

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 996**

51 Int. Cl.:

**C07J 53/00** (2006.01)

**C07J 41/00** (2006.01)

**A61K 31/56** (2006.01)

**A61P 5/34** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2008 E 08758990 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.10.2012 EP 2170925**

54 Título: **Derivado de 17 $\beta$ -ciano-19-nor-androst-4-eno, su utilización y medicamentos que contienen este derivado**

30 Prioridad:

**12.06.2007 DE 102007027637**

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

**13.03.2013**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 397 996 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 17β-ciano-19-nor-androst-4-eno, su utilización y medicamentos que contienen este derivado.

El invento se refiere a determinados derivados de 17β-ciano-19-nor-androst-4-eno, a su utilización y a medicamentos con un efecto gestágeno que contienen estos derivados, a su utilización así como a los medicamentos que contienen los derivados, por ejemplo para el tratamiento de trastornos pre-, peri- y postmenopáusicos así como premenstruales.

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

Así, el documento de solicitud de patente internacional WO 2006072467 A1 divulga el compuesto 6β,7β-15β,16β-dimetil-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17β-carbolactona (drospirenona), que actúa como gestágeno, que se utilizaba por ejemplo en un agente anticonceptivo oral, así como una formulación para el tratamiento de trastornos postmenopáusicos. A causa de su afinidad comparativamente pequeña con el receptor de gestágenos y de su dosis inhibidora de la ovulación comparativamente alta, la drospirenona está contenida en el agente anticonceptivo, sin embargo, en la dosis diaria relativamente alta de 3 mg. La drospirenona se distingue además de ello también por el hecho de que, adicionalmente al efecto gestágeno, dispone de un efecto antagonista de aldosterona (antimineralocorticoide) así como antiandrógeno. Estas dos propiedades hacen que la drospirenona sea muy similar en su perfil farmacológico al gestágeno natural progesterona, que, sin embargo, a diferencia de la drospirenona no está suficientemente biodisponible por vía oral. Con el fin de disminuir la dosis que se ha de administrar, en el documento WO 2006072467 A1 se proponen además una 18-metil-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona así como unas formulaciones farmacéuticas que contienen a éste, las cuales disponen de una potencia gestágena más alta que la de la drospirenona.

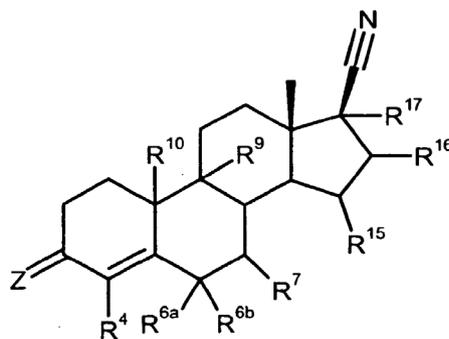
Junto a ello, por ejemplo el documento de patente de los EE.UU. US-A 3.705.179 divulga unos esteroides, que tienen una actividad antiandrógena y son adecuados para el tratamiento de unas enfermedades, que están en conexión con los andrógenos.

En el documento de patente alemana DE 22 26 552 B2 se describen además unos compuestos de 17-ciano -19-nor-androst-4-en-3-ona, que muestran unos efectos progestomiméticos, antiandrógenos así como antiestrógenos con un carácter exógeno.

La misión del presente invento es poner a disposición unos compuestos que disponen de una fuerte fijación al receptor de gestágenos. Además de ello, los compuestos, de manera preferida, deben de tener también un efecto antimineralocorticoide.

El problema planteado por esta misión se resuelve mediante los derivados de 17β-ciano-19-nor-androst-4-eno de acuerdo con la reivindicación 1, la utilización de los derivados conformes al invento según la reivindicación 2 así como un medicamento de acuerdo con la reivindicación 4, que contiene por lo menos un derivado conforme al invento. Unas ventajosas formas de realización del invento se indican en las reivindicaciones secundarias.

El presente invento concierne por lo tanto a un derivado de 17β-ciano-19-nor-androst-4-eno con la fórmula química general 1



(1)

2

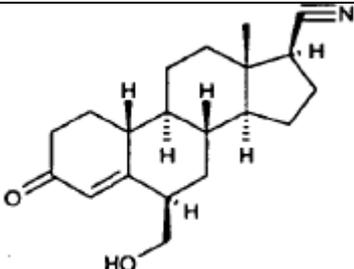
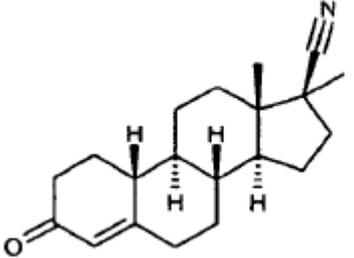
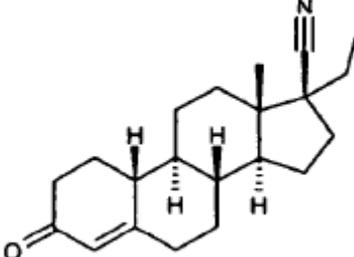
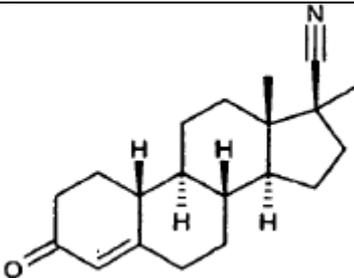
concretamente los compuestos que se mencionan específicamente en la reivindicación 1.

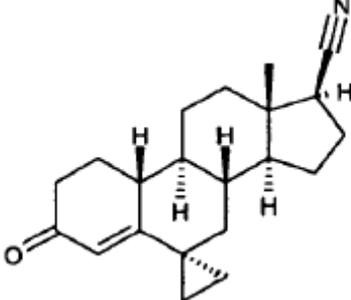
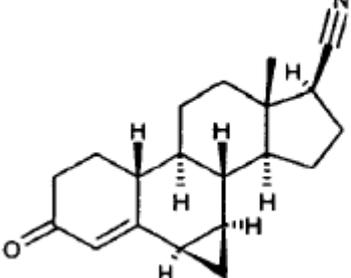
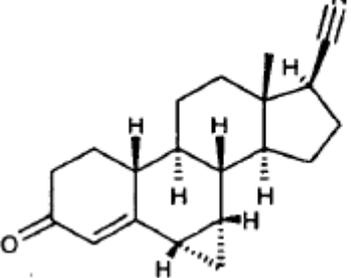
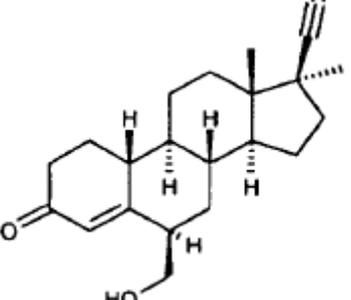
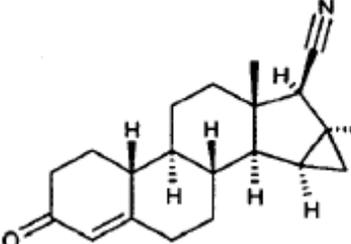
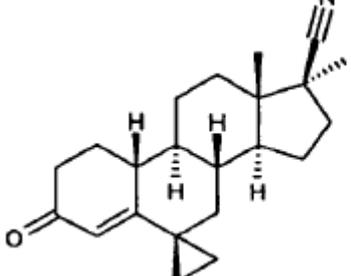
5 La numeración del entramado de C del derivado conforme al invento con la fórmula química general **1** sigue de una manera usual la numeración de un entramado de esteroide, descrito por ejemplo en la obra de Fresenius, véase la cita anterior. La numeración de los radicales indicados en las reivindicaciones corresponde de una manera análoga a su posición de unión al entramado de C del derivado. Así, por ejemplo el radical R<sup>4</sup> se une a la posición C<sup>4</sup> del derivado conforme al invento.

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

15 Se encontró que los compuestos o respectivamente derivados conformes al invento presentan un buen efecto gestágeno *in vivo*. Además de ello, algunos interesantes compuestos conformes al invento actúan como antagonistas para el receptor de mineralocorticoides.

Los derivados de 17β-ciano-19-nor-androst-4-eno conformes al invento están seleccionados entre el conjunto:

|   |  |
|---|--|
|   | <p>17β-ciano-6β-hidroximetil-19-nor-androst-4-en-3-ona</p> |
|  | <p>17β-ciano-17α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>       |
|  | <p>17α-aliil-17β-ciano-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>       |
|  | <p>17β-ciano-17α-etil-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>        |

|   |  |
|---|--|
|    | <p>17β-ciano-6,6-etanodiil-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>               |
|    | <p>17β-ciano-6β,7β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>               |
|   | <p>17β-ciano-6α,7α-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>               |
|  | <p>17β-ciano-17α-metil-6β-hidroximetilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p> |
|  | <p>17β-ciano-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>             |
|  | <p>17β-ciano-6,6-etanodiil-17α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>     |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>17β-ciano-7α-etil-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>                 |
|  | <p>17β-ciano-17α-metil-6α,7α-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p> |
|  | <p>17β-ciano-17α-metil-6β,7β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p> |
|  | <p>17β-ciano-7β-etil-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>                 |
|  | <p>17β-ciano-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona</p>                    |
|  | <p>17β-ciano-17α-metil-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona</p>          |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p> |
|  | <p>17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>  |
|  | <p>7α,17α-bismetil-17β-ciano-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>           |
|  | <p>17β-ciano-7α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>                  |
|  | <p>17β-ciano-7β-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>                  |
|  | <p>17β-ciano-7α-vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>                  |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>17β-ciano-7β-vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>                 |
|  | <p>17β-ciano-7α-ciclopropil-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>           |
|  | <p>17β-ciano-7β-ciclopropil-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>           |
|  | <p>17β-ciano-7α-ciclopropil-17α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona</p> |
|  | <p>17β-ciano-7β-ciclopropil-17α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona</p> |
|  | <p>17β-ciano-17α-metil-7α-vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>       |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>17β-ciano-17α-metil-7β-vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>                       |
|  | <p>17β-ciano-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona</p>                     |
|  | <p>17β-ciano-15β,16β-metilen-6β-hidroximetil-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>          |
|  | <p>17α-etil-17β-ciano-15β,16β-metilen-6β-hidroximetil-19-nor-androst-4-en-3-ona</p> |
|  | <p>17β-ciano-6β,7β-15β,16β-bismetilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>                 |

