplo 1c en 125 ml de dimetilformamida se mezcló a 3°C con 1,03 g de acetato de sodio, 10 ml de agua y, en porciones, con un total de 4,23 g de dibromohidantoína. Después de 30 minutos, la mezcla se combinó con 3,91 g de bromuro de litio, 3,42 g de carbonato de litio y se calentó durante 3 horas a una temperatura del baño de 100°C. La mezcla se vertió en agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de la filtración y extracción del disolvente se purificó mediante cromatografía. Se aislaron 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

La disolución de 75 g del compuesto preparado según el Ejemplo 1d en 1,5 l de tetrahidrofurano se mezcló con 100 ml de piridina, 5 g de paladio sobre sulfato de bario y se hidrogenó a una atmósfera de hidrógeno. Se filtró sobre Celite y, después de la concentración, se aislaron 75,7 g del compuesto del título que se hicieron reaccionar ulteriormente sin purificación.

Ejemplo 1d: (Adición de hidroxipropina)

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

La disolución de 83 ml de 2-propin-1-ol en 1 l de tetrahidrofurano se mezcló a -78°C con 1 l de una disolución 2,5 molar de butil-litio en hexano. Al cabo de 30 minutos, la disolución 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 dejó calentar hasta 23°C y se agitó todavía durante 3 horas. La mezcla se vertió en disolución saturada de cloruro de amonio enfriada con hielo, se extrajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y extracción del disolvente se purificó mediante cristalización. Se aislaron 90,3 g del compuesto del título.

Ejemplo 2:

γ -lactona de ácido 6 α ;7 α ;15 β ;16 β -bismetilen-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico

En analogía al Ejemplo 1, se hicieron reaccionar 114 mg del compuesto B preparado según el Ejemplo 1a y, después del tratamiento y la purificación, se aislaron 68 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,58 (1H), 0,77-1,04 (5H), 0,85 (3H), 1,25 (1H), 1,39 (1H), 1,49 (1H), 1,54-1,91 (7H), 1,99-2,18 (4H), 2,26 (1H), 2,49 (1H), 1,99 (2H), 7,48 (1H) ppm.

Ejemplo 3

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carboxílico

En analogía al Ejemplo 1, se hicieron reaccionar 5 g del compuesto preparado según el Ejemplo 1a y, después del tratamiento y la purificación, se aislaron 4,12 g del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,63 (1H), 0,88 (3H), 0,94 (1H), 1,05-1,34 (3H), 1,45-1,93 (7H), 2,16-2,60 (6H), 5,81 (1H), 6,05 (1H), 6,29 (1H), 6,45 (1H), 7,45 (1H) ppm.

Ejemplo 4 (Adición 1,6)

γ -lactona de ácido 7 α ,18-bismetil-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (A) y γ -lactona de ácido 7 β ,18-bismetil-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (B)

A la suspensión, enfriada hasta -30°C, de 87 mg de cloruro de cobre(I) en 15 ml de tetrahidrofurano se añadieron gota a gota 3,6 ml de una disolución 3 molar de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano, y la disolución se agitó todavía durante 10 minutos. La disolución se enfrió hasta -25°C y se añadió gota a gota a 1,5 g del compuesto preparado según el Ejemplo 3 en 70 ml de tetrahidrofurano. Después de 1 minuto se vertió sobre ácido clorhídrico 1N, se extrajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y extracción del disolvente se purificó mediante cromatografía. Se aislaron 20,8 mg del compuesto del título A, así como 109 mg del compuesto del título B.

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,55 (1H), 0,86 (3H), 0,91 (3H), 0,83-0,94 (1H), 1,04 (1H), 1,14-1,28 (2H), 1,41-1,75 (5H), 1,78-1,95 (3H), 2,03-2,15 (2H), 2,19-2,45 (5H), 2,57 (1H), 5,87 (1H), 6,04 (1H), 7,47 (1H) ppm.

¹H-RMN (CDCl₃) de B: δ = 0,62 (1H), 0,86 (3H), 0,90-1,12 (3H), 1,24 (3H), 1,28 (1H), 1,41 (1H), 1,45-1,88 (8H), 2,01-2,30 (5H), 2,37 (1H), 2,49 (1H), 5,83 (1H), 6,02 (1H), 7,44 (1H) ppm.

Ejemplo 5:

- 5 γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-etil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (A) y γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-etil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (B)

- 10 En analogía al Ejemplo 4 se hicieron reaccionar 200 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 3 utilizando cloruro de etil-magnesio y, después del tratamiento y la purificación, se aislaron 59 mg del compuesto del título A junto a una mezcla todavía impurificada que contenía porciones del compuesto del título B.

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,63 (1H), 0,86 (3H), 0,96 (3H), 0,89-1,10 (3H), 1,30 (1H), 1,34-1,89 (11H), 2,01-2,42 (6H), 2,62 (1H), 5,85 (1H), 6,02 (1H), 7,43 (1H) ppm.

- 15 Ejemplo 6:

γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-vinil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (A) y γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-vinil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (B)

- 20 En analogía al Ejemplo 4 se hicieron reaccionar 200 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 3 utilizando cloruro de vinil-magnesio y, después del tratamiento y la purificación, se aislaron 41 mg del compuesto del título A junto a una mezcla todavía impurificada que contenía porciones del compuesto del título B.

- 25 ¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,61 (1H), 0,90 (3H), 0,94 (1H), 1,10 (1H), 1,24 (1H), 1,33 (1H), 1,46-1,69 (4H), 1,74 (1H), 1,82-2,05 (3H), 2,07-2,38 (4H), 2,48 (1H), 2,56 (1H), 2,70 (1H), 2,87 (1H), 5,22 (1H), 5,27 (1H), 5,92 (2H), 6,07 (1H), 7,49 (1H) ppm.

Ejemplo 7:

γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-ciclopropil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (A) y γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-ciclopropil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (B)

- 30 En analogía al Ejemplo 4 se hicieron reaccionar 200 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 3 utilizando cloruro de ciclopropil-magnesio y, después del tratamiento y la purificación, se aislaron 49,2 mg del compuesto del título A junto a una mezcla todavía impurificada que contenía porciones del compuesto del título B.

- 35 ¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,09 (1H), 0,38 (1H), 0,49-0,68 (4H), 0,87 (3H), 0,93 (1H), 1,08 (1H), 1,23 (1H), 1,42-1,63 (6H), 1,71 (1H), 1,83 (1H), 1,88 (1H), 1,99 (1H), 2,13 (1H), 2,24-2,32 (2H), 2,37 (1H), 2,40-2,49 (2H), 2,53 (1H), 5,91 (1H), 6,05 (1H), 7,50 (1H) ppm.

