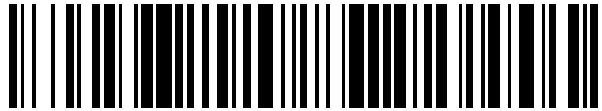


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 488 095**

51 Int. Cl.:

**C07J 33/00** (2006.01)

**C07J 43/00** (2006.01)

**A61K 31/58** (2006.01)

**A61P 5/36** (2006.01)

**C07J 41/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.03.1999 E 08101671 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.04.2014 EP 2039701**

54 Título: **20-Ceto-11Beta-Arilesteroides y sus derivados que tienen actividad hormonal agonista y antagonista**

30 Prioridad:

**06.03.1998 US 35949**

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

**26.08.2014**

73 Titular/es:

**RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE (100.0%)  
3040 Cornwallis Road, P.O. Box 12194  
Research Triangle Park, NC 27709-2194, US**

72 Inventor/es:

**COOK, EDGAR C.;  
KEPLER, JOHN A.;  
ZHANG, PING-SHENG;  
LEE, YUE-WEI y  
TALLENT, RAY C.**

74 Agente/Representante:

**POLO FLORES, Carlos**

**ES 2 488 095 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

20-Ceto-11Beta-Arilesteroides y sus derivados que tienen actividad hormonal agonista y antagonista

### 5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

#### Campo de la Invención

Esta invención se refiere a una clase novedosa de esteroides, los cuales se cree que se unen al receptor de progestina y que muestran una potente actividad antiprogestacional, intermediarios esteroideos, que son útiles para preparar los mismos y procedimientos para la preparación de intermediarios esteroideos. Dichos compuestos son útiles para el tratamiento de fibroides, endometriosis y ciertos tumores, para causar maduración cervical antes del parto, en terapia de reemplazo hormonal y en el control de la fertilidad y la reproducción.

#### 15 Análisis de los Antecedentes:

La progesterona tiene una función importante en la salud y funcionamiento reproductor. Sus efectos en, por ejemplo, el útero, pecho, cuello uterino y unidad hipotalámico-pituitaria están bien establecidos. También tiene actividades extra reproductoras que han sido menos estudiadas, tales como efectos en el cerebro, el sistema inmune, el sistema endotelial vascular y el metabolismo de lípidos. Dada esta amplia escala de efectos, es evidente que los compuestos que se parecen a algunos de los efectos de la progesterona (agonistas), antagonizan estos efectos (antagonistas) o muestran efectos mezclados (agonistas parciales o agonista/antagonista mixto) que pueden ser útiles en el tratamiento de una diversidad de patologías y afecciones.

Las hormonas esteroideas ejercen sus efectos, en parte, uniéndose a receptores intracelulares. Los compuestos que se unen a los receptores apropiados y son antagonistas o agonistas parciales de las hormonas estrogénicas y androgénicas han sido enormemente conocidos, pero no fue hasta 1982 que el descubrimiento de compuestos que se unen al receptor de progesterona y antagonizan los efectos de progesterona se anunció. Desde entonces, se ha informado de varios de estos compuestos en la bibliografía científica y de patentes y se han estudiado sus efectos *in vitro*, en animales y en seres humanos. Aunque los compuestos, tales como estrógenos y ciertos inhibidores de enzimas pueden evitar los efectos fisiológicos de progesterona endógena, en este análisis la "antiprogestina" está confinada a aquellos compuestos que se unen al receptor de progestina.

Ahora está disponible la información que indica que las antiprogestinas serán eficaces en varias afecciones médicas. Esta información se ha resumido en un informe del Institute of Medicine (Donaldson, Molly S.; Dorflinger, L.; Brown, Sarah S.; Benet, Leslie Z., Editores, Clinical Applications of Mifepristone (RU 486) and Others Antiprogestins, Committee on Antiprogestins: Assessing the Science, Institute of Medicine, National Academy Press, 1993). En vista de la función fundamental que tiene la progesterona en la reproducción, no es sorprendente que las antiprogestinas tengan una función en una parte del control de fertilidad, incluyendo anticoncepción (a largo plazo y emergencia o post-coital), inducción de menstruación y terminación médica del embarazo, pero existen muchos otros usos potenciales que se han apoyado por estudios clínicos o preclínicos pequeños. Entre estos se encuentran los siguientes:

1. Dolores de parto y parto - Las antiprogestinas pueden usarse para la maduración cervical antes de la inducción del parto tal como al final o cuando el parto debe inducirse a muerte del feto. También pueden usarse para ayudar a inducir el parto en embarazos de término o post-término.