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

|  |   |
|--|---|
|  | <p>17β-ciano-7β-metil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>       |
|  | <p>17β-ciano-7α-metil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>       |
|  | <p>17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona</p> |
|  | <p>17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona</p>  |
|  | <p>17β-Ciano-15β,16β-metilen-7β-vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>       |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>17β-ciano-15β,16β-metilen-7α-vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>        |
|  | <p>17β-ciano-6,6-etanodiil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>   |
|  | <p>17β-ciano-15α,16α-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>                 |
|  | <p>17β-ciano-17α,7α-dimetil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>  |
|  | <p>17β-ciano-17α,17β-dimetil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p> |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>17β-ciano-17α-metil-7α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>        |
|  | <p>17β-ciano-17α-metil-7β-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>        |
|  | <p>17β-ciano-17α-metil-7α-vinil-15β-16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>       |
|  | <p>17β-Ciano-17α-metil-7β-vinil-15β-16βmetilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>        |
|  | <p>17β-ciano-17α-metil-7α-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p> |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>17β-ciano-17α-metil-7β-ciclopil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>     |
|  | <p>17β-ciano-17α-metil-6β-hidroximetil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p> |
|  | <p>17β-ciano-17α-metil-6,6-etilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>      |
|  | <p>17β-ciano-17α-metil-6β,7β-metilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>   |
|  | <p>17β-ciano-17α-metil-6α,7α-metilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>   |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>17β-ciano-17α-etil-7α-metil-15β,16β-metilen-19-norandrost-4-en-3-ona</p> |
|  | <p>17β-ciano-17α-etil-7β-metil-15β,16β-metilen-19-norandrost-4-en-3-ona</p> |
|  | <p>17β-ciano-17α,7α-dietil-15β,16β-metilen-19-norandrost-4-en-3-ona</p>     |
|  | <p>17β-ciano-17α,7β-dietil-15β,16β-metilen-19-norandrost-4-en-3-ona</p>     |
|  | <p>17β-ciano-17α-etil-7α-vinil-15β,16β-metilen-19-norandrost-4-en-3-ona</p> |
|  | <p>17β-ciano-17α-etil-7β-vinil-15β,16β-metilen-19-norandrost-4-en-3-ona</p> |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>17β-ciano-17α-etil-7α-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p> |
|  | <p>17β-ciano-17α-etil-7β-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p> |
|  | <p>17β-ciano-17α-etil-6,6-etilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>     |
|  | <p>17β-ciano-17α-etil-6β,7β-metilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>  |
|  | <p>17β-ciano-17α-etil-6α,7α-metilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona</p>  |

Se prefieren muy especialmente los derivados de 15α,16α- y de 15β,16β-metileno en la lista precedente.

A causa de su actividad gestágena los nuevos compuestos conformes al invento arriba mencionados, se pueden utilizar a solas o en combinación con unos estrógenos en medicamentos destinados a la contracepción.

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

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

Se prefiere especialmente la utilización de los derivados conformes al invento para la preparación de un medicamento con un efecto gestágeno y antimineralocorticoide.

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

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

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

Los componentes de sustancias activas gestágenas y estrógenas se aplican por vía oral en formulaciones anticonceptivas preferiblemente en común. La dosis diaria es administrada preferiblemente de una sola vez.

35 Como estrógenos entran en consideración estrógenos sintéticos, preferiblemente el etinilestradiol, pero también el mestranol.

El estrógeno es administrado en una cantidad diaria, que corresponde a la de 0,01 a 0,04 mg del etinilestradiol.

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

45 Siempre que no se describa aquí la preparación de los compuestos de partida, es que éstos son conocidos para un experto en la especialidad o se pueden preparar de una manera análoga a la de compuestos conocidos o a la de procedimientos aquí descritos. Las mezclas de isómeros se pueden preparar de acuerdo con métodos usuales, tales como por ejemplo los de cristalización, cromatografía o formación de sales, en los enantiómeros, isómeros E/Z o respectivamente epímeros.

Los derivados conformes al invento se preparan tal como se describe seguidamente.

Como materiales de partida para los derivados de 17β-ciano-19-nor-androst-4-en-3-ona que aquí se describen son apropiados diversos materiales de partida esteroidales, tales como por ejemplo la 19-nor-androst-4-en-3,17-diona, así como los compuestos análogos parcialmente reducidos.

5 Por vía microbiológica es accesible por ejemplo la 15 $\alpha$ -hidroxi-19-nor-androst-4-eno-3,17-diona, que abre un acceso a 17-ciano esteroides metilénados en 15 $\beta$ ,16 $\beta$ , véanse para ello los Ejemplos dados en la parte experimental. Se conocen asimismo también unos compuestos precursores metilénados en 15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ , que son apropiados para la síntesis de los correspondientes 17-ciano esteroides, p.ej. la 17 $\beta$ -hidroxi-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilén-19-nor-androst-4-en-3-ona en el documento de patente alemana DE-A 22 07 421 (1973). Un acceso a la 17 $\beta$ -ciano-19-nor-androst-4-en-3-ona se describe en el documento DE-A 22 26 552.

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

10 La introducción de un nitrilo en la posición 17 (C<sup>17</sup>) del entramado de esteroide puede efectuarse de una manera múltiple y diversa. Aquí entran en consideración tanto procedimientos de una sola etapa como también variantes de múltiples etapas. Se prefieren aquí los métodos, que a fin de cuentas significan el intercambio de una función oxigenada por cianuro. Muchas variantes de procedimiento que entran en consideración se describen en la obra  
15 *Science of Synthesis* [Ciencias de síntesis] Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations Category [métodos de la categoría de transformaciones moleculares] 3 volumen 19 páginas 197-213 (2004 editorial Georg Thieme Stuttgart, Nueva York) así como en la obra de *Houben-Weyl Methoden der organischen Chemie* [Métodos de la química orgánica] tomo E5 parte 2 páginas 1318-1527 (1985 editorial Georg Thieme Stuttgart, Nueva York).

20 Como procedimiento de una sola etapa se aconseja por ejemplo el intercambio directo por reducción de un átomo de oxígeno de carbonilo por un grupo ciano. Para esto, un 17-ceto-esteroide se hace reaccionar con el tosil-metil-isocianuro en el seno de disolventes apropiados, tales como por ejemplo dimetoxietano, dimetilsulfóxido, éteres, alcoholes o también sus mezclas, mediando utilización de bases apropiadas, tales como por ejemplo alcoholatos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, hexametil-disilaziduro de potasio o también amiduros de metales alcalinos, tales como por ejemplo el diisopropil-amiduro de litio, en un intervalo de temperaturas de 0°C a 100°C. Las mezclas de 17-epímeros eventualmente resultantes se pueden separar por cromatografía, por cristalización  
25 fraccionada o con una combinación de estos métodos.

También entra en consideración el intercambio a modo de SN<sub>2</sub> de un grupo lábil apropiado en la posición 17, tal como ejemplo de un halogenuro (preferiblemente de yodo o bromo) o también de un éster de ácido sulfónico de un 17-alcohol, por cianuro. Como fuentes de cianuro se utilizan de manera preferida unos cianuros inorgánicos, tales como los cianuros de litio, sodio y potasio.

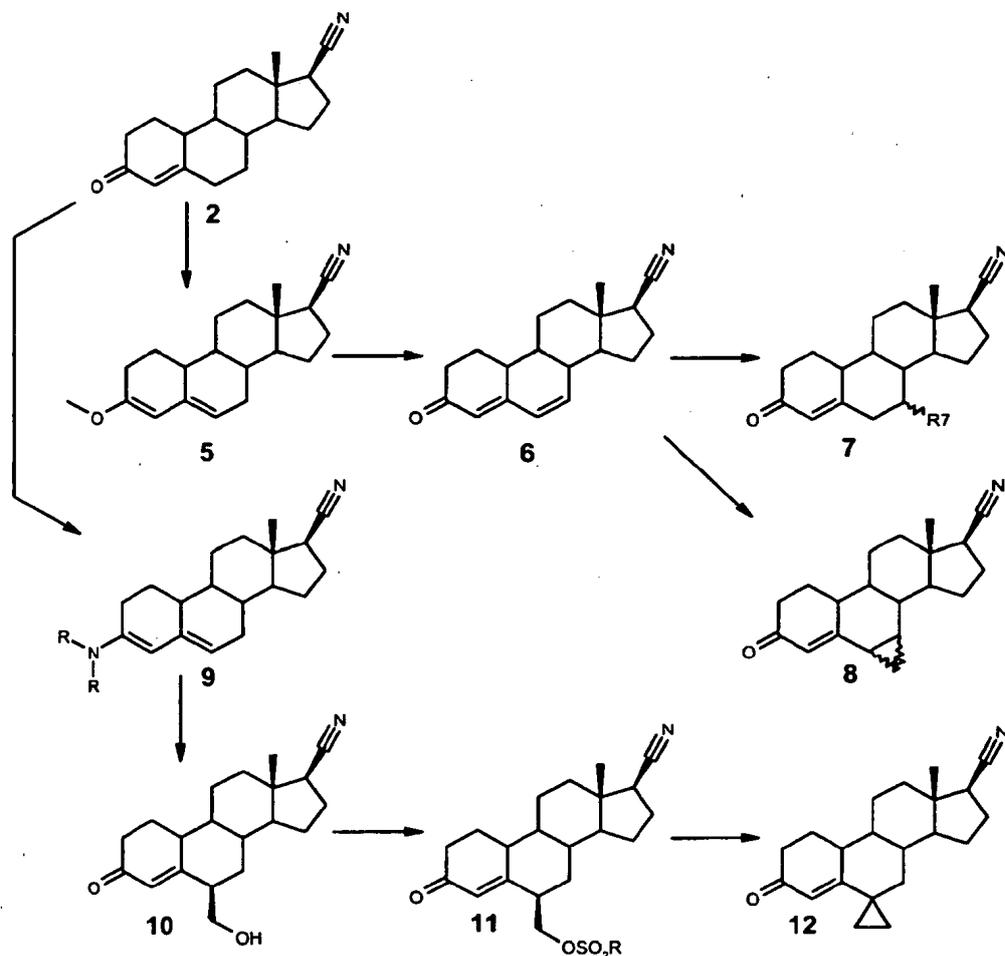
30 Como ejemplos de variantes de múltiples etapas de la introducción de nitrilo se han de mencionar las siguientes: Una 17-cetona es transformada mediante una olefinación de Wittig en el correspondiente compuesto de 17-exometileno, que se puede hacer reaccionar después de una hidroborcación y de una oxidación para formar el aldehído, para dar la correspondiente oxima de 17-carbaldehído. La deshidratación de la oxima conduce entonces al 17-nitrilo.

35 La introducción del nitrilo puede llevarse a cabo tanto al comienzo de una secuencia de síntesis como también en un momento posterior arbitrario, presuponiendo que los otros grupos funcionales eventualmente presentes estén protegidos de una manera apropiada.

40 Los compuestos de 17-ciano se pueden eventualmente alquilar, lo cual conduce a unos derivados sustituidos con 17 $\beta$ -ciano-17 $\alpha$  estereoquímicamente uniformes. Para esto el 17-ciano esteroide es desprotonado en el seno de un disolvente apropiado, tal como ilustrativamente ciertos éteres, por ejemplo el tetrahidrofurano. Aquí se pueden utilizar diversas bases, por ejemplo un amiduro de metal alcalino, tal como diisopropil-amiduro de litio. Después de la adición de un agente de alquilación, tal como por ejemplo de un halogenuro de alquilo o alquenilo y de un tratamiento, se obtienen entonces los sustituidos con 17 $\beta$ -ciano-17 $\alpha$ .

45 A título de ejemplo se ha de explicar el ulterior modo de proceder sintético con ayuda del siguiente esquema de síntesis, exponiéndose como educto (producto de partida) el compuesto **2** ya descrito (documento (DE-A 22 26 552 (1972))).