Ejemplo 8: (Cloración en 4)

- 40 γ-lactona de ácido 6β,7β;15β,16β-bismetilen-4-cloro-17β-hidroxi-18-metil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico

- 45 La disolución de 50 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 1 en 0,5 ml de piridina se mezcló a 3°C con 19 μl de cloruro de sulfuro y se agitó todavía durante 1,5 horas a 3°C. La disolución se vertió en disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y extracción del disolvente se purificó mediante cromatografía. Se aislaron 38 mg del compuesto del título.

- 50 ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,67 (1H), 0,88 (3H), 0,95-1,21 (3H), 1,35 (1H), 1,46-1,80 (10H), 1,88 (1H), 2,05 (1H), 2,14-2,51 (4H), 2,73 (1H), 6,10 (1H), 7,52 (1H) ppm.

Ejemplo 9:

γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico

- 55 En analogía al Ejemplo 1, se hicieron reaccionar 200 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 9a y, después del tratamiento y purificación, se aislaron 186 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,55 (1H), 0,86 (3H), 0,85-0,99 (2H), 1,06 (1H), 1,17-1,33 (2H), 1,40-1,89 (8H), 2,02-2,46 (7H), 2,57 (1H), 5,86 (1H), 6,03 (1H), 7,45 (1H) ppm.

Ejemplo 9a: (Formación de enona a partir de dienoléter con ácido oxálico)

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

5 La suspensión de 5,0 g del compuesto preparado según el Ejemplo 1c en 30 ml de acetona y 30 ml de agua se mezcló con 50 ml de una disolución acuosa saturada de ácido oxálico, se añadieron 30 ml de metanol y 50 ml de tetrahidrofurano y la suspensión se agitó durante 5 horas a 23°C. La suspensión se vertió en disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y extracción del disolvente se purificó mediante cromatografía. Se aislaron 4,26 g del compuesto del título.

Ejemplo 10: (Introducción de 6-hidroximetilo)

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6 β -hidroximetilen-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico

15 La disolución de 382 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 10a en una mezcla a base de 3,5 ml de tolueno y 7,8 ml de etanol se mezcló con 370 μ l de una disolución acuosa al 37% de formaldehído y se agitó durante 6 horas a 23°C. La disolución se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía. Se aislaron 119 mg del compuesto del título.

20 ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,61 (1H), 0,90 (3H), 0,86-1,18 (3H), 1,29 (1H), 1,45-1,97 (10H), 2,06 (1H), 2,18 (1H), 2,22-2,37 (3H), 2,47 (1H), 2,77 (1H), 3,80 (2H), 5,99 (1H), 6,08 (1H), 7,49 (1H) ppm.

Ejemplo 10a: (Formación de dienamina)

25 γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-pirrolidinil-19-nor-17 α -pregna-3,5,20(Z)-trien-21-carboxílico

30 La disolución de 500 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 9 en 5 ml de metanol se mezcló con 271 μ l de pirrolidina y se calentó a reflujo durante 2 horas. La disolución se enfrió, el precipitado se filtró con succión, se continuó lavando con un poco de metanol frío y se obtuvieron 390 mg del compuesto del título que se hicieron reaccionar ulteriormente sin purificación adicional.

Ejemplo 11: (6-espirociclopranación)

35 γ -lactona de ácido 6,6-(1,2-etanodil)-17 β -hidroxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico

40 100 mg de yoduro de trimetilsulfoxonio se disolvieron en 2,0 ml de dimetilsulfóxido, la mezcla se combinó con 18 mg de una dispersión de hidruro de sodio al 60% y se agitó durante 2 horas a 23°C. A continuación, la disolución de 58 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 11a se añadió gota a gota en 1,0 ml de dimetilsulfóxido y se continuó agitando durante otras 2,5 horas a 23°C. La mezcla se vertió en agua, se extrajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y extracción del disolvente se purificó mediante cromatografía. Se aislaron 25,4 mg del compuesto del título.

45 ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,44 (1H), 0,53 (1H), 0,62 (1H), 0,80 (1H), 0,88 (3H), 0,90-1,03 (2H), 1,10 (1H), 1,17-1,89 (11H), 1,92-2,30 (5H), 2,42 (1H), 5,72 (1H), 6,04 (1H), 7,45 (1H) ppm.

Ejemplo 11a: (Formación de 6-tosiloximetilo)

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-6 β -(p-tolilsulfoniloximetil)-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico

50 La disolución de 150 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 10 en 7 ml de diclorometano se mezcló con 0,65 ml de trimetilamina, 175 mg de cloruro de ácido p-toluenosulfónico y se agitó durante 6 horas a 23°C. La disolución se vertió en disolución saturada de carbonato de sodio, se extrajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y extracción del disolvente se purificó mediante cromatografía. Se aislaron 134 mg del compuesto del título.

Ejemplo 12:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico

En analogía al Ejemplo 1 se hicieron reaccionar 750 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 12a y, después del tratamiento y purificación, se aislaron 484 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,76-0,89$ (3H), 1,03 (1H), 1,14 (1H), 1,21-1,33 (2H), 1,37 (3H), 1,39 (1H), 1,45-1,62 (2H), 1,69 (1H), 1,75-1,91 (2H), 2,11-2,49 (6H), 2,58 (1H), 5,89 (1H), 6,06 (1H), 7,40 (1H) ppm.

5

Ejemplo 12a:

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

La disolución de 300 mg de los compuestos preparados según el Ejemplo 12b en 15 ml de acetona se mezcló con 0,83 ml de un ácido clorhídrico 4 N y se agitó durante 1 hora a 23°C. La disolución se vertió en disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y extracción del disolvente se purificó mediante cromatografía. Se aislaron 135 mg del compuesto del título.

15

Ejemplo 12b:

17 α (Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-15 α ,16 α -metilen-17 β -hidroxiestra-5-en-3-on-3-etilencetal y 17 α (Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-15 α ,16 α -metilen-17 β -hidroxiestra-5(10)-en-3-on-3-etilencetal

En analogía al Ejemplo 1c se hicieron reaccionar 300 mg de los compuestos preparados según el Ejemplo 12c y, después del tratamiento, se aislaron 300 mg de los compuestos del título que se hicieron reaccionar ulteriormente sin purificación.

Ejemplo 12c:

17 α (Z)-(3'-hidroxipropin-1'-il)-15 α ,16 α -metilen-17 β -hidroxiestra-5-en-3-on-3-etilencetal y 17 α (Z)-(3'-hidroxipropin-1'-il)-15 α ,16 α -metilen-17 β -hidroxiestra-5(10)-en-3-on-3-etilencetal

En analogía al Ejemplo 1d se hicieron reaccionar 278 mg de los compuestos preparados según el Ejemplo 12d y, después del tratamiento, se aislaron 347 mg de los compuestos del título que se hicieron reaccionar ulteriormente sin purificación.