2. Tratamiento de leiomiomas uterinos (fibroides) - estos tumores no malignos pueden afectar hasta un 20% de las mujeres con más de 30 años de edad y son una de las razones más comunes para cirugía en mujeres durante sus años reproductores. La histerectomía, el tratamiento común para síntomas persistentes, por supuesto, da como resultado la esterilidad.

3. Tratamiento de endometriosis - esta afección común (del 5 al 15% de incidencia, mucho mayor en mujeres infértiles) y por lo general dolorosa se trata ahora con fármacos como danazol o análogos de hormona de liberación de gonadotropina que tienen efectos secundarios importantes, o deben tratarse quirúrgicamente.

4. Terapia de reemplazo hormonal, en la que se proporcionan para interrumpir o acortar la actividad de las progestinas.

5. Cánceres, particularmente cáncer de mama - la presencia de receptores de progestina en muchos cánceres de mama ha sugerido el uso de antiprogestinas para el tratamiento de cáncer metastático o para la prevención de repetición o desarrollo inicial de cáncer.
6. Otros tumores tales como meningiomas - estos tumores de membrana cerebral, aunque no malignos, dan como resultado la muerte del paciente y carecen de tratamientos que no son quirúrgicos.
7. Anticoncepción masculina - las antiprogestinas pueden interferir con la viabilidad del esperma, aunque ya sea un efecto antiprogestacional o no sea controvertido, ya que se puede relacionar con la actividad antiglicocorticoide de dichos compuestos.
8. Efectos antiestrogénicos - al menos algunas antiprogestinas se oponen a la acción de los estrógenos en ciertas pruebas, pero aparentemente a través de un mecanismo que no involucra receptores hormonales clásicos. Esto abre una diversidad de posibilidades para su uso médico.
9. Efectos antiglicocorticoides - este es un efecto secundario común de las antiprogestinas, que pueden usarse en ciertos casos, tales como el tratamiento de síndrome de Cushing, y pueden tener una función importante en trastornos inmunes, por ejemplo. En otros casos, es deseable reducir al mínimo dichos efectos.
- Los efectos y usos de agonistas de progesterona se han documentado bien. Además, recientemente se ha mostrado que ciertos compuestos estructuralmente relacionados con antiprogestinas conocidas tienen una fuerte actividad agonista en ciertos sistemas biológicos (por ejemplo, los efectos clásicos de progestina en el útero de conejo inmaduro iniciado con estrógeno; C. E. Cook y col., *Life Sciences*, 52, 155-162 (1993)). Dichos compuestos son agonistas parciales en sistema de receptor derivados de célula humana, donde unen a un sitio distinto tanto de los sitios de progestina como antiprogestina (Wagner y col., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93, 8739-8744 (1996)). Por lo tanto, la clase general de antiprogestinas puede tener muchas subclases, que pueden variar en sus perfiles clínicos.