## Esquema 1



La introducción de un doble enlace en la posición 6,7 se efectúa a través de una bromación del 3,5-dienoléter **5** así como de una subsiguiente separación de bromuro de hidrógeno (véase, p.ej. la cita de J. Fried, J.A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry* [Reacciones orgánicas en la química de los esteroides], de van Nostrand Reinhold Company **1972**, páginas 265-374).

La bromación del dienoléter del compuesto **5** se puede efectuar p.ej. de una manera análoga a la de la prescripción dada en *Steroids* **1**, 233 (**1963**). La separación de bromuro de hidrógeno se consigue mediante calentamiento de compuesto **6**-bromado con unos reactivos de carácter básico tales como p.ej. LiBr o Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, en el seno de disolventes apróticos, tales como dimetilformamida, a unas temperaturas de 50°C a 120°C, o sino calentando los compuestos **6**-bromados en el seno de un disolvente, tal como colidina o lutidina, para dar el compuesto **6**.

El compuesto **7** es transformado por metilénación del doble enlace en la posición 6,7 de acuerdo con procedimientos conocidos, p.ej. con la metilida de dimetilsulfoxonio (véanse p.ej. los documentos DE-A 11 83 500, DE-A 29 22 500, de solicitud de patente europea EP-A 0 019 690, y US-A 4.291.029; *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 867 (**1962**)) en un compuesto **8**, obteniéndose una mezcla de los isómeros  $\alpha$  y  $\beta$ , que se puede separar p.ej. por cromatografía en los isómeros individuales.

Los compuestos del tipo **7** se pueden obtener tal como se describe en los Ejemplos o de una manera análoga a estas prescripciones mediando utilización de reactivos análogos a los allí descritos.

La síntesis del compuesto espirocíclico **12** parte del compuesto **2**, que primeramente es transformado en un derivado de 3-amino-3,5-dieno **9**. Por reacción con formalina en una solución alcohólica, se obtiene el derivado de 6-hidroximetileno **10**. Después de la transformación del grupo hidroxilo en un grupo lábil, tal como por ejemplo un mesilato, tosilato (compuesto **11**) o también un benzoato, se puede preparar el compuesto **13** por reacción con yoduro de trimetilsulfoxonio mediando utilización de unas bases, tales como por ejemplo hidróxidos de metales

alcalinos, alcoholatos de metales alcalinos, en el seno de disolventes apropiados, tales como por ejemplo dimetilsulfóxido.

Los siguientes Ejemplos sirven para la explicación más detallada del invento:

5 Los compuestos conformes al invento se distinguen sorprendentemente por una fuerte actividad gestágena y son fuertemente activos en el ensayo de conservación del embarazo en una rata después de una aplicación por vía subcutánea.

Realización del ensayo de conservación del embarazo en una rata:

10 En ratas embarazadas la eliminación de los cuerpos lúteos o la castración induce un aborto. Mediante la aportación exógena de progestinas (gestágenos) en combinación con una dosis apropiada de un estrógeno, se consigue la conservación del embarazo. El ensayo de conservación del embarazo en ratas ovariectomizadas sirve para la determinación de una actividad gestágena periférica de un compuesto.

15 Unas ratas fueron apareadas durante el proestro durante una noche. El apareamiento fue controlado en la mañana del día siguiente a ello mediante el examen de un frotis vaginal. La presencia de espermatozoides fue valorada en tal caso como día 1 de un embarazo incipiente. En el día 8 del embarazo los animales fueron ovariectomizados bajo una anestesia con éter. El tratamiento con un compuesto de ensayo y un estrógeno exógeno (estrona, 5 µg/kg/día) fue realizado por vía subcutánea una vez por día desde el día 8 hasta el día 15 o el día 21 del embarazo. El primer uso en el día 8 fue realizado dos horas antes de la castración. Unos animales testigos intactos recibieron exclusivamente el vehículo.

Evaluación:

20 Al final del ensayo (día 15 o día 21) los animales fueron sacrificados bajo una atmósfera de CO<sub>2</sub> y los fetos vivos (fetos con corazón latiente) y los sitios de implantación (resorciones tempranas y fetos muertos inclusive una autólisis y placentas atróficas) en ambos cuernos uterinos fueron recontados. En el día 22 los fetos pudieron ser examinados en cuanto a malformaciones. En úteros sin fetos o sin sitios de implantación se determinó el número de los sititos de nidación por tinción con una solución al 10 % de sulfuro de amonio. La tasa de conservaciones del  
25 embarazo fue calculada como el número de los fetos vivos y el número total de nidación (tanto fetos resorbidos y muertos como también sitios de nidación). Para determinadas sustancias de ensayo, se determinaron las dosis (DE50 = dosis eficaz del 50 %) que conservan el embarazo, indicadas en la Tabla 1. Para la drospironona este valor es de 3,5 mg/kg/día.

30 Los derivados conformes al invento con la fórmula química general 1 disponen de una actividad gestágena muy fuerte. Además de esto, se encontró que los derivados conformes al invento muestran *in vitro* un efecto antimineralocorticoide. Por lo tanto, ellos deberían poseer un efecto natriurético (antimineralocorticoide) retenedor del potasio *in vivo*. Estas propiedades fueron determinadas con el ensayo seguidamente descrito.

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

40 Unos linajes de células reporteras fueron cultivados en una densidad de 4 x 10<sup>4</sup> células por cavidad de unas placas no transparentes de color blanco de cultivo de tejidos, cada una con 96 cavidades (PerkinElmer, #P12-106-017) y se mantuvieron en DCC-FCS al 6 % (suero tratado con carbón activo, para la eliminación de componentes perturbadores contenidos en el suero). Los compuestos que se habían de investigar fueron añadidos 8 horas más tarde, y las células fueron incubadas con los compuestos durante 16 horas. Los ensayos fueron realizados en tres repeticiones. Al final de la incubación se eliminó el medio que contenía efectores y se reemplazó por un tampón para lisis. Después de que se hubo añadido el substrato para el ensayo de la luciferasa (Promega, #E1501), las placas  
45 fueron introducidas luego con los con las 96 cavidades en un luminómetro de microplacas (Pherastar, BMG labtech), y se midió la luminiscencia. Los valores de la CI50 (concentración inhibitoria de 50 %) fueron evaluados mediante utilización de un programa lógico (software) para el cálculo de las relaciones entre la dosis y el efecto. En la Tabla 1 se reproducen los resultados de los ensayos.

Tabla 1

| Compuesto   | Antagonismo del MR<br>CI50 [nM] | Actividad de<br>antagonismo del MR<br>[% del efecto máximo] | DE50 <i>in vivo</i> de PR<br>[mg/kg/d s.c.] |
|---|---------------------------------|---|---|
| 17 $\beta$ -ciano-15 $\alpha$ ,16 $\alpha$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona   | 16,0                            | 93,01   | 0,8   |
| 17 $\beta$ -ciano-17 $\alpha$ -metil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona                                | 29,0                            | 96,00   | 0,8   |
| 7 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -bismetil-17 $\beta$ -ciano-19-nor-androst-4-en-3-ona   | 31,0                            | 96,20   | 1,0   |
| 17 $\beta$ -ciano-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona   | 4,5                             | 95,57   | 0,84  |
| 17 $\beta$ -ciano-17 $\alpha$ -etil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona                                 | 440                             | 106,4   | 1,9   |
| 17 $\beta$ -ciano-17 $\alpha$ -metil-19-nor-androst-4-en-3-ona  | 8,2                             | 108,02  | 0,33  |
| 17 $\beta$ -ciano-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona  | 15                              | 108,51  | 3,3   |
| 17 $\beta$ -ciano-17 $\alpha$ -metil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona                           | 190                             | 114   | 2,1   |
| 17 $\beta$ -ciano-7 $\alpha$ -metil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona                                 | 8,3                             | 108,4   | 0,11  |
| 17 $\beta$ -ciano-7 $\alpha$ -metil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona                                 | 10,3                            | 110   | 2,9   |
| 17 $\beta$ -ciano-17 $\alpha$ -etil-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -metilen-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona | 90,17                           | 160   | 0,22  |

Los siguientes Ejemplos para la síntesis de compuestos preferidos sirven para la explicación adicional del invento. Los nuevos productos intermedios divulgados en los Ejemplos de síntesis son esenciales para el invento al igual que los derivados de 17 $\beta$ -ciano-19-nor-androst-4-eno conformes al invento.

Muchas de las reacciones descritas a continuación conducen a mezclas de epímeros. Por regla general la separación por cromatografía de estas mezclas se lleva a cabo a través de una HPLC (cromatografía de fase líquida de alto rendimiento) preparativa en las siguientes condiciones: Se llevaron a cabo unas separaciones en una fase normal quiral, encontrando utilización como fase estacionaria por regla general Chiralpak AD-H 5 $\mu$ . Usualmente se eluyó con una mezcla de hexano y etanol. Sin embargo, en algunos casos encontraron utilización también otras mezclas de eluyentes, tales como por ejemplo mezclas de metanol y etanol:

### **Ejemplo 1**

#### **17 $\beta$ -Ciano-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

##### **1a. 15 $\alpha$ -Acetoxi-19-nor-androst-4-eno-3,17-diona**

95 g de la 15 $\alpha$ -hidroxi-19-nor-androsteno-diona (descrita en el documento DE-A 24 56 068; 1976) se disolvieron en 332 ml de piridina. Después de haber añadido 166 ml de anhídrido de ácido acético se agitó durante tres horas a la temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se vertió en una mezcla, que se componía de 10 l de una mezcla de agua y hielo, 109 ml de ácido sulfúrico concentrado y 16 ml de metanol. Después de haber agitado durante una noche, el precipitado se filtró con succión y el residuo del filtro se lavó con 3 litros de agua. Se obtuvo la 15 $\alpha$ -acetoxi-19-nor-androst-4-eno-3,17-diona, que se hizo reaccionar ulteriormente sin más purificación.