30

Ejemplo 12d:

15 α ,16 α -metilen-estra-5-en-3,17-dion-3-etilencetal y 15 α ,16 α -metilen-estra-5(10)-en-3,17-dion-3-etilencetal

La disolución de 1,06 g de los compuestos preparados según el Ejemplo 12e en 32 ml de diclorometano se mezcló con una punta de espátula de tamiz molecular 4 Å, 700 mg de N-metilmorfolino-N-óxido, 90 mg de per-rutenato de tetrabutilamonio y se agitó a 23°C durante aprox. 16 horas. La mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía. Se aislaron 878 mg de los compuestos del título.

Ejemplo 12e: (Transformación de 3-enoléter en etilencetal)

15 α ,16 α -metilen-17 α -hidroxiestra-5-en-3-on-3-etilencetal y 15 α ,16 α -metilen-17 α -hidroxiestra-5(10)-en-3-on-3-etilencetal

La disolución de 500 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 12f en 10 ml de tetrahidrofurano se mezcló con 10 ml de etilenglicol, 4,4 mg de ácido p-toluenosulfónico hidrato y se agitó a 23°C durante 2 horas. La disolución se vertió en disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y extracción del disolvente se purificó mediante cromatografía. Se aislaron 359 mg del compuesto del título.

50

Ejemplo 12f: (Reducción de Birch)

3-metoxi-15 α ,16 α -metilen-17 α -hidroxiestra-2,5(10)-dieno

597 ml de amoníaco se mezclaron a -75°C con 9,91 g de litio y, en el espacio de 1 hora, se añadió gota a gota a la disolución de 24,6 g del compuesto preparado según el Ejemplo 12 g en 1,2 l de tetrahidrofurano. La mezcla se combinó con 720 ml de etanol, se dejó calentar durante 1 hora hasta -50°C y se agitó durante otras 2 horas. A continuación, se mezcló con 600 ml de agua, se dejó calentar hasta 23°C, se extrajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la extracción del disolvente, se aislaron 27,1 g del compuesto del título

55

que se hicieron reaccionar ulteriormente sin purificación.

Ejemplo 12g:

3-metoxi-15 α ,16 α -metilen-17 α -hidroxiestra-1,3,5(10)-trieno

5

Una suspensión a base de 1,5 g de acetato de cobre(II) en 900 ml de dietiléter se mezcló con 86,6 g de polvo de zinc y se calentó a reflujo durante 10 minutos. A continuación, se mezcló con 11,7 ml de diyodometano y se calentó a reflujo durante otros 30 minutos. La disolución de 37,6 g del compuesto preparado según el Ejemplo 12h se añadió a 100 ml de tetrahidrofurano, así como, repartido a lo largo de en total 40 horas, se añadieron en total otros 35 ml de diyodometano. La mezcla enfriada se filtró sobre Celite, el filtrado se lavó con disolución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de la filtración y la extracción del disolvente se purificó mediante recristalización. Se aislaron 24,6 g del compuesto del título.

10

Ejemplo 12h: (Saponificación con benzoato)

3-metoxi-17 α -hidroxiestra-1,3,5(10),15-tetraeno

15

La disolución de 96,3 g del compuesto preparado según el Ejemplo 12i en 1,1 l de metanol se mezcló con 75,5 g de carbonato de potasio y se agitó a 50°C durante 2 horas. La disolución se concentró, se mezcló con agua, se extrajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y extracción del disolvente se purificó mediante recristalización. Se aislaron 46 g del compuesto del título.

20

Ejemplo 12i: (Mitsunobu)

Éster 3-metoxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ilico del ácido 4-nitro-benzoico

25

La disolución de 43,9 g de 3-metoxi-17 β -hidroxiestra-1,3,5(10),15-tetraeno en 1,6 l de tetrahidrofurano se mezcló con 121 g de trifenilfosfina, 27,1 g de ácido 4-nitrobenzoico, 30,9 ml de éster diisopropílico del ácido azodicarboxílico y se agitó a 23°C durante 2 horas. La disolución se mezcló con disolución saturada de cloruro de sodio, se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y extracción del disolvente se recogió en 1,2 l de acetona, se mezcló bajo enfriamiento con 80 ml de una disolución de peróxido de hidrógeno al 30% y después de 20 minutos se vertió, bajo enfriamiento, en 600 ml de una disolución semiconcentrada de tiosulfato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavaron con disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y extracción del disolvente se purificó mediante recristalización. Se aislaron 52,5 g del compuesto del título.

30

35

Ejemplo 13:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carboxílico

40

En analogía al Ejemplo 1b, se hicieron reaccionar 1,75 g del compuesto preparado según el Ejemplo 13a, y después del tratamiento y purificación, se aislaron 1,52 g del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,82 (1H), 0,92-1,09 (3H), 1,16 (1H), 1,26-1,42 (2H), 1,35 (3H), 1,43-1,63 (2H), 1,72 (1H), 1,89 (1H), 2,19-2,59 (5H), 5,80 (1H), 6,03 (1H), 6,26 (1H), 6,40 (1H), 7,36 (1H) ppm.

45

Ejemplo 13a: (Formación de dienol-éter)

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-3-metoxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-3,5,20(Z)-trien-21-carboxílico

50

La disolución de 1,84 g del compuesto preparado según el Ejemplo 12 en 20 ml de 2,2-dimetoxipropano se mezcló con 205 mg de p-toluenosulfonato de piridinio y se calentó a reflujo durante 4 horas. La disolución se vertió en disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se extrajeron con disolución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y extracción del disolvente se purificó mediante recristalización. Se aislaron 1,75 g del compuesto del título.

55

Ejemplo 14:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 α -metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (A) y γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (B)

En analogía al Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 250 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 13 y, después

del tratamiento y purificación, se aislaron 97 mg del compuesto del título A junto a una mezcla, todavía impurificada, que contenía porciones del compuesto del título B.

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,74 (1H), 0,85 (3H), 0,88-1,36 (6H), 1,33 (3H), 1,41-1,59 (2H), 1,75-1,92 (3H), 2,05 (1H), 2,19-2,45 (5H), 2,56 (1H), 5,85 (1H), 6,02 (1H), 7,39 (1H) ppm.

5 Ejemplo 15:
γ-lactona (B) de ácido 17β-hidroxi-7α-etil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (A) y γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-etil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico

10 En analogía al Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 250 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 13 utilizando cloruro de etil-magnesio y, después del tratamiento y purificación, se aislaron 105 mg del compuesto del título A junto a una mezcla, todavía impurificada, que contenía porciones del compuesto del título B.

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,78 (1H), 0,93-1,61 (10H), 0,97 (3H), 1,38 (3H), 1,79-2,04 (4H), 2,11 (1H), 2,24-2,49 (4H), 2,66 (1H), 5,91 (1H), 6,06 (1H), 7,43 (1H) ppm.