Las antiprogestinas anteriores, además de tener un sustituyente  $11\beta$ -arilo, se sustituyeron con un grupo  $17\beta$ -hidroxilo y diversos sustituyentes  $17\alpha$ . (Véase, por ejemplo, Teutsch, Jean G.; Costerousse, Germain; Philibert, Daniel, y Deraedt, Roger. Novel steroids. documento U.S. 4.386.085, 1983; Philibert, Daniel; Teutsch, Jean G.; Costerousse, Germain, y Deraedt, Roger. 3-Ceto-19-nor- $\Delta$ -4,9-steroids. Documento U.S. 4.477.445. 1983; Teutsch, Jean G.; Pantin, Germain; Costerousse, Saint-Maurice; Daniel Philibert; La Varenne Saint Hilaire; Roger Deraedt, inventores Steroids derivaties. Roussel Uclaf, cesionario. Documento U.S. 4.447.424. 1984; Cook, C. Edgar; Tallent, C. Ray; Reel, Jerry R., y Wani, Mansukh C.  $17\alpha$ -(Substituted-methyl)- $17\beta$ -hydroxy/esterified hydroxy steroids and pharmaceutical compositions containing them. Documento U.S. 4.774.236 (1988) y 4.861.763 (1989)). Después se descubrió que un grupo  $17\beta$ -acetilo,  $17\alpha$ -aciloxi en presencia de  $11\beta$ -arilo también puede generar compuestos con efectos antiprogestacionales (Cook, C. Edgar, Lee, Y.-W.; Reel, Jerry R.; Wani, Mansukh C, Rector, Douglas.  $11\beta$ -Substituted Progesterone Analogs. Patentes de Estados Unidos N° 4.954.490 (1990) y 5.073.548 (1991)), y también se han hecho diversas permutas de estos hallazgos. Sin embargo, la introducción de un grupo  $16\alpha$ -etilo o un sustituyente hidrógeno en la posición  $17\alpha$  en la serie  $17\beta$ -acilo de los compuestos se indica que conduce a la actividad agonista o agonista parcial (C. E. Cook y col., *Life Sciences*, 52, 155-162 (1993)).

En general, sin embargo, la actividad antiprogestacional siempre ha estado asociada con la presencia de un sustituyente  $11\beta$ -arilo en el núcleo esteroidal, junto con un resto  $\Delta^{4,9}$ -3cetona o  $\Delta^4$ -3-cetona. Se ha indicado una amplia latitud en los sustituyentes en la porción  $11\beta$ -arilo asociada con la actividad antiprogestacional (véase, Teutsch, G. y Philibert, D. History and perspectives of antiprogestins from the chemist's point of view. *Human reproduction*. Junio; 9 (Suplemento 1): 12-31 (1994)). Un aspecto novedoso de la presente invención es el descubrimiento de que para lograr una respuesta antiprogestacional fuerte y esencialmente completa y poco o ningún efecto agonista en una medida *in vivo* clásica de la respuesta progestacional (la adaptación de McGinty de la prueba de Clauberg en el conejo hembra inmaduro iniciado con estrógeno), el grupo aromático en la posición  $11\beta$  en presencia del patrón de sustitución  $17\beta$ -acil- $17\alpha$ -aciloxi, está mejor sustituido con un resto de nitrógeno básico.

Las patentes de Cook y col. (1989, 1991) a las que se ha hecho referencia anteriormente muestran el uso de un sustituyente N,N-dimetilamino acíclico en la posición 4 (posición *para*) del sustituyente  $11\beta$ -arilo en presencia del patrón de sustitución  $17\beta$ -acetilo,  $17\alpha$ -aciloxi. Ashby y col. (Ashby J; Paton D; Lefevre PA, Cyclic amines as less mutagenic replacements for dimethyl amino (-NMe<sub>2</sub>) substituents on aromatic organic compounds: implications for carcinogenicity and toxicity. *Cancer Lett*, 1983 17: 263-71 (1983)) descubrieron que el uso de un sustituyente amino cíclico en ciertos compuestos arilo carcinogénicos notablemente reduce o elimina la mutagenicidad.

Wunerwald y col. DD 290 198 (1991), titulado en parte, "11 $\beta$ -aryl substituierten Estra-4,9-dien-3-one-17(S)-spiro-1'-cyclohexan-2'-onen and 11 $\beta$ -arylsubstituierten Estra-4,9-dien-3-one-17(S)-spiro-1 'cyclohexan-2'-olen sowie deren derivate" ilustran compuestos esteroideos que llevan una sustitución de cetona espirocíclica C<sub>17</sub> y alcohol.

5

Rohde y col., documento U.S. 4.609.651, informan de 11 $\beta$ -arilestradienos su producción y preparaciones farmacéuticas que los contienen. Estos compuestos están 17 $\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -alqueno sustituidos.