1b.**15 $\alpha$ -Acetoxi-3-metoxi-19-nor-androst-3,5-dien-17-ona**

90,6 g del compuesto descrito en el Ejemplo 1a se suspendieron en 955 ml de 2,2-dimetoxipropano y se mezclaron con 10,3 g de tosilato de piridinio. Después de haber calentado la mezcla de reacción durante 6,5 horas a 100°C, se agitó posteriormente durante una noche a la TA. Después de haber añadido 13,8 ml de piridina, se concentró parcialmente por evaporación en el evaporador rotatorio bajo una presión reducida y el contenido remanente del matraz se mezcló con 550 ml de metanol. Después de haber agitado durante una hora y media a la temperatura ambiente, se enfrió a 0°C, se filtró con succión y la torta del filtro se secó. Se obtuvo así la 15 $\alpha$ -acetoxi-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dien-17-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,87 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-CO-), 3,46 (s, 3H, 3-O-CH<sub>3</sub>), 5,10 (m, 1H, H-15), 5,18 (s, 1H, H-4), 5,21 (m, 1H, H-6)

1c.**15 $\beta$ ,16 $\beta$ -Metilen-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dien-17-ona**

26,03 g de yoduro de trimetilsulfoxonio y 8,3 g de hidróxido de sodio pulverulento se agitaron en 344 ml de dimetilsulfóxido durante 30 minutos a una temperatura del baño de 50°C. La solución así obtenida se añadió gota a gota en el transcurso de 5 minutos a una suspensión de 33,4 g del compuesto descrito en el Ejemplo 1b en 110 ml de dimetilsulfóxido. Después de 20 minutos, la tanda se transfirió a un vaso de precipitados y mediando agitación se añadieron gota a gota lentamente 500 ml de agua. Después de haber agitado durante 20 minutos, se filtró a través de una frita y la torta del filtro se secó. Se obtuvo la 15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dien-17-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,91 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 3,51 (s, 3H, 3-O-CH<sub>3</sub>), 5,26 (s, 1H, H-4), 5,33 (m, 1H, H-6)

1d.**17-Ciano-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno**

2,5 g del compuesto descrito en el Ejemplo 1c se dispusieron previamente en una mezcla de 40 ml de 1,2-dimetoxietano y de 25 ml de terc.-butanol. Después de haber introducido 4,7 g de terc-butolato de potasio, se añadieron 2,77 g de tosil-metil-isocianuro (TOSMIC), y se agitó posteriormente durante 90 minutos. La tanda se añadió a la cantidad diez veces mayor de una mezcla de agua y hielo, se añadió cloruro de sodio hasta la saturación y se filtró. La torta del filtro se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua y con una solución de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el material filtrado se concentró por evaporación. Se obtuvo una mezcla de los 17 $\alpha$ -ciano- y 17 $\beta$ -ciano-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dienos, que se hizo reaccionar sin más purificación.

1e.**17 $\beta$ -Ciano-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

2,8 g de la mezcla en bruto de isómeros descrita en el Ejemplo 1d se agitaron durante 3 horas en una mezcla de 100 ml de acetona y de 10 ml de ácido clorhídrico 1 normal. Después de haber neutralizado la mezcla de reacción con una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se lavó a continuación con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio. Después de haber secado sobre sulfato de sodio, el material filtrado se concentró por evaporación y el residuo se cromatografió en presencia de gel de sílice primeramente con una mezcla de los disolventes n-hexano y acetato de etilo. Luego, las fracciones que contenían el producto se cromatografiaron de nuevo en gel de sílice con una mezcla de n-hexano y acetato de etilo.

Las fracciones que contenían predominantemente el producto deseado se reunieron, se concentraron por evaporación y se recrystalizaron a partir de una mezcla de diisopropil-éter y acetona. Se obtuvo como un material cristalizado la 17 $\beta$ -ciano-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-an-drost-4-en-3-ona. Las aguas madres y las fracciones restantes de la cromatografía, que contenían el producto, proporcionaron después de la concentración por evaporación una mezcla de las 17 $\alpha$ -ciano- y 17 $\beta$ -ciano-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-onas.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas):  $\delta$  = 0,46 (m, 1H), 0,90 (m, 1H), 1,04 (m, 1H), 1,10 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,67 (m, 1H), 1,86 (m, 2H), 2,11 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 2,77 (d ancho, 1H, J = 4,4Hz, 17-H), 5,86 (s, 1H, H-4)

Ejemplo 2**17 $\beta$ -Ciano-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona**2a.**17 $\beta$ -Ciano-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno**

9 g de 17β-ciano-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona (véase el Ejemplo 1e), disueltos en 92 ml de metanol, se mezcló con 83 ml del ortoéster metílico de ácido fórmico. Después de haber añadido 53 mg de ácido p-toluenosulfónico, se agitó a 15°C. Se formó un precipitado. Después de haber añadido 0,8 ml de piridina a 0°C, se enfrió a -10°C y se agitó posteriormente durante 30 minutos. Después de haber concentrado por evaporación bajo una presión reducida, se obtuvo el 17β-ciano-15β,16β-metilen-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno, que se hizo reaccionar ulteriormente sin más purificación.

2b.

**17β-Ciano-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona**

Una suspensión de 3,4 g de 17β-ciano-15β,16β-metilen-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno en 100 ml de 1-metil-2-pirrolidona se mezclaron consecutivamente en porciones a 0°C con 4 ml de una solución al 10 % de acetato de sodio así como a esta temperatura con 1,6 g de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína, se agitó durante 0,5 horas a 0°C (en el baño de hielo), se mezcló con 1,5 g de bromuro de litio así como con 1,3 g de carbonato de litio, y se agitó durante 3,5 horas a una temperatura del baño de 100°C. A continuación, se agitó en una mezcla de agua y hielo y de cloruro de sodio, y el precipitado se separó por filtración. Se obtuvo la 17β-ciano-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas): δ = 0,54 (m, 1H, ciclopropilo), 1,10 (m, 1H, ciclopropilo), 1,12 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 2,80 (d, 1H, J = 4,4, H-17), 5,81 (s, 1H, H-4), 6,27 (m, 1H, H-6), 6,41 (m, 1H, H-7)

**Ejemplo 3**

**17β-Ciano-15β,16β-metilen-7α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-15β,16β-metilen-7β-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona**

A una solución de 1,0 g de 17β-ciano-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona en 50 ml de tetrahidrofurano se le añadieron a la temperatura ambiente 67 mg de cloruro de cobre I y se agitó durante 10 minutos, antes de que se enfriase a -15°C, se mezcló con 450 mg de cloruro de aluminio, se agitó durante 30 minutos a esta temperatura, se mezcló gota a gota con 4,5 ml de una solución de bromuro de metil-magnesio (3 M en tetrahidrofurano), y se agitó durante una hora a -15°C. Para la elaboración la mezcla de reacción se mezcló a -15°C con 30 ml de ácido clorhídrico 2 M, se agitó durante 0,5 horas a la temperatura ambiente, se vertió sobre agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró por evaporación en vacío, y se cromatografió en presencia de gel de sílice con una mezcla de hexano y acetato de etilo. Se obtuvieron la 17β-ciano-7α-metil-18a-homo-19-nor-androst-4-en-3-ona como la fracción I y la 17β-ciano-15β,16β-metilen-7β-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona como la fracción II.

17β-Ciano-15β,16β-metilen-7α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas): δ = 0,45 (m, 1H, ciclopropilo), 0,88 (d, 3H, J = 6,97, 7-CH<sub>3</sub>), 1,03 (m, 1H, ciclopropilo), 1,10 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 5,86 (s, 1H, H-4)

17β-Ciano-15β,16β-metilen-7β-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas): δ = 0,53 (m, 1H, ciclopropilo), 1,01 (m, 1H, ciclopropilo), 1,10 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,21 (d, 3H, J = 6,22, 7-CH<sub>3</sub>), 5,83 (s, 1H, H-4)

**Ejemplo 4**

**17β-Ciano-7α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-7β-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

Según el método del Ejemplo 3, con bromuro de etil-magnesio en éter en lugar del bromuro de metil-magnesio, después de una cromatografía se obtuvieron como fracción I la 17β-ciano-7α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y como fracción II la 17β-ciano-7β-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-Ciano-7α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas): δ = 0,46 (m, 1H, ciclopropilo), 0,92 (m, 3H, 7-CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); 1,03 (m, 1H, ciclopropilo), 1,10 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 5,87 (s, 1H, H-4)

17β-Ciano-7β-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas): δ = 0,54 (m, 1H, ciclopropilo), 0,95 (m, 3H, 7-CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 1,02 (m, 1H, ciclopropilo), 1,11 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 5,84 (s, 1H, H-4)

**Ejemplo 5**

**17β-Ciano-7α-vinil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-7β-vinil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

Según el método del Ejemplo 3, con bromuro de vinil-magnesio en lugar del bromuro de metil-magnesio, después de una cromatografía se obtuvieron como fracción I la 17 $\beta$ -ciano-7 $\alpha$ -vinil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y como fracción II la 17 $\beta$ -ciano-7 $\beta$ -vinil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona.

5 17 $\beta$ -Ciano-7 $\alpha$ -vinil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas):  $\delta$  = 0,51 (m, 1H, ciclopropilo), 1,08 (m, 1H, ciclopropilo), 1,14 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 5,22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 5,88 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CH), 5,92 (s, 1H, H-4)

10 17 $\beta$ -Ciano-7 $\beta$ -vinil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas):  $\delta$  = 0,42 (m, 1H, ciclopropilo), 0,95 (m, 1H, ciclopropilo), 1,10 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 5,05 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 5,86 (s, 1H, H-4), 5,88 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CH)

**Ejemplo 6**

15 **17 $\beta$ -Ciano-7 $\alpha$ -ciclopropil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y**

**17 $\beta$ -ciano-7 $\beta$ -ciclopropil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

Según el método del Ejemplo 3, con bromuro de ciclopropil-magnesio en lugar del bromuro de metil-magnesio, después de una cromatografía se obtuvieron como fracción I la 17 $\beta$ -ciano-7 $\alpha$ -ciclopropil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y como fracción II la 17 $\beta$ -ciano-7 $\beta$ -ciclopropil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona.

20 17 $\beta$ -Ciano-7 $\alpha$ -ciclopropil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas):  $\delta$  = -0,05 (m, 1H, ciclopropilo), 0,26 (m, 1H, ciclopropilo), 0,47 (m, 3H, ciclopropilo), 1,08 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 5,90 (s, 1H, H-4)

25 17 $\beta$ -Ciano-7 $\beta$ -ciclopropil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas):  $\delta$  = 0,29 (m, 2H, ciclopropilo), 0,47 (m, 1H, ciclopropilo), 0,60 (m, 2H, ciclopropilo), 0,78 (m, 1H, ciclopropilo), 0,97 (m, 3H, ciclopropilo), 1,12 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 5,81 (s, 1H, H-4)

30 **Ejemplo 7**

**17 $\beta$ -Ciano-6 $\beta$ -hidroximetil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

3 g de 17 $\beta$ -ciano-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona (véase el Ejemplo 1e) se recogieron en 16 ml de metanol, se mezclaron con 1,6 ml de pirrolidina y se calentaron durante 1 h bajo reflujo. Después de haberse enfriado, se filtró con succión, se lavó posteriormente con un poco de metanol frío y se filtró con succión hasta sequedad. El material cristalizado se disolvió en 30 ml de benceno y 60 ml de etanol, se añadieron 3,1 ml de una solución al 30 % de formaldehído. Después de haber agitado durante 2 h a la temperatura ambiente, se concentró por evaporación hasta sequedad y se cromatografió en presencia de gel de sílice. Se obtuvo la 17 $\beta$ -ciano-6 $\beta$ -hidroximetil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona.

40 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas):  $\delta$  = 1,09 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,43-1,06 (m, 2H, ciclopropilo), 3,74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 5,94 (s, 1H, H4)

**Ejemplo 8**

45 **17 $\beta$ -Ciano-6,6-etilen-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

8a.