15 Ejemplo 16:
γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-vinil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (A) y γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-vinil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (B)

20 En analogía al Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 250 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 13 utilizando cloruro de vinil-magnesio y, después del tratamiento y purificación, se aislaron 37 mg del compuesto del título A, así como 6 mg del compuesto del título B.

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,66 (1H), 0,86 (1H), 0,93 (1H), 1,02 (1H), 1,09-1,34

25 (3H), 1,33 (3H), 1,45-1,57 (2H), 1,75-1,88 (2H), 1,91 (1H), 2,12 (1H), 2,22-2,33 (2H), 2,42 (1H), 2,51 (1H), 2,61 (1H), 2,81 (1H), 5,13 (1H), 5,21 (1H), 5,71 (1H), 5,88 (1H), 6,00 (1H), 7,36 (1H) ppm.

¹H-RMN (CDCl₃) de B: δ = 0,66 (1H), 0,76-0,88 (2H), 0,90-1,03 (2H), 1,17-1,36 (2H), 1,31 (3H), 1,48 (1H), 1,57-1,86 (4H), 2,03-2,44 (7H), 4,98 (1H), 5,10 (1H), 5,84 (1H), 5,88 (1H), 6,01 (1H), 7,35 (1H) ppm.

30 Ejemplo 17:
γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-ciclopropil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (A) y γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-ciclopropil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (B)

35 En analogía al Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 250 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 13 utilizando cloruro de ciclopropil-magnesio y, después del tratamiento y purificación, se aislaron 57 mg del compuesto del título A, así como 3 mg del compuesto del título B.

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = -0,03 (1H), 0,43-0,57 (4H), 0,78 (1H), 0,99 (1H), 1,13-1,40 (7H), 1,34 (3H), 1,50 (1H), 1,80-1,96 (3H), 2,12 (1H), 2,21-2,34 (2H), 2,36-2,51 (2H), 2,56 (1H), 5,90 (1H), 6,02 (1H), 7,42 (1H) ppm.

40 ¹H-RMN (CDCl₃) de B: δ = 0,06 (1H), 0,44 (1H), 0,49-1,00 (5H), 1,13-1,48 (7H), 1,35 (3H), 1,65-1,98 (4H), 2,09-2,45 (5H), 2,61 (1H), 5,81 (1H), 6,02 (1H), 7,37 (1H) ppm.

Ejemplo 18:
γ-lactona de ácido 4-cloro-17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico

45 En analogía al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 80 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 12 y, después del tratamiento y la purificación, se aislaron 28 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,72-0,91 (3H), 0,99 (1H), 1,11 (1H), 1,17-1,40 (3H), 1,33 (3H), 1,48 (1H), 1,52-1,79 (3H), 1,83 (1H), 2,01-2,47 (5H), 2,63 (1H), 3,41 (1H), 6,02 (1H), 7,35 (1H) ppm.

50 Ejemplo 19:
γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico

En analogía al Ejemplo 1, se hicieron reaccionar 2,9 g del compuesto preparado según el Ejemplo 19a y, después del tratamiento y la purificación, se aislaron 1,73 g del compuesto del título.

55 ¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,54 (1H), 0,88 (1H), 1,04-1,68 (9H), 1,12 (3H), 1,79 (1H), 1,90 (1H), 2,05-2,46 (6H), 2,56 (1H), 5,86 (1H), 6,02 (1H), 7,43 (1H) ppm.

Ejemplo 19a:
17α(Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-15β,16β-metilen-17β-hidroxiestra-4-en-3-ona

En analogía al Ejemplo 9a, se hicieron reaccionar 14,2 g del compuesto preparado según el Ejemplo 19b y, después del tratamiento y la purificación, se aislaron 11,9 g del compuesto del título.

Ejemplo 19b:

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

En analogía al Ejemplo 1c, se hicieron reaccionar 23,8 g del compuesto preparado según el Ejemplo 19c y, después del tratamiento y la purificación, se aislaron 23,7 g del compuesto del título.

Ejemplo 19c:

10 17 α (Z)-(3'-hidroxipropin-1'-il)-3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-17 β -hidroxiestra-3,5-dieno

En analogía al Ejemplo 1d, se hicieron reaccionar 38 g de 3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-estra-3,5-dien-17-ona y, después del tratamiento y la purificación, se aislaron 39,2 g del compuesto del título.

15

Ejemplo 20:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carboxílico

En analogía al Ejemplo 1b, se hicieron reaccionar 6,9 g del compuesto preparado según el Ejemplo 20a y, después del tratamiento y la purificación, se aislaron 3,2 g del compuesto del título.

20

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,66 (1H), 1,11-1,75 (8H), 1,19 (3H), 1,83 (1H), 2,10 (1H), 2,23-2,48 (4H), 2,59 (1H), 5,86 (1H), 6,09 (1H), 6,33 (1H), 6,48 (1H), 7,47 (1H) ppm.

Ejemplo 20a:

25 γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-3,5,20(Z)-trien-21-carboxílico

En analogía al Ejemplo 13a, se hicieron reaccionar 6,5 g del compuesto preparado según el Ejemplo 19 y, después del tratamiento y la purificación, se aislaron 6,9 g del compuesto del título, el cual se hizo reaccionar sin purificación ulterior.

30

Ejemplo 21:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6 β -hidroximetilen-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico

En analogía al Ejemplo 10, se hicieron reaccionar 727 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 21a y, después del tratamiento y la purificación, se aislaron 266 mg del compuesto del título.

35

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,60 (1H), 0,93 (1H), 1,09-1,95 (12H), 1,16 (3H), 2,13-2,53 (5H), 2,77 (1H), 3,80 (2H), 5,99 (1H), 6,07 (1H), 7,47 (1H) ppm.

Ejemplo 21a:

40 γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-3-pirrolidinil-19-nor-17 α -pregna-3,5,20(Z)-trien-21-carboxílico

En analogía al Ejemplo 10a, se hicieron reaccionar 783 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 19 y, después del tratamiento y la purificación, se aislaron 734 mg del compuesto del título.

45

Ejemplo 22:

γ -lactona de ácido 6,6-(1,2-etanodiil)-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico

En analogía al Ejemplo 11, se hicieron reaccionar 136 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 22a y, después del tratamiento y la purificación, se aislaron 40 mg del compuesto del título.

50

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,44 (1H), 0,52 (1H), 0,61 (1H), 0,80 (1H), 0,98 (1H), 1,11-1,52 (9H), 1,14 (3H), 1,71-1,93 (4H), 2,15-2,28 (3H), 2,41 (1H), 5,71 (1H), 6,02 (1H), 7,43 (1H) ppm.