Kim y col., documento PCT WO 96/30390 (1996) informan de un procedimiento para preparar 17 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -(4-N, N-dimetilamino-fenil)-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona, intermedios útiles en el procedimiento, y el procedimiento para la preparación de dichos intermedios. Ambos grupos 11 $\beta$ -4-N,N-dimetilaminofenilo y  $\alpha$ -acetoxi están indicados como esenciales. No se sugieren ni heterociclos de nitrógeno ni grupos 17 $\alpha$ -carboniloxi.

Kim y col. documento PCT WO 97/4145 informan de 21 derivados de progesterona sustituida que llevan un grupo fenilo 11 $\beta$ -sustituido pero ninguna sustitución heterocíclica.

A pesar de la promesa clínica de las antiprogestinas, como en el 1 de enero de 1998, no existen fármacos de antiprogestina comercializados en Estados Unidos y muchos otros países. Solamente un único fármaco de antiprogestina está aprobado y disponible para su uso clínico en cualquier parte del mundo y ese fármaco, mifepristona, se usa principalmente para la terminación médica del embarazo. Varios factores son la causa de esta situación, pero ciertamente existe la necesidad de nuevos fármacos antiprogestacionales que puedan usarse para las afecciones que se han descrito anteriormente.

Por consiguiente, existe la necesidad de compuestos antiprogestina que muestren una especificidad mayor.

25

#### RESUMEN DE LA INVENCION

En una característica novedosa de la presente invención, se descubre que la presencia de un anillo 17,17-espiro, mientras retiene la 20-cetona y el patrón 17 $\alpha$ -O-C(=O), como se muestra en la estructura II a continuación, da como resultado una estructura mucho más rígida para estos restos, sin embargo, conduce a compuestos con potente actividad antiprogestacional no acompañada por ninguna actividad agonista importante en la variación de McGinty del ensayo clásico de Clauberg. Además, estos compuestos muestran sorprendentemente una unión notablemente reducida al receptor de hormona de andrógeno, en contraste con la unión de andrógeno relativamente fuerte habitual observada con las antiprogestinas conocidas.

35

También se describen intermedios para la preparación de compuestos esteroideos que tienen actividad de progesterona, que caracterizan un grupo hidroxilo C<sub>5</sub>, un procedimiento para preparar dichos compuestos abriendo el epóxido C<sub>5-10</sub> correspondiente.

#### BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

Una apreciación más completa de la invención y muchas de las ventajas de las mismas se obtendrán fácilmente según las mismas se van entendiendo mejor por referencia a la siguiente descripción detallada al considerarse junto con los dibujos adjuntos, en los que:

45

La figura 1 ilustra un esquema sintético para preparar compuestos sustituidos de éster 17 $\beta$ -acetil, 17 $\alpha$ -carboxílico;

la figura 2 ilustra un esquema sintético para preparar compuestos de 17-espirolactona de la presente invención;

50

la figura 3 ilustra un esquema sintético para preparar compuestos sustituidos de 17 $\alpha$ -etinilo y 17 $\alpha$ -oximetilo que no forman parte de la presente invención;

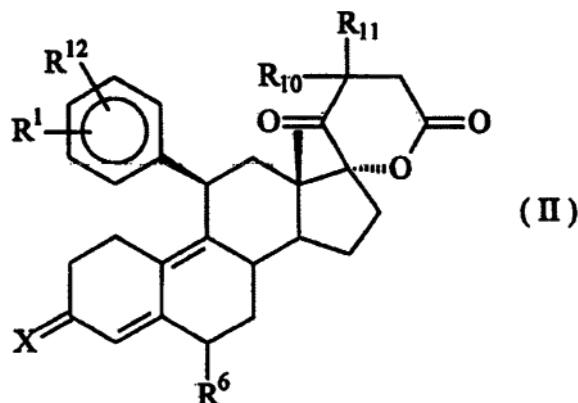
la figura 4 ilustra un esquema sintético para preparar compuestos sustituidos de 17 $\alpha$ -aciloxi que no forman parte de la presente invención; y

55

la figura 5 ilustra un esquema sintético para preparar compuestos sustituidos de 17 $\alpha$ -alquilo que no forman parte de la presente invención.