**17 $\beta$ -Ciano-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-6 $\beta$ -tosiloximetil-19-nor-androst-4-en-3-ona**

50 A una solución de 1,74 g de 17 $\beta$ -ciano-6 $\beta$ -hidroximetil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona en 20 ml de piridina se añadieron en una porción 2,93 g de cloruro de ácido p-tolueno-sulfónico y se agitó durante 6 horas a la temperatura ambiente. Después de esto, la mezcla de reacción se vertió en una solución 1 N de HCl enfriada con hielo, el producto en bruto precipitado se filtró con succión y se disolvió de nuevo en acetato de etilo. Después de haber lavado en cada caso dos veces con agua, con una solución saturada de un bicarbonato y con una solución saturada de cloruro de sodio así como de haber secado la fase orgánica con sulfato de sodio y después de haber concentrado por evaporación hasta sequedad se obtuvo la 17 $\beta$ -ciano-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-6 $\beta$ -tosiloximetil-19-nor-androst-4-en-3-ona, que se utilizó ulteriormente sin más purificación.

8b.

60 **17 $\beta$ -Ciano-6,6-etilen-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

A una solución de 3 g de yoduro de trimetilsulfoxonio en 50 ml de DMSO seco se le añadieron 450 mg de hidruro de sodio en porciones a la temperatura ambiente, y después de haberse terminado la adición se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. A continuación, la solución de 1,5 g de 17 $\beta$ -ciano-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-6-tosiloximetil-19-nor-androst-4-en-3-ona se añadió a la ilida que se había formado, y se agitó posteriormente a la temperatura ambiente.

Después de haber interrumpido la reacción mediante la adición de 350 ml de agua, de haber extraído dos veces con 150 ml de acetato de etilo, de haber lavado la fase orgánica con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio así como de haber secado sobre sulfato de sodio, la fase orgánica se concentró por evaporación, y se obtuvo la 17 $\beta$ -ciano-6,6-etilen-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas):  $\delta$  = 0,39-1,02 (m, 6H, 6,6-etileno/ciclopropilo), 1,11 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 5,70 (s, 1H, H-4)

#### **Ejemplo 9**

#### **17 $\beta$ -Ciano-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -metilen-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17 $\beta$ -ciano-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -metilen-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

A una solución de 3,93 g de yoduro de trimetilsulfoxonio en 38 ml de dimetilsulfóxido seco se le añadieron a la temperatura ambiente en porciones 714 mg de hidruro de sodio (al 60 % en parafina), y después de haberse terminado la adición, se agitó durante 1 hora a la temperatura ambiente. A continuación, la solución de 2,0 g de 17 $\beta$ -ciano-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona en dimetilsulfóxido se añadió a la ilida que se había formado y se agitó posteriormente durante 6 horas a la temperatura ambiente. Después de haber interrumpido la reacción mediante la adición de 150 ml de una solución de cloruro de amonio, de haber extraído dos veces con 75 ml del éster etílico de ácido acético, de haber lavado la fase orgánica con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, así como de haber secado sobre sulfato de sodio, la fase orgánica se concentró por evaporación hasta sequedad. Después de una cromatografía de resolución rápida en presencia de gel de sílice con una mezcla de hexano y éster etílico de ácido acético y de una subsiguiente separación por HPLC en una fase normal estacionaria quiral con un eluyente a base de una mezcla de hexano y etanol, se obtuvieron la 17 $\beta$ -ciano-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -metilen-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona como la fracción I y la 17 $\beta$ -ciano-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -metilen-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona como la fracción II.

#### 17 $\beta$ -Ciano-6 $\beta$ ,7 $\beta$ -metilen-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas):  $\delta$  = 0,46-0,62 (2 x m, 2H, ciclopropilo), 1,06 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 2,79 (d, 1H, J = 4,14, H-17), 6,12 (s, 1H, H-4)

#### 17 $\beta$ -Ciano-6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -metilen-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas):  $\delta$  = 0,49, 0,77, 0,83, 0,98 (4 x m, 4H, ciclopropilo), 1,11 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 2,77 (d, 1H, J = 4,40, H-17), 6,05 (s, 1H, H-4)

#### **Ejemplo 10**

#### **17 $\beta$ -Ciano-17 $\alpha$ -metil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

#### 10a.

#### **17 $\beta$ -Ciano-17 $\alpha$ -metil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen 3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno**

A una solución de 2,6 g de 17 $\beta$ -ciano-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno en 80 ml de THF se le añadieron a -78°C 14,7 ml de una solución 2 M de diisopropil-amiduro de litio. Se agitó durante 1 hora a -78°C, se añadieron 2,35 ml de yoduro de metilo y luego se calentó a la temperatura ambiente. Se añadieron 25 ml de una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con 100 ml del éster etílico de ácido acético. Los extractos orgánicos reunidos se concentraron por evaporación y se cristalizaron a partir de metanol. Se obtuvo el 17 $\beta$ -ciano-17 $\alpha$ -metil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno, que se hizo reaccionar ulteriormente de manera inmediata.

#### 10b.

#### **17 $\beta$ -Ciano-17 $\alpha$ -metil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

2g de 17 $\beta$ -ciano-17 $\alpha$ -metil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno se recogieron en 50 ml de metanol y se mezclaron con 3 ml de ácido clorhídrico 1 N. Después de 1 hora, se neutralizó con una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se concentró por evaporación en vacío, precipitando el producto. Se filtró con succión, se lavó con agua y se recristalizó a partir del éster etílico de ácido acético. Se obtuvo la 17 $\beta$ -ciano-17 $\alpha$ -metil-15 $\beta$ ,16 $\beta$ -metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas):  $\delta$  = 0,42 (m, 1H, ciclopropilo), 0,86 (m, 1H, ciclopropilo), 1,06 (m, 1H, ciclopropilo), 1,18 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,37 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 5,84 (s, 1H, H-4)

#### **Ejemplo 11**

#### **17 $\beta$ -Ciano-6 $\beta$ -hidroximetil-19-nor-androst-4-en-3-ona**

La 17 $\beta$ -ciano-19-nor-androst-4-en-3-ona se hizo reaccionar de una manera análoga al modo de proceder descrito en el Ejemplo 8. Se obtuvo la 17 $\beta$ -ciano-6 $\beta$ -hidroximetil-19-nor-androst-4-en-3-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas): δ = 0,97 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 3,66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 5,91 (s, 1H, H-4)

**Ejemplo 12**

5 **17β-Ciano-6,6-etiliden-19-nor-androst-4-en-3-ona**

La 17β-ciano-6β-hidroxi-19-nor-androst-4-en-3-ona se hizo reaccionar de una manera análoga a las prescripciones indicadas en los Ejemplos 8a y 8b. Se obtuvo así la 17β-ciano-6,6-etiliden-19-nor-androst-4-en-3-ona.

10 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas): δ = 0,41 (m, 1H), 0,54 (m, 1H), 0,68 (m, 1H), 1,01 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 2,45 (s ancho, 1H), 5,69 (s, 1H, H-4)

**Ejemplo 13**

15 **17β-Ciano-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona**

13a.

**17β-Ciano-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno**

20 La 17β-ciano-19-nor-androst-4-en-3-ona se hizo reaccionar de una manera análoga al método indicado en la prescripción 2a. Se obtuvo el 17β-ciano-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,81 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 3,45 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5,19 (s ancho, 2H, H-4 y H-6)

13b.

25 **17β-Ciano-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona**

La 17β-ciano-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno se hizo reaccionar de una manera análoga al método indicado en la prescripción 2b. Se obtuvo la 17β-ciano-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona.

30 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,86 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 2,80 (d, 1H, J = 4,4, H-17), 5,69 (s, 1H, H-4), 6,18 (m, 1H, H-6), 6,24 (m, 1H, H-7)

**Ejemplo 14**

35 **17β-Ciano-6β,7β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-6α,7α-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

La 17β-ciano-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se hizo reaccionar de una manera análoga al método indicado en el Ejemplo 9. Se obtuvieron la 17β-ciano-6β,7β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y la 17β-ciano-6α,7α-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona.

40 17β-Ciano-6β,7β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas): δ = 0,52 (m, 1H), 0,97 (m, 1H), 0,97 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 6,11 (s, 1H, H-4)

45 17β-Ciano-6α,7α-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas): δ = 0,66 (m, 1H), 0,78 (m, 1H), 0,89 (m, 1H), 1,01 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 6,03 (s, 1H, H-4)

**Ejemplo 15**

50 **17β-Ciano-7α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-7β-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona**

La 17β-ciano-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se hizo reaccionar de una manera análoga al método indicado en el Ejemplo 3. Se obtuvieron la 17β-ciano-7α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona y la 17β-ciano-7β-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona.

55 17β-Ciano-7α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas): δ = 0,77 (d, 3H, 7-CH<sub>3</sub>, J = 7Hz), 1,00 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 5,84 (s, 1H, H-4)

60 17β-Ciano-7β-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas): δ = 0,78 (d, 3H, 7-CH<sub>3</sub>, J = 7 Hz), 1,00 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 5,85 (s, 1H, H-4)

**Ejemplo 16**

65 **17β-Ciano-7α-etil-19-nor-androst-4-en-3-ona y**

**17β-ciano-7β-etil-19-nor-androst-4-en-3-ona**

La 17 $\beta$ -ciano-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se hizo reaccionar de una manera análoga al método indicado en el Ejemplo 3, trabajándose con bromuro de etil-magnesio en dietil-éter en lugar de con bromuro de metil-magnesio. Se obtuvieron la 17 $\beta$ -ciano-7 $\alpha$ -etil-19-nor-androst-4-en-3-ona y la 17 $\beta$ -ciano-7 $\beta$ -etil-19-nor-androst-4-en-3-ona.

5 17 $\beta$ -Ciano-7 $\alpha$ -etil-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,80 (t, 3H, 7-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, J = 7,5Hz), 0,87 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 5,73 (s, 1H, H-4)

17 $\beta$ -Ciano-7 $\beta$ -etil-19-nor-androst-4-en-3-ona:

10 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas):  $\delta$  = 0,88 (t, 3H, 7-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, J = 7,5Hz), 1,00 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 5,82 (s, 1H, H-4)

**Ejemplo 17**

**17 $\beta$ -Ciano-7 $\alpha$ -vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona y  
17 $\beta$ -ciano-7 $\beta$ -vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona**

15 La 17 $\beta$ -ciano-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se hizo reaccionar de una manera análoga al método indicado en el Ejemplo 3, trabajándose con bromuro de vinil-magnesio en lugar de con bromuro de metil-magnesio. Se obtuvieron la 17 $\beta$ -ciano-7 $\alpha$ -vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona y la 17 $\beta$ -ciano-7 $\beta$ -vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona.