Ejemplo 22a:

55 γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-6 β -(p-tolilsulfoniloximetil)-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico

En analogía al Ejemplo 11a, se hicieron reaccionar 730 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 21 y,

después del tratamiento y la purificación, se aislaron 143 mg del compuesto del título.

Ejemplo 23:

5 γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 α -metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (A) y γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (B)

En analogía al Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 250 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 20 y, después del tratamiento y la purificación, se aislaron 76 mg del compuesto del título A junto a una mezcla, todavía impurificada, que contenía porciones del compuesto del título B.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,55 (1H), 0,91 (3H), 1,02-1,58 (8H), 1,13 (3H), 1,73-1,87 (2H), 1,97 (1H), 2,06 (1H), 2,20-2,45 (5H), 2,57 (1H), 5,87 (1H), 6,03 (1H), 7,45 (1H) ppm.

Ejemplo 24:

15 γ -lactona de ácido 7 α -etil-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (A) y γ -lactona de ácido 7 β -etil-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (B)

En analogía al Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 250 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 20 utilizando cloruro de etil-magnesio y, después del tratamiento y purificación, se aislaron 57 mg del compuesto del título A, así como 23 mg del compuesto del título B.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,56 (1H), 0,95 (3H), 1,02-1,55 (10H), 1,12 (3H), 1,76-1,86 (2H), 1,93 (1H), 2,02-2,10 (2H), 2,20-2,44 (4H), 2,62 (1H), 5,87 (1H), 6,02 (1H), 7,44 (1H) ppm.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de B: δ = 0,63 (1H), 0,96 (3H), 1,00 (1H), 1,06-1,68 (11H), 1,14 (3H), 1,84 (1H), 1,99-2,30 (5H), 2,37 (1H), 2,60 (1H), 5,84 (1H), 6,01 (1H), 7,41 (1H) ppm.

25 Ejemplo 25:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-7 α -vinil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (A) y γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-7 β -vinil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (B)

30 En analogía al Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 250 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 20 utilizando cloruro de vinil-magnesio y, después del tratamiento y la purificación, se aislaron 29 mg del compuesto del título A junto a una mezcla, todavía impurificada, que contenía porciones del compuesto del título B.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,56 (1H), 1,07 (1H), 1,12 (3H), 1,18-1,31 (4H), 1,39 (1H), 1,49-1,60 (2H), 1,79-1,87 (2H), 1,92 (1H), 2,12 (1H), 2,21-2,33 (2H), 2,43 (1H), 2,51 (1H), 2,66 (1H), 2,83 (1H), 5,17 (1H), 5,22 (1H), 5,85 (1H), 5,87 (1H), 6,01 (1H), 7,43 (1H) ppm.

35 Ejemplo 26:
 γ -lactona de ácido 7 α -ciclopropil-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (A) y γ -lactona de ácido 7 β -ciclopropil-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (B)

40 En analogía al Ejemplo 4, se hicieron reaccionar 250 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 20 y, después del tratamiento y purificación, se aislaron 91 mg del compuesto del título A, así como 25 mg del compuesto del título B.

45 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,07 (1H), 0,39 (1H), 0,47-0,68 (4H), 1,12 (4H), 1,21-1,32 (3H), 1,35-1,61 (5H), 1,83-1,92 (2H), 2,11 (1H), 2,20-2,33 (3H), 2,39-2,49 (2H), 2,53 (1H), 5,90 (1H), 6,03 (1H), 7,48 (1H) ppm.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de B: δ = 0,28 (1H), 0,35 (1H), 0,53-0,67 (3H), 0,78-1,12 (4H), 1,14 (3H), 1,21-1,51 (5H), 1,59-1,67 (2H), 1,83 (1H), 1,99-2,30 (5H), 2,39 (1H), 2,57 (1H), 5,82 (1H), 6,02 (1H), 7,43 (1H) ppm.

Ejemplo 27:

50 γ -lactona de ácido 4-cloro-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico

En analogía al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 19 y, después del tratamiento y la purificación, se aislaron 70 mg del compuesto del título.

55 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,61 (1H), 1,01 (1H), 1,11-1,73 (9H), 1,17 (3H), 1,83 (1H), 1,94 (1H), 2,17-2,50 (5H), 2,69 (1H), 3,48 (1H), 6,07 (1H), 7,48 (1H) ppm

Ejemplo 28:

γ -lactona de ácido 6,6-(1,2-etanodiil)-17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico

En analogía al Ejemplo 11, se hicieron reaccionar 115 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 28a y, después del tratamiento y la purificación, se aislaron 25 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,44 (1H), 0,60 (1H), 0,69-1,11 (6H), 1,20-1,53 (6H), 1,35 (3H), 1,65-1,97 (4H), 2,15-2,31 (3H), 2,41 (1H), 5,70 (1H), 6,02 (1H), 7,36 (1H) ppm.

5 Ejemplo 28a:

γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-15α,16α-metilen-6β-(p-tolilsulfoniloximetil)-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico

10 En analogía al Ejemplo 11a, se hicieron reaccionar 890 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 28b y, después del tratamiento y la purificación, se aislaron 115 mg del compuesto del título.

Ejemplo 28b:

γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6-hidroximetilen-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico

15 En analogía al Ejemplo 10, se hicieron reaccionar 895 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 28c y, después del tratamiento y la purificación, se aislaron 1,1 g del compuesto del título en forma de producto bruto, el cual se hizo reaccionar ulteriormente sin purificación.

Ejemplo 28c:

20 γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-15α,16α-metilen-3-pirrolidinil-19-nor-17α-pregna-3,5,20(Z)-trien-21-carboxílico

En analogía al Ejemplo 10a, se hicieron reaccionar 858 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 12 y, después del tratamiento y la purificación, se aislaron 895 mg del compuesto del título.

25 Ejemplo 29:

γ-lactona de ácido 6β,7β;15β,16β-bismetilen-17β-hidroxi-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (A) y γ-lactona de ácido 6α,7α;15β,16β-bismetilen-17β-hidroxi-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico (B)

30 En analogía al Ejemplo 1a, se hizo reaccionar 1,0 g del compuesto preparado según el Ejemplo 20 y, después del tratamiento y purificación, se aislaron 143 mg del compuesto del título A, así como 182 mg del compuesto del título B.

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,57-0,63 (2H), 0,98 (1H), 1,04-1,17 (2H), 1,09 (3H), 1,26-1,35 (3H), 1,42-1,77 (7H), 1,88 (1H), 2,10-2,21 (2H), 2,27 (1H), 2,42 (1H), 6,04 (1H), 6,12 (1H), 7,44 (1H) ppm.