#### DESCRIPCION DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERIDAS

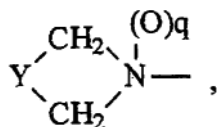
La presente invención se refiere a un compuesto esteroide hormonal o antihormonal de estructura II,



5 en la que

R<sup>1</sup> es (R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N)-, en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden ser combinaciones de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o

R<sup>1</sup> es (R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>(O))-, en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden ser combinaciones de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o en la que R<sup>1</sup> es



15 en la que q es 0 ó 1, Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, donde m es un número entero de 0 a 5, o Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, donde n = 0 a 2, p = 0 a 2 y Z es un heteroátomo (opcionalmente sustituido y donde los grupos CH<sub>2</sub> pueden estar opcionalmente sustituidos; o

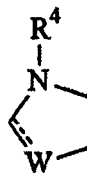
R<sup>1</sup> es (N-imidazolil)- o (N-pirrolil)-; o

20 R<sup>1</sup> es halo-, HO-, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>O-, CH<sub>3</sub>O-, CH<sub>3</sub>S-, CH<sub>3</sub>S(O)-, CH<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CO-, CH<sub>3</sub>CH(OH)-, NC-, HCC-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CC-, (2'- ó 3'-furilo), (2'- ó 3'-tiofenil)-, (2', 3'- ó 4'-piridil)-, (2'-tiazolil)-, (2'-N-metilimidazolil)-, (5'-pirimidinil)-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-, H<sub>2</sub>C=CH-, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-, o MeC(=CH<sub>2</sub>)-; y

R<sup>12</sup> es H o halo; o

R<sup>1</sup> y R<sup>12</sup> se combinan para formar un anillo

25

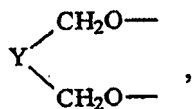


donde W es CH<sub>2</sub>, CH, NH, N, O o S, y R<sup>4</sup> es H, CH<sub>3</sub> o C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;

30 X es O o NOR<sup>5</sup>, donde R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub> o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o

X es (H, H), (H, OH), (H, OSi(alquilo inferior)<sub>3</sub>), o (H, OCOR<sup>5</sup>), donde R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroaralquenilo o heteroaralquinilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o

35 X es



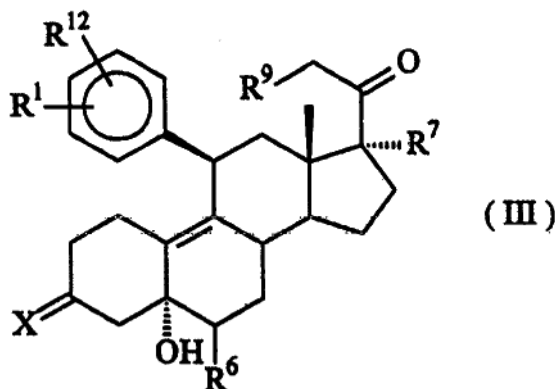
donde Y es  $-(\text{CH}_2)_m-$ , donde  $m = 0$  a  $3$ , o Y es  $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z-(CH}_2)_p-$ , donde  $n = 0$  a  $2$ ,  $p = 0$  a  $2$  y Z es un heteroátomo, 5  
opcionalmente sustituido, o Z es un átomo de carbono sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior;  
 $\text{R}^6$  es H,  $\text{CH}_3$  o halógeno;

$\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$  son H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_4$ , alquino  $\text{C}_2\text{-C}_4$ , cicloalquilo  $\text{C}_4\text{-C}_8$ , arilo  $\text{C}_6$ , aralquilo, aralqueno, 10  
aralquino, heteroaralquilo, heteroaralqueno o heteroaralquino, cualquiera de los cuales puede estar  
opcionalmente sustituido; o

$\text{R}^{10}$  y  $\text{R}^{11}$  forman con el átomo de carbono unido una estructura cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_8$  opcionalmente sustituida y sales 15  
farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización preferida, el grupo  $\text{R}^1$  o el átomo de nitrógeno del anillo formado por  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^{12}$  está en la posición 4 15  
del anillo fenilo.