20 17 $\beta$ -Ciano-7 $\alpha$ -vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas):  $\delta$  = 0,99 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 5,10 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 5,70 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CH), 5,85 (s, 1H, H-4)

17 $\beta$ -Ciano-7 $\beta$ -vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona:

25 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas):  $\delta$  = 0,99 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 4,94 (d ancho, 1H, J = 10Hz, CH<sub>2</sub>=CH), 5,04 (d ancho, 1H, J = 17Hz, CH<sub>2</sub>=CH), 5,71 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CH), 5,84 (s, 1H, H-4)

**Ejemplo 18**

**17 $\beta$ -Ciano-7 $\alpha$ -ciclopropil-19-nor-androst-4-en-3-ona y  
17 $\beta$ -ciano-7 $\beta$ -ciclopropil-19-nor-androst-4-en-3-ona**

30 La 17 $\beta$ -ciano-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se hizo reaccionar de una manera análoga al método indicado en el Ejemplo 3, trabajándose con bromuro de ciclopropil-magnesio en lugar de con bromuro de metil-magnesio. Se obtuvieron la 17 $\beta$ -ciano-7 $\alpha$ -ciclopropil-19-nor-androst-4-en-3-ona y la 17 $\beta$ -ciano-7 $\beta$ -ciclopropil-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17 $\beta$ -Ciano-7 $\alpha$ -ciclopropil-19-nor-androst-4-en-3-ona:

35 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas):  $\delta$  = 0,05 (m, 1H, ciclopropilo), 0,27 (m, 1H, ciclopropilo), 0,47 (m, 3H, ciclopropilo), 1,00 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 5,88 (s, 1H, H-4)

17 $\beta$ -Ciano-7 $\beta$ -ciclopropil-19-nor-androst-4-en-3-ona:

40 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas):  $\delta$  = 0,13 (m, 1H, ciclopropilo), 0,29 (m, 1H, ciclopropilo), 0,58 (m, 4H, ciclopropilo), 1,01 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 5,81 (s, 1H, H-4)

**Ejemplo 19**

**17 $\alpha$ -Alil-17 $\beta$ -ciano-19-nor-androst-4-en-3-ona**

45 El 17 $\beta$ -ciano-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno se hizo reaccionar de una manera análoga a los métodos indicados en los Ejemplos 10a (utilizándose bromuro de alilo en lugar de bromuro de metilo) y 10b. Se obtuvo la 17 $\alpha$ -alil-17 $\beta$ -ciano-19-nor-androst-4-en-3-ona.

50 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas):  $\delta$  = 0,85 (m, 1H), 1,15 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 5,22 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 5,84 (s, 1H, H-4), 5,92 (m, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>)

**Ejemplo 20**

**17 $\beta$ -Ciano-17 $\alpha$ -etil-19-nor-androst-4-en-3-ona**

55 El 17 $\beta$ -ciano-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno se hizo reaccionar de una manera análoga a los métodos indicados en los Ejemplos 10a (utilizándose bromuro de alilo en lugar de bromuro de metilo) y 10b. Se obtuvo la 17 $\beta$ -ciano-17 $\alpha$ -etil-19-nor-androst-4-en-3-ona.

60 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,97 (t, 3H, 17-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,00 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 5,69 (m, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>)

**Ejemplo 21**

**17 $\beta$ -Ciano-17 $\alpha$ -metil-19-nor-androst-4-en-3-ona**

21a.

**17β-Ciano-17α-metil-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno**

5 El 17β-ciano-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno se hizo reaccionar de una manera análoga al método indicado en el Ejemplo 10a. Se obtuvo el 17β-ciano-17α-metil-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6): 0,93 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 3,45 (s, 3H, 3-O-CH<sub>3</sub>), 5,19 (m, 2H, H4 y H6)

21b.

10 **17β-Ciano-17α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona**

El 17β-ciano-17α-metil-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno se hizo reaccionar de una manera análoga al método indicado en el Ejemplo 10b. Se obtuvo la 17β-ciano-17α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona.

15 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6): 0,97 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 5,69 (s, 1H, H-4)

**Ejemplo 22****17β-Ciano-6β-hidroximetil-17α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona**

20 La 17β-ciano-17α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona se hizo reaccionar de una manera análoga al modo de proceder indicado en el Ejemplo 8. Se obtuvo la 17β-ciano-6β-hidroximetil-17α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas): δ = 1,09 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 3,68 (m, 2H, 6-CH<sub>2</sub>-OH), 5,91 (s, 1H, H-4)

25

**Ejemplo 23****17β-Ciano-6,6-etiliden-17α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona**

30 La 17β-ciano-6β-hidroximetil-17α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona se hizo reaccionar de una manera análoga a las prescripciones indicadas en los Ejemplos 8a y 8b. Se obtuvo la 17β-ciano-6,6-etiliden-17α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas): δ = 0,40 (m, 1H), 0,54 (m, 1H), 0,68 (m, 1H), 0,94 (m, 2H), 1,11 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 5,68 (s, 1H, H-4)

35

**Ejemplo 24****17β-Ciano-17α-metil-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona**

40 El 17β-ciano-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno se hizo reaccionar de una manera análoga al método indicado en el Ejemplo 2b. Se obtuvo la 17β-ciano-17α-metil-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6): 1,04 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 5,73 (s, 1H, H-4), 6,23 (m, 1H, H-6), 6,29 (m, 1H, H-7)

**Ejemplo 25**45 **17β-Ciano-7α,17α-bismetil-19-nor-androst-4-en-3-ona**

La 17β-ciano-17α-metil-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se hizo reaccionar de una manera análoga al método indicado en el Ejemplo 3. Se obtuvo la 17β-ciano-7α,17α-bismetil-19-nor-androst-4-en-3-ona.

50 <sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas): δ = 0,78 (d, 3H, J = 7Hz, 7-CH<sub>3</sub>), 1,11 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 5,84 (s, 1H, H-4)

**Ejemplo 26****17β-Ciano-17α-metil-7α-vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona y**55 **17β-ciano-17α-metil-7β-vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona**

La 17β-ciano-17α-metil-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se hizo reaccionar de una manera análoga al método indicado en el Ejemplo 3, trabajándose con bromuro de vinil-magnesio en lugar de con bromuro de metil-magnesio. Se obtuvieron la 17β-ciano-17α-metil-7α-vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona y la 17β-ciano-17α-metil-7β-vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona.

60

17β-Ciano-17α-metil-7α-vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas): δ = 1,11 (s, 3H), 1,24-1,31 (m, 8H), 5,10 (m, 2H, 7-CH=CH<sub>2</sub>), 5,70 (m, 1H, 7-CH=CH<sub>2</sub>), 5,89 (s, 1H, H-4)

65

17β-Ciano-17α-metil-7β-vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas): δ = 1,09 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 4,93 (d ancho, 1H, J = 10Hz, 7-CH=CH<sub>2</sub>), 5,03 (d ancho, 1 H, J = 17Hz, 7-CH=CH<sub>2</sub>), 5,71 (m, 1H, 7-CH=CH<sub>2</sub>), 5,83 (s, 1H, H-4)

5

### **Ejemplo 27**

#### **17β-Ciano-7α-ciclopropil-17α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-7β-ciclopropil-17α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona**

La 17β-ciano-17α-metil-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se hizo reaccionar de una manera análoga al método indicado en el Ejemplo 3, trabajándose con bromuro de ciclopropil-magnesio en lugar de con bromuro de metil-magnesio. Se obtuvieron la 17β-ciano-7α-ciclopropil-17α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona y la 17β-ciano-7β-ciclopropil-17α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona.

10

17β-Ciano-7α-ciclopropil-17α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas): δ = 0,05 (m, 1H), 0,26 (m, 1 H), 0,39-0,58 (m, 3H), 1,10 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 5,89 (s, 1H, H-4)

15

17β-Ciano-7β-ciclopropil-17α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas): δ = 0,12 (m, 1H), 0,30 (m, 1H), 0,59 (m, 4H), 0,87 (m, 1H), 1,12 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 5,81 (s, 1H, H-4)

20

### **Ejemplo 28**

#### **17β-Ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona**

Una suspensión de 3,4 g del 17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno en 100 ml de 1-metil-2-pirrolidona se mezcló en porciones consecutivamente a 0°C con 4 ml de una solución al 10 % de acetato de sodio así como a esta temperatura con 1,6 g de 1,3-dibromo-5,5-dimetil-hidantoína, se agitó durante 0,5 horas a 0°C (baño de hielo), se mezcló con 1,5 g de bromuro de litio así como con 1,3 g de carbonato de litio, y se agitó durante 3,5 horas a 100°C de temperatura del baño. A continuación, se introdujo con agitación en una mezcla de agua y hielo y de una solución de cloruro de sodio, el precipitado se separó por filtración y la torta del filtro se recristalizó a partir de dimetoxietano. Se obtuvo la 17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona.

25

30

17β-Ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> TMS como patrón interno, señales escogidas): δ = 0,55 (m, 1H, ciclopropilo), 1,18 (m, 1H, ciclopropilo), 1,25 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,44 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 5,85 (s, 1H, H-4), 6,29 (m, 1H, H-6), 6,45 (m, 1H, H-7)

35

### **Ejemplo 29**

#### **17β-Ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

40

29a.

#### **17β-Ciano-17α-etil-15β,16β-metilen 3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno**

El 17β-ciano-15β,16β-metilen-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno se hizo reaccionar tal como se ha descrito en el Ejemplo 10 a. En lugar del yoduro de metilo allí empleado se trabajó en este caso con yoduro de etilo. Se obtuvo 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno.

45

29b.

#### **17β-Ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

50

El compuesto descrito en el Ejemplo 19a se hizo reaccionar de una manera análoga a la prescripción indicada en el Ejemplo 10 b. Se obtuvo la 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-Ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,46 (m, 1H, ciclopropilo), 0,87 (m, 1H, ciclopropilo), 1,08 (m, 1H, ciclopropilo), 1,21 (m, 7H, 18-CH<sub>3</sub>, 17-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, ciclopropilo), 5,86 (s, 1H, H-4)

55

### **Ejemplo 30**

#### **17β-Ciano-17α-etil-6β-hidroximetil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

60

La 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona se hizo reaccionar de una manera análoga al Ejemplo 7, y se obtuvo la 17β-ciano-17α-etil-6β-hidroximetil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-Ciano-17α-etil-6β-hidroximetil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,46 (m, 1H, ciclopropilo), 1,19 (m, 6H, 17-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 18-CH<sub>3</sub>), 3,74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 5,94 (s, 1H, H-4)

5 **Ejemplo 31**

**17β-Ciano-17α-etil-6,6-etilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

La 17β-ciano-17α-etil-6β-hidroximetil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona se hizo reaccionar de una manera análoga al Ejemplo 8, se obtuvo la 17β-ciano-17α-etil-6,6-etilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-Ciano-17α-etil-6,6-etilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,43 (m, 2H, 6,6-etileno/ciclopropilo), 0,59, 0,79, 0,96, 1,08 (4 x m, 4H, 6,6-etileno), 1,22 (m, 6H, 17-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 18-CH<sub>3</sub>), 5,70 (s, 1H, H-4)

15 **Ejemplo 32**

**17β-Ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona**

A partir del 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-3-metoxi-19-nor-androsta-3,5-dieno, de una manera análoga a la prescripción indicada en el Ejemplo 2b, se obtuvo la 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona.