35 ¹H-RMN (CDCl₃) de B: δ = 0,58 (1H), 0,76-0,86 (2H), 1,00 (1H), 1,04-1,21 (2H), 1,15 (3H), 1,25-1,45 (4H), 1,62-1,69 (2H), 1,76 (1H), 1,87 (1H), 1,98-2,14 (4H), 2,26 (1H), 2,50 (1H), 6,03 (1H), 6,05 (1H), 7,46 (1H) ppm

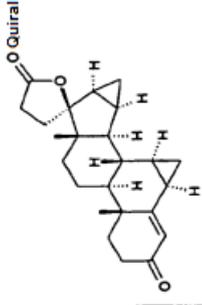
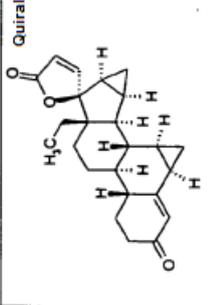
Ejemplo 30

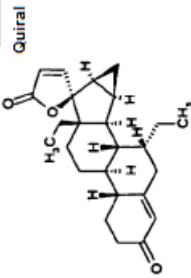
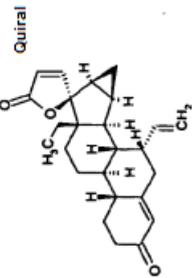
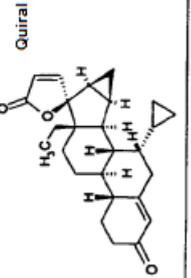
40 Sistemas de depósito inertes e implantables por vía intrauterina a base de un polímero biológicamente degradable o bien de un polímero de silicona sintético, consistente en un núcleo con contenido en principio activo en una correspondiente relación de mezclado de polímero-principio activo, rodeado por una membrana polímera que garantiza la tasa de liberación diaria deseada, se incorporan en la luz del útero de ratas. Los animales hembras son previamente castrados y pre-tratados con estradiol a lo largo de tres días. Los implantes de diferente longitud (5-20 mm) y un diámetro delimitado (1,1 a 2 mm) permanecen entre 4 y 14 días en el útero de las ratas con el fin de

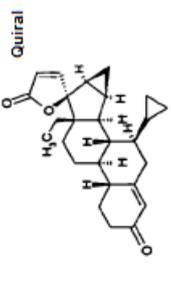
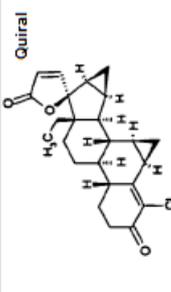
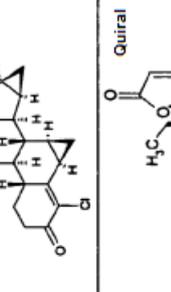
45 investigar la acción gestágena local al igual que sistémica del principio activo liberado con ayuda de diferentes parámetros en diferentes tejidos. Se determinaron los siguientes parámetros: 1) acción local gestágena en el útero con ayuda del peso del útero, determinable histológicamente y expresión de genes marcadores regulados por gestágenos (p. ej. IGFBP-1); 2) acción sistémica gestágena en la mama con ayuda de la expresión de genes marcadores regulados por gestágenos (p. ej. RankL); 3) acción sistémica gestágena en la hipófisis con ayuda del nivel de LH (disminución del nivel de LH incrementado, inducido por estrógeno).

50 Los compuestos de la presente invención muestran una acción gestágena significativa en el útero, que es equiparable con un tratamiento correspondiente con un sistema de depósito que contiene Levonorgestrel tal como lo es MIRENA®.

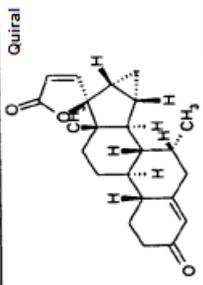
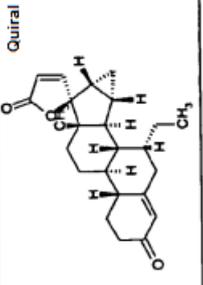
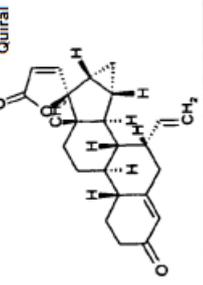
Tabla 1: Valores de unión al receptor

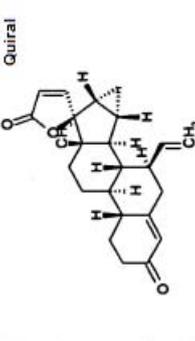
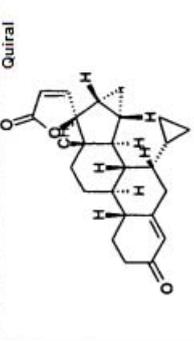
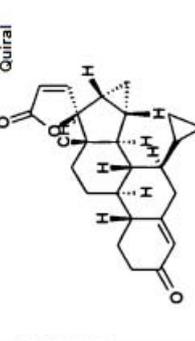
Ej.	Estructura	Unión al receptor					
		Receptor de progesterona (PR)		Receptor de mineralocorticoides (MR)		Receptor de andrógenos	
		CI50 [nM]	Factor de competición	Factor de competición	CI50 [nM]	Factor de competición	KF PR / KF MR
A		43,3	2,7	0,5	630	37	5,40
1		41	0,76	1,6	280	30,6	0,48

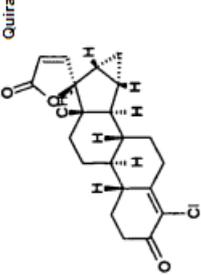
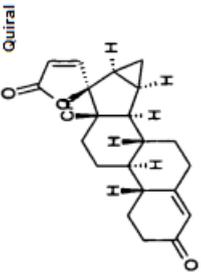
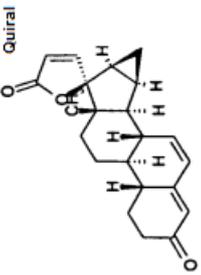
5A		300	12,00	1,0	110	4,1	12,00
6A		120	4,85	1,5	45	1,7	3,23
7A		380	14,22	4,7	170	5,2	3,03

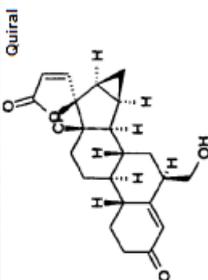
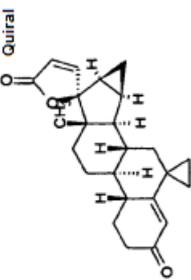
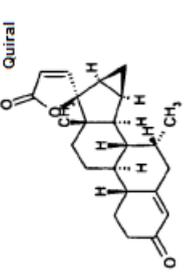
7B		740	31,12	29,0	4300	240,0	1,07
8		78,5	1,65	1,1	0	5,6	1,50
9							

10		167	4000,00	2,7	1000	1000,0	inactivo
12		49	1,50	2,9	200	16,5	0,52
13		190	7,89	1,6	5100	163,2	4,93