17β-Ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,53 (m, 1H, ciclopropilo), 1,09-1,28 (m, 9H, 18-CH<sub>3</sub>, 17-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> ciclopropil), 5,80 (s, 1H, H-4), 6,25 (m, 1H, H-6), 6,40 (m, 1H, H-7)

25 **Ejemplo 33**

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

La 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se hizo reaccionar de una manera análoga al Ejemplo 3, y después de una cromatografía se obtuvieron como fracción I la 17β-ciano-17α-etil-7α-metil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y como fracción II la 17β-ciano-17α-etil-7β-metil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-Ciano-17α-etil-7α-metil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,45 (m, 1H, ciclopropilo), 0,87 (d, 3H, J = 7,34, 7-CH<sub>3</sub>), 1,23 (m, 6H, 18-CH<sub>3</sub>), 17-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5,86 (s, 1H, H-4)

17β-Ciano-17α-etil-7β-metil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,53 (m, 1H, ciclopropilo), 1,22 (m, 9H, 7-CH<sub>3</sub>, 18-CH<sub>3</sub>, 17-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 5,82 (s, 1H, H-4)

**Ejemplo 34**

**17β-Ciano-17α,7α-dietil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y  
17β-ciano-17α,7β-dietil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

Según el método del Ejemplo 3, con bromuro de etil-magnesio en éter en lugar del bromuro de metil-magnesio, a partir de la 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona, después de una cromatografía se obtuvieron como fracción I la 17β-ciano-17α,7α-dietil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y como fracción II la 17β-ciano-17α,7β-dietil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona

17β-Ciano-17α,7α-dietil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,46 (m, 1H, ciclopropilo), 0,92 (t, 3H, J = 7,34, 7-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,23 (m, 6H, 18-CH<sub>3</sub>, 17-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5,87 (s, 1H, H-4)

17β-Ciano-17α,7β-dietil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,54 (m, 1H, ciclopropilo), 0,94 (t, 3H, J = 7,34, 7-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,21 (t, 3H, J = 7,34, 17-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,24 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 5,84 (s, 1H, H-4)

**Ejemplo 35**

**17β-Ciano-17α-etil-7α-vinil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y  
17β-ciano-17α-etil-7β-vinil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

Según el método del Ejemplo 3, con bromuro de vinil-magnesio en lugar del bromuro de metil-magnesio, a partir de la 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona, después de una cromatografía se obtuvieron

como fracción I la 17β-ciano-17α-etil-7α-vinil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y como fracción II la 17β-ciano-17α-etil-7β-vinil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-Ciano-17α-etil-7α-vinil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

5 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,46 (m, 1H, ciclopropilo), 1,08 (m, 1H, ciclopropilo), 1,22 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,27 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 5,17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 5,81 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CH), 5,87 (s, 1H, H<sub>4</sub>)

17β-Ciano-17α-etil-7β-vinil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

10 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,42 (m, 1H, ciclopropilo), 0,99 (m, 1H, ciclopropilo), 1,24 (m, 6H, 18-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 5,02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 5,85 (s, 1H, H-4), 5,90 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CH)

**Ejemplo 36**

**17β-Ciano-17α-etil-7α-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y  
17β-ciano-17α-etil-7β-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

15 Según el método del Ejemplo 3, con bromuro de ciclopropil-magnesio en lugar del bromuro de metil-magnesio, a partir de la 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona. después de una cromatografía se obtuvieron como fracción I la 17β-ciano-17α-etil-7α-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y como fracción II la 17β-ciano-17α-etil-7β-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-Ciano-17α-etil-7α-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): -0,05 (m, 1H, ciclopropilo), 0,26 (m, 1H, ciclopropilo), 0,42 (m, 3H, ciclopropilo), 1,22 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 18-CH<sub>3</sub>), 5,90 (s, 1H, H-4)

17β-Ciano-17α-etil-7β-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

25 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,25 (m, 1H, ciclopropilo), 0,33 (m, 1H, ciclopropilo), 0,47 (m, 1H, ciclopropilo), 0,60 (m, 2H, ciclopropilo), 1,06 (m, 1H, ciclopropilo), 1,22 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,27 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 5,81 (s, 1H, H-4)

**Ejemplo 37**

**17β-Ciano-17α-etil-6β,7β-metilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y  
17β-ciano-17α-etil-6α,7α-metilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

30 La 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se hace reaccionar según el método indicado en el Ejemplo 9 y, después de una cromatografía, se obtienen como fracción I la 17β-ciano-17α-etil-6β,7β-metilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y como fracción II la 17β-ciano-17α-etil-6α,7α-metilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona

17β-Ciano-17α-etil-6β,7β-metilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

40 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,49 (m, 1H, ciclopropilo), 0,78 (m, 2H, ciclopropilo), 0,96 (m, 1H, ciclopropilo), 1,13 (m, 1H, ciclopropilo), 1,23 (m, 6H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, 18-CH<sub>3</sub>), 6,05 (s, 1H, H-4)

17β-Ciano-17α-etil-6α,7α-metilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

45 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,52 (m, 1H, ciclopropilo), 0,59 (m, 1H, ciclopropilo), 0,97 (m, 1H, ciclopropilo), 1,17 (m, 1H, ciclopropilo), 1,18 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,23 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 6,12 (s, 1H, H-4)

**Ejemplo 38**

**17β-Ciano-17α,7α-dimetil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y  
17β-ciano-17α,7β-dimetil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

50 La 17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se hace reaccionar de una manera análoga al Ejemplo 3 y, después de una cromatografía, se obtienen como fracción I la 17β-ciano-17α,7α-dimetil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y como fracción II la 17β-ciano-17α,7β-dimetil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-Ciano-17α,7α-dimetil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

55 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,44 (m, 1H, ciclopropilo), 0,88 (d, 3H, J = 6,97Hz, 7-CH<sub>3</sub>), 1,08 (m, 1H, ciclopropilo), 1,20 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,40 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 5,86 (s, 1H, H-4)

17β-Ciano-17α,7β-dimetil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

60 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,51 (m, 1H, ciclopropilo), 0,98 (m, 1H, ciclopropilo), 1,06 (m, 1H, ciclopropilo), 1,20 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,22 (d, 3H, J = 5,87Hz, 7-CH<sub>3</sub>), 1,38 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 5,83 (s, 1H, H-4)

**Ejemplo 39**

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

65

La 17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se hace reaccionar según el método del Ejemplo 3 con bromuro de etil-magnesio en éter en lugar del bromuro de metil-magnesio, y, después de una cromatografía, se obtienen como fracción I la 17β-ciano-17α-metil-7α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y como fracción II la 17β-ciano-17α-metil-7β-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-Ciano-17α-metil-7α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,45 (m, 1H, ciclopropilo), 0,92 (m, 3H, 7-CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 1,20 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,39 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 5,87 (s, 1H, H-4)

17β-Ciano-17α-metil-7β-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,52 (m, 1H, ciclopropilo), 0,94 (m, 3H, 7-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,07 (m, 1H, ciclopropilo), 1,21 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,38 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 5,84 (s, 1H, H-4)

#### **Ejemplo 40**

#### **17β-Ciano-17α-metil-7α-vinil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-17α-metil-7β-vinil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

La 17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se hace reaccionar según el método del Ejemplo 3 con bromuro de vinil-magnesio en lugar del bromuro de metil-magnesio y, después de una cromatografía, se obtienen como fracción I la 17β-ciano-17α-metil-7α-vinil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y como fracción II la 17β-ciano-17α-metil-7β-vinil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-Ciano-17α-metil-7α-vinil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,45 (m, 1H, ciclopropilo), 1,09 (m, 1H, ciclopropilo), 1,19 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,37 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 5,16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 5,82 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CH), 5,87 (s, 1H, H-4)

17β-Ciano-17α-metil-7β-vinil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,40 (m, 1H, ciclopropilo), 0,98 (m, 2H, ciclopropilo), 1,20 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,36 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 5,03 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 5,85 (s, 1H, H-4), 5,90 (m, 1H, CH<sub>2</sub>=CH)

#### **Ejemplo 41**

#### **17β-Ciano-17α-metil-7α-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y 17β-ciano-17α-metil-7β-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

La 17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se hace reaccionar según el método del Ejemplo 3 con bromuro de ciclopropil-magnesio en lugar del bromuro de metil-magnesio y, después de una cromatografía, se obtienen como fracción I la 17β-ciano-17α-metil-7α-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y como fracción II la 17β-ciano-17α-metil-7β-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-Ciano-17α-metil-7α-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,05 (m, 1H, ciclopropilo), 0,35 (m, 1H, ciclopropilo), 0,41 (m, 1H, ciclopropilo), 0,49 (m, 1H, ciclopropilo), 0,59 (m, 2H, ciclopropilo), 1,19 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,41 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 5,90 (s, 1H, H-4)

17β-Ciano-17α-metil-7β-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,25 (m, 1H, ciclopropilo), 0,33 (m, 1H, ciclopropilo), 0,45 (m, 1H, ciclopropilo), 0,60 (m, 2H, ciclopropilo), 0,79 (m, 1H, ciclopropilo), 0,87 (m, 1H, ciclopropilo), 0,94 (m, 1H, ciclopropilo), 1,07 (m, 1H, ciclopropilo), 1,22 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,39 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 5,82 (s, 1H, H-4)

#### **Ejemplo 42**

#### **17β-Ciano-17α-metil-6β-hidroximetil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

La 17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona se hace reaccionar de una manera análoga al procedimiento indicado en el Ejemplo 7. Se obtiene la 17β-ciano-17α-metil-6β-hidroximetil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-Ciano-17α-metil-6β-hidroximetil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,45 (m, 1H, ciclopropilo), 1,08 (m, 1H, ciclopropilo), 1,18 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,38 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 3,74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 5,94 (s, 1H, H-4)

#### **Ejemplo 43**

#### **17β-Ciano-17α-metil-6,6-etilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

La 17β-Ciano-17α-metil-6β-hidroximetil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona se hace reaccionar de una manera análoga al procedimiento indicado en los Ejemplos 8a y 8b. Se obtiene la 17β-ciano-17α-metil-6,6-etilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-Ciano-17α-metil-6,6-etilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,42-1,08 (m, 6H, 6,6-etileno/ciclopropilo), 1,22 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,39 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 5,70 (s, 1H, H-4)

5 **Ejemplo 44**

**17β-Ciano-17α-metil-6β,7β-metilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y  
17β-ciano-17α-metil-6α,7α-metilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

10 La 17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se hace reaccionar según el método indicado en el Ejemplo 9, y se obtienen como fracción I la 17β-ciano-17α-metil-6β,7β-metilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y como fracción II la 17β-ciano-17α-metil-6α,7α-metilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona

17β-Ciano-17α-metil-6β,7β-metilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

15 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,47(m, 1H, ciclopropilo), 0,80 (m, 2H, ciclopropilo), 0,97 (m, 1H, ciclopropilo), 1,13 (m, 1H, ciclopropilo), 1,22 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,40 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 6,05 (s, 1H, H-4)

17β-Ciano-17α-metil-6α,7α-metilen-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

20 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,50 (m, 1H, ciclopropilo), 0,59 (m, 1H, ciclopropilo), 0,98 (m, 1H, ciclopropilo), 1,16 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 1,41 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 6,12 (s, 1H, H-4)

**Ejemplo 45**

**17β-Ciano-17α-metil-6β,7β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y  
17β-ciano-17α-metil-6α,7α-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona**

25 La 17β-ciano-17α-metil-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona se hace reaccionar según el método indicado en el Ejemplo 9 y, después de una cromatografía, se obtienen como fracción I 17β-ciano-17α-metil-6α,7α-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona y como fracción II la 17β-ciano-17α-metil-6β,7β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona.

17β-Ciano-17α-metil-6α,7α-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

30 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,68 (m, 1H), 0,77 (m, 1H), 0,90 (m, 1H), 1,12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,68 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 6,03 (s, 1H, H-4)

17β-Ciano-17α-metil-6β,7β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona:

35 <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,52 (m, 1H), 0,93 (m, 1H), 1,08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,95 (m, 1H), 2,37-2,48 (m, 2H), 6,11 (s, 1H, H-4)

**Ejemplo 46**

**4-Cloro-17β-ciano-17α-etil-19-nor-androst-4-en-3-ona**

40 100 mg de la 17β-ciano-17α-etil-19-nor-androst-4-en-3-ona se disuelven en 1,1 ml de piridina y se enfrían a 0°C. Después de la adición de 42 μl de cloruro de sulfurilo se agita posteriormente durante 1,5 horas a esta temperatura. Después de haber mezclado con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, con agua y con acetato de etilo, las fases se separan y la fase orgánica se lava con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio. Después de haber secado la fase orgánica sobre sulfato de sodio y de una filtración, se concentra por evaporación y el residuo se cromatografía en presencia de gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo y n-hexano. Se obtiene la 4-cloro-17β-ciano-17α-etil-19-nor-androst-4-en-3-ona.

4-cloro-17β-ciano-17α-etil-19-nor-androst-4-en-3-ona:

50 <sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,97 (t, 3H, J = 7,3, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1,00 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1,99 (m, 1H), 2,08-2,22 (m, 2H), 3,10 (m, 1H)

**Ejemplo 47**

**17β-Ciano-3-hidroxiimino-17α-etil-19-nor-androst-4-en-3-ona**

55 100 mg de la 17β-ciano-17α-etil-19-nor-androst-4-en-3-ona se disuelven en 1 ml de piridina y se mezclan con 34,5 mg de hidrocloreto de hidroxilamina. Después de haber agitado durante una hora a temperatura del baño de 125°C, la tanda se distribuye entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lava con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra por evaporación. Después de una cromatografía en presencia de gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo y n-hexano, el material eluido que contiene el producto se concentra por evaporación y se recristaliza a partir de una mezcla de acetona y diisopropil-éter. Se obtiene la 17β-ciano-3-hidroxiimino-17α-etil-19-nor-androst-4-en-3-ona como una mezcla de E/Z de las oximas.

60

17β-Ciano-3-hidroxiimino-17α-etil-19-nor-androst-4-en-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6): 0,41 (m, 1H), 0,96 (t, 3H, J = 7,3, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0,99 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>), 2,82 y 2,98 (en cada caso m, en común 1H), 5,76 y 6,36 (en cada caso s, en común 1H, H-4)

5 **Ejemplo 48****17β-Ciano-19-nor-androsta-4,9-dien-3-ona**48a.**17β-Ciano-3,3-dimetoxiestr-5(10)-eno**

10 75 g de la 3,3-dimetoxiestr-5(10)-en-17-ona se hacen reaccionar de una manera análoga al método indicado en el Ejemplo 1d. El producto así obtenido se recoge en una mezcla de diisopropil-éter y hexano, el residuo se separa por filtración y el material filtrado se concentra por evaporación. Después de una cristalización del residuo de la concentración por evaporación a partir de diisopropil-éter, se obtiene el 17β-ciano-3,3-dimetoxiestr-5(10)-eno

15 17β-Ciano-3,3-dimetoxiestr-5(10)-eno:

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6): 0,84 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 1,46 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 3,07 (s, 3H, 3-OCH<sub>3</sub>), 3,10 (s, 3H, 3-OCH<sub>3</sub>)

20 48b.**17β-Cianoestr-5(10)-en-3-ona**

25 3 g del 17β-ciano-3,3-dimetoxiestr-5(10)-eno se suspenden en una mezcla de 24 ml de diclorometano y 70 ml de terc.-butanol. Después de la adición de 28 ml de agua y de 0,11 ml de ácido perclórico al 60 %, se agita hasta la conversión completa, se mezcla con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo. Después de haber lavado la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, de haber secado la fase orgánica sobre sulfato de sodio y de haber filtrado, como residuo de la concentración por evaporación del material filtrado se obtiene la 17β-cianoestr-5(10)-en-3-ona, que se trata ulteriormente sin purificar.

30 48c.**17β-Ciano-19-nor-androsta-4,9-dien-3-ona**

35 2,4 g de la 17β-cianoestr-5(10)-en-3-ona se mezclan con 35 ml de piridina y con 3,2 g de hidrobromuro-perbromuro de piridinio. Se agita durante 1 hora a la temperatura ambiente y a continuación durante 4 horas a 50°C. Después del enfriamiento, se extrae con 40 ml de ácido clorhídrico acuoso 6 N enfriado con hielo, y se extrae con acetato de etilo. Después de haber lavado la fase orgánica con ácido clorhídrico acuoso 1 N, y con una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio, de haber secado sobre sulfato de sodio y de haber filtrado, se concentra por evaporación y el residuo de la concentración por evaporación se purifica mediante una cromatografía en presencia de gel de sílice con una mezcla de acetato de etilo y n-hexano. Se obtiene la 17β-ciano-19-nor-androsta-4,9-dien-3-ona

40

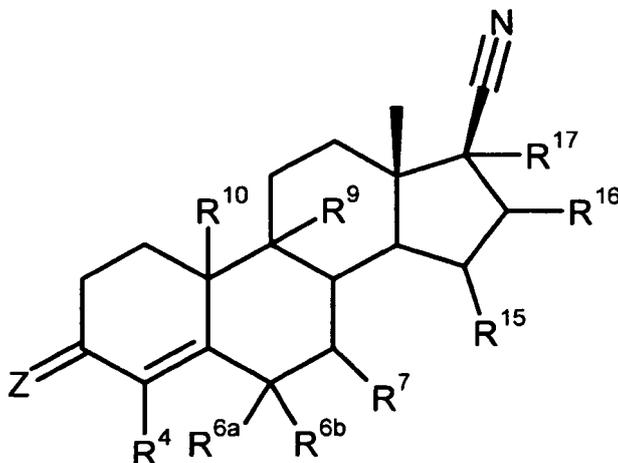
17β-Ciano-19-nor-androsta-4,9-dien-3-ona:

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d6): 0,94 (s, 3H, 17-CH<sub>3</sub>), 1,09-1,22 (m, 2H), 1,25-1,41 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,75-2,90 (m, 2H), 5,56 (s, 1H, H-4)

45

## REIVINDICACIONES

1. Derivado de 17β-ciano-19-nor-androst-4-eno con la fórmula química general (1)



(1)

concretamente

- 5
- 17 β-ciano-6β-hidroximetilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-17α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17α-alil-17β-ciano-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-17α-etil-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 10
- 17β-ciano-6,6-etanodiil-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-6β,7β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-6α,7α-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-17α-metil-6β-hidroximetilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 15
- 17β-ciano-6,6-etanodiil-17α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-7α-etil-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-17α-metil-6α,7α-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-17α-metil-6β,7β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-7β-etil-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 20
- 17β-ciano-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona,
  - 17β-ciano-17α-metil-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona,
  - 17β-ciano-17α-metil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-17α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 7α,17α-bismetil-17β-ciano-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 25
- 17β-ciano-7α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-7β-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-7α-vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-7β-vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-7α-ciclopropil-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-7β-ciclopropil-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 30
- 17β-ciano-7α-ciclopropil-17α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-7β-ciclopropil-17α-metil-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-17α-metil-7α-vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-17α-metil-7β-vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-15β,16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona,
- 35
- 17β-ciano-15β,16β-metilen-6β-hidroximetilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17α-etil-17β-ciano-15β,16β-metilen-6β-hidroximetil-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-6β,7β-15β,16β-bismetilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-6α,7α-15β,16β-bismetilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-7β-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 40
- 17β-ciano-7α-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-7β-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
  - 17β-ciano-7α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,

- 17β-ciano-7β-metil-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 17β-ciano-7α-metil-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 17β-ciano-17α-metil-15β, 16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona,
- 17β-ciano-17α-etil-15β, 16β-metilen-19-nor-androsta-4,6-dien-3-ona,
- 5     • 17β-ciano-15β, 16β-metilen-7β-vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 17β-ciano-15β, 16β-metilen-7α-vinil-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 17β-ciano-6,6-etanodiil-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 17β-ciano-15α, 16α-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 10     • 17β-ciano-17α, 7α-dimetil-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 17β-ciano-17α, 7β-dimetil-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 17β-ciano-17α-metil-7α-etil-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 17β-ciano-17α-metil-7β-etil-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 17β-ciano-17α-metil-7α-vinil-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 15     • 17β-ciano-17α-metil-7β-vinil-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 17β-ciano-17α-metil-7α-ciclopropil-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 17β-ciano-17α-metil-7β-ciclopropil-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 17β-ciano-17α-metil-6β-hidroximetil-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 17β-ciano-17α-metil-6,6-etilen-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 20     • 17β-ciano-17α-metil-6β, 7β-metilen-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 17β-ciano-17α-metil-6α, 7α-metilen-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 17β-ciano-17α-etil-7α-metil-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 17β-ciano-17α-etil-7β-metil 15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 17β-ciano-17α, 7α-dietil-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 25     • 17β-ciano-17α, 7β-dietil-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 17β-ciano-17α-etil-7α-vinil-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 17β-ciano-17α-etil-7β-vinil-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 17β-ciano-17α-etil-7α-ciclopropil-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 17β-ciano-17α-etil-7β-ciclopropil-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 30     • 17β-ciano-17α-etil-6,6-etilen-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona,
- 17β-ciano-17α-etil-6β, 7β-metilen-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona o
- 17β-ciano-17α-etil-6α, 7α-metilen-15β, 16β-metilen-19-nor-androst-4-en-3-ona.

2. Utilización del derivado de 17β-ciano-19-nor-androst-4-eno de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento destinado a la contracepción oral y al tratamiento de trastornos pre-, peri- y postmenopáusicos.

35 3. Utilización de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque el medicamento tiene un efecto gestágeno y antimineralocorticoide.

4. Medicamentos que contienen por lo menos un derivado de 17β-ciano-19-nor-androst-4-eno de acuerdo con la reivindicación 1, así como por lo menos una apropiada sustancia aditiva farmacéuticamente inocua.

5. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 4, que contiene además por lo menos un estrógeno.

6. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el estrógeno es el etinilestradiol.

40 7. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque el estrógeno es un estrógeno natural.

8. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque el estrógeno natural es el estradiol.

9. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque el estrógeno natural es el valerato de estradiol.

45 10. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque el estrógeno natural es un estrógeno conjugado.