14A		49	2.04	1,3	74	2,3	1,57
15A		200	8,36	0,8	60	2,2	10,45
16A		85	3,76	2,0	39	2,6	1,88

16B	 <p>Quiral</p>	280	12,24	2,6	77	5,2
17A	 <p>Quiral</p>					
17B	 <p>Quiral</p>					

18	 <p>Quiral</p>	400	17,24	35,0	140	7,3
19	 <p>Quiral</p>	25	1,70	187,0	52	6,4
20	 <p>Quiral</p>					

21		4800	159,27		1000	1000,0	
22		30	1,04	0,8		2,0	1,30
23A		120	3,79	1,9	81	4,2	1,99

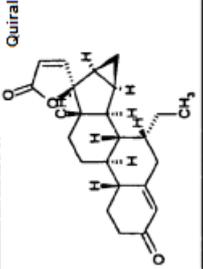
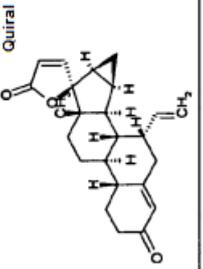
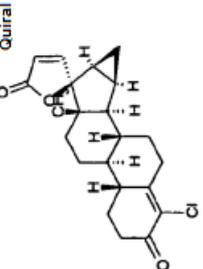
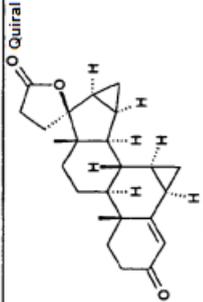
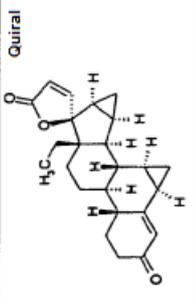
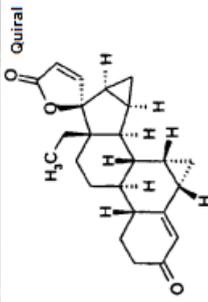
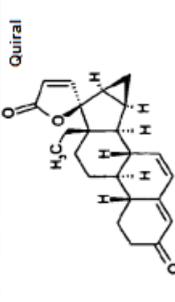
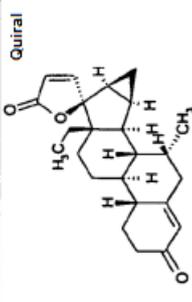
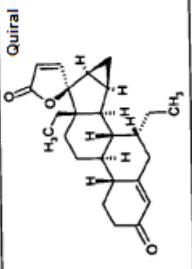
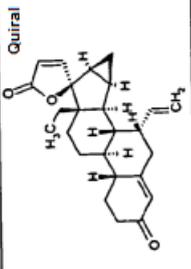
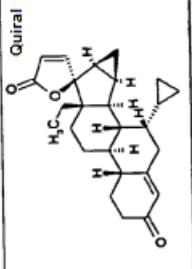
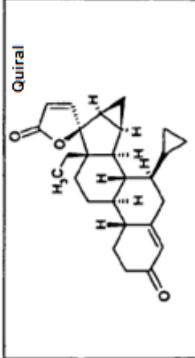
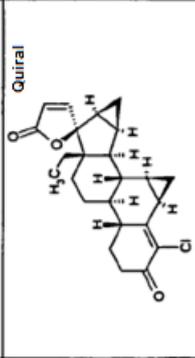
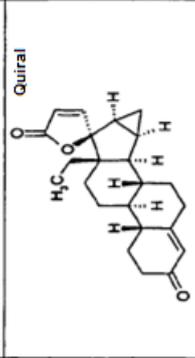
24A		1300	41,55	1,9	160	8,1	21,87
25A		150	6,14	9,4	37	1,4	0,65
27		2900	101,93	47,0	810	36,4	2,17

Tabla 2: Valores para la transactivación *in vitro*

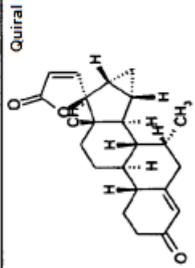
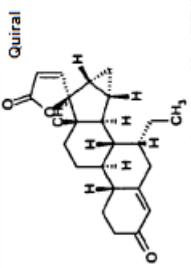
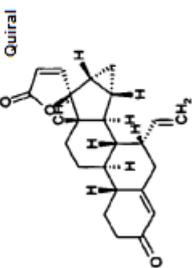
Ej.	Estructura	Transactivación <i>in vitro</i>				Receptor de andrógenos			
		Receptor de progesterona		Receptor de mineralocorticoides		Agonismo actividad [%]	Agonismo [nM]	Antagonismo actividad [%]	Antagonismo [nM]
A		88	72,2	3,3	64,1	112,5	24,26	27	54,58
1		1,5	62,8	10	79,5	100	46,3	1000	5

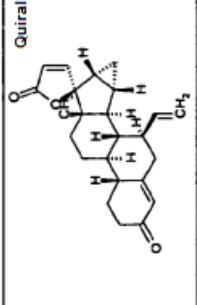
2					230	111,9	130	32,6	1000	5
3		1,4	34,2	22	97,6	120	25,39	1000	5	
4A		39,0	71,1	3	99,9	3	97,55	1000	5	

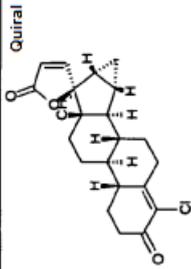
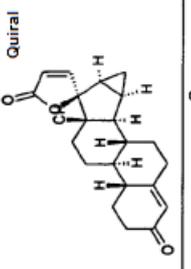
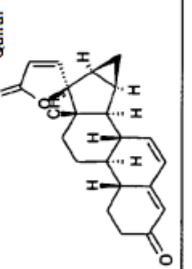
5A		99,0	35,7		8,3	73	1000	5
6A		140,0	35,2	9	0,98	117,61	1000	5
7A		1000,0	5,0	77	33	62,57	1000	5

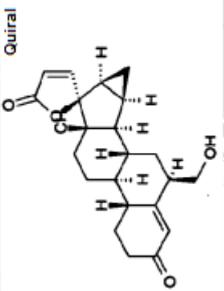
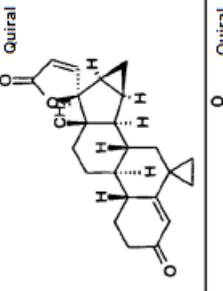
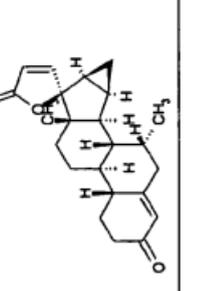
7B		1000,0	9,8	960	31,1	250	32,89	130	22,88
8		1,6	56,0	3	27,8	4,7	96,19	1000	5
9									

10		inactivo	110	92,7	130	17,87	160	15,58
12		0,4	100	71,4	130	14,86	86	61,71
13		150,0	12	37,1	120	14,39	100	47,37

14A		16,0	86,3	3	83,0	13	41,82	1,5	20,98
15A		92,0	39,5	12	112,3	11	49,42	1000	5
16A		140,0	59,3	95	103,1	12	62,56	1000	5

 <p>Quiral</p>	<p>970,0</p>	<p>71,8</p>	<p>89</p>	<p>114,8</p>	<p>23</p>	<p>40,77</p>	<p>11</p>	<p>33,72</p>
<p>16B</p>	<p>17A</p>	<p>17B</p>						

18	 <p>Quiral</p>	810,0	25,7	830	37,3	12	71,47	1000	5
19	 <p>Quiral</p>			62	92,8	5,3	87,5	1000	5
20	 <p>Quiral</p>								

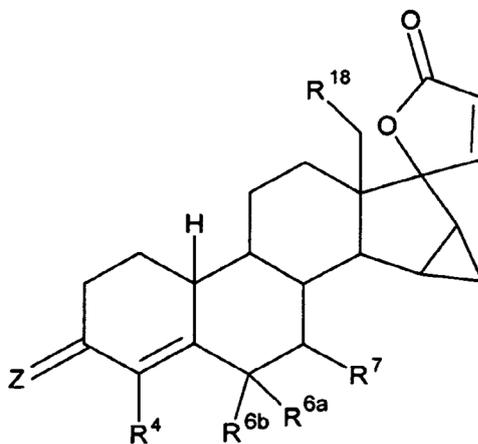
21		780,0	21,0	160	68,0	1000	5	500	15,68
22		1,1	126,3	49	91,2	1,7	98,61	1000	5
23A		21,0	140,4	290	105,3	19	63,59	1000	5

24A		140,0	42,7	160	81,1	52	36,79	11	22,48
25A		560,0	46,5	910	84,1	1,83	73,32	1000	5
27		330,0	49,6	1000	5,0	69,5	66,94	1000	5

REIVINDICACIONES

1.- Derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico con la fórmula química general I,

5



I

en donde

Z se elige del grupo que comprende oxígeno, dos átomos de hidrógeno, NOR' y NNHSO₂R', en donde R' es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo o aralquilo C₇-C₂₀,

10 R⁴ se elige del grupo que comprende hidrógeno, flúor, cloro o bromo,

además:

R^{6a}, R^{6b}, en cada caso independientemente uno de otro, se eligen del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alqueniilo C₂-C₁₀ y alquiniilo C₂-C₁₀, o juntos forman metileno o 1,2-etanodiilo, y

15 R⁷ se elige del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₆, alqueniilo C₂-C₁₀ y alquiniilo C₂-C₁₀,

o:

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

20 R^{6b} se elige del grupo que comprende hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alqueniilo C₂-C₁₀ y alquiniilo C₂-C₁₀ y

R¹⁸ es hidrógeno o alquilo C₁-C₃,

así como sus solvatos, hidratos, estereoisómeros y sales.

2.- Derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico según la reivindicación 1, caracterizado porque Z se selecciona del grupo que comprende oxígeno, NOR' y NNHSO₂R'.

25 3.- Derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico según la reivindicación 1, caracterizado porque Z representa oxígeno.

4.- Derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R⁴ es hidrógeno o cloro.

30

5.- Derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R^{6a}, R^{6b} forman conjuntamente 1,2-etanodiilo, o en cada caso son hidrógeno.

35 6.- Derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque R⁷ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, metilo, etilo y vinilo.

40 7.- Derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico según una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque R^{6a}, R⁷ forman conjuntamente metileno.

8.- Derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico según una de las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque se suprimen R^{6a} y R⁷ bajo formación de un doble enlace entre C⁶ y C⁷.

- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-vinil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-vinil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
- 5 γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
- 10 γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-ciclopropil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-ciclopropil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6-metilen-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
- 15 γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6-metilen-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α-hidroximetilen-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β-hidroximetilen-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
- 20 γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α-hidroximetilen-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β-hidroximetilen-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β-hidroximetilen-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
- 25 γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etanodiil)-17β-hidroxi-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etanodiil)-17β-hidroxi-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α,7α;15α,16α-bismetilen-18-metil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
- 30 γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β,7β;15α,16α-bismetilen-18-metil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α,7α;15β,16β-bismetilen-18-metil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
- 35 γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroximino)-17β-hidroxi-6β,7β;15β,16β-bismetilen-18-metil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carboxílico
- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carboxílico
- 40 γ-lactona de ácido 6β,7β;15β,16β-bismetilen-4-cloro-17β-hidroxi-18-metil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico
- γ-lactona de ácido 4-cloro-17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico
- γ-lactona de ácido 4-cloro-17β-hidroxi-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carboxílico.
- 45 11.- Derivado de γ-lactona de esteroide de ácido15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico según una de las reivindicaciones precedentes para la contracepción oral y para el tratamiento de trastornos pre-, peri- y post-menopáusicos.
- 50 12.- Uso del derivado de γ-lactona de esteroide de ácido15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico según una de las reivindicaciones 1 a 11 para la preparación de un medicamento para la contracepción oral y para el tratamiento de trastornos pre-, peri- y post-menopáusicos.
- 13.- Uso según la reivindicación 12, caracterizado porque el medicamento presenta una acción gestágena, antimineralocorticoide y andrógena de neutra a ligera.
- 55 14.- Medicamento que contiene al menos un derivado de γ-lactona de esteroide de ácido15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico según una de las reivindicaciones 1 a 11, así como al menos un aditivo farmacéuticamente inocuo, adecuado.

- 15.- Medicamento según la reivindicación 14, que contiene, además, al menos un estrógeno.
- 16.- Medicamento según la reivindicación 15, caracterizado porque el estrógeno es etinilestradiol.
- 5 17.- Medicamento según la reivindicación 15, caracterizado porque el estrógeno natural es valerato de estradiol.
- 18.- Medicamento según la reivindicación 15, caracterizado porque el estrógeno es un estrógeno natural.
- 19.- Medicamento según la reivindicación 18, caracterizado porque el estrógeno natural es estradiol.
- 10 20.- Medicamento según la reivindicación 18, caracterizado porque el estrógeno natural es un estrógeno conjugado.
- 21.- Uso del derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico según una de las reivindicaciones 1 - 9 para la preparación de un medicamento para la aplicación intrauterina.
- 15 22.- Uso según la reivindicación 21, para la preparación de un sistema intrauterino (IUS).
- 23.- Medicamento que contiene al menos un derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico según una de las reivindicaciones 1 - 9 así como al menos un soporte farmacéuticamente inocuo, adecuado, caracterizado porque está previsto para la aplicación intrauterina.
- 20 24.- Medicamento según la reivindicación 23, caracterizado porque es un sistema intrauterino.