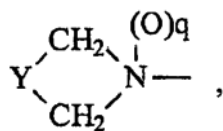
También se describe un intermedio para la preparación de un compuesto esteroide hormonal o antihormonal, de la 20  
fórmula (III)



20 en la que

$\text{R}^1$  es  $(\text{R}^2\text{R}^3\text{N})-$ , donde  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  pueden ser combinaciones de H, alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$ , alqueno  $\text{C}_2\text{-C}_4$  o 25  
alquino  $\text{C}_2\text{-C}_4$ , cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o

$\text{R}^1$  es  $(\text{R}^2\text{R}^3\text{N(O)})-$ , donde  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  pueden ser combinaciones de alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , cicloalquilo  $\text{C}_3\text{-C}_6$ , alqueno  $\text{C}_1\text{-C}_4$  o 30  
alquino  $\text{C}_2\text{-C}_4$ , cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o en la que  
 $\text{R}^1$  es

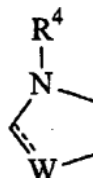


30 donde q es 0 ó 1, Y es  $-(\text{CH}_2)_m-$ , donde m es un número entero de 0 a 5, o Y es  $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z-(CH}_2)_p-$ , donde  $n = 0$  a 2,  $p$  35  
 $= 0$  a 2 y Z es un heteroátomo (opcionalmente sustituido y donde los grupos  $\text{CH}_2$  pueden estar opcionalmente  
sustituidos); o

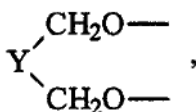
35  $\text{R}^1$  es (N-imidazolil)- o (N-pirrolil)-; o

$\text{R}^1$  es halo-, HO-,  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O-}$ ,  $\text{CH}_3\text{O-}$ ,  $\text{CH}_3\text{S-}$ ,  $\text{CH}_3\text{S(O)-}$ ,  $\text{CH}_3\text{S(O)}_2-$ ,  $\text{CH}_3\text{CO-}$ ,  $\text{CH}_3\text{CH(OH)-}$ , NC-, HCC-,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CC-}$ , (2'- 40  
ó 3'-fúril)-, (2'- ó 3'-tiofenil)-, (2'-, 3'- ó 4'-piridil)-, (2'-tiazolil)-, (2'-N-metilimidazolil)-, (5'-pirimidinil)-,  $\text{C}_6\text{H}_5-$ , HCC-,  
 $\text{H}_2\text{C=CH-}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5-$ , o  $\text{MeC(=CH}_2)$ -; y

R<sup>12</sup> es H o halo; or  
R<sup>1</sup> y R<sup>12</sup> se combinan para formar un anillo



5 donde W es CH<sub>2</sub>, CH, NH, N, O o S, y R<sup>4</sup> es H, CH<sub>3</sub> o C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;  
X es



10 donde Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, donde m = 0 a 3, o Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, donde n = 0 a 2, p = 0 a 2 y Z es un heteroátomo (opcionalmente sustituido) o Z es un átomo de carbono sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior; R<sup>6</sup> es H, CH<sub>3</sub> o halógeno;

15 R<sup>7</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; O-CO-R<sup>8</sup>, COOR<sup>8</sup> o O-R<sup>8</sup> donde R<sup>8</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>18</sub>, cicloalquilo C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroaralquenilo o heteroaralquinilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; y R<sup>9</sup> es H, alquilo inferior, alquenilo o alquinilo, halo, O-CO-R<sup>8</sup> u O-R<sup>8</sup> donde R<sup>8</sup> es como se ha definido anteriormente,  
20 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización preferida, el grupo R<sup>1</sup> o el átomo de nitrógeno del anillo formado por R<sup>1</sup> y R<sup>12</sup> está en la posición 4 del anillo fenilo.

25 Los compuestos que se han identificado anteriormente de fórmula II incluyen específicamente compuestos que están sustituidos en el anillo A en la posición 3 con dos átomos de hidrógeno. Se cree que estos compuestos experimentan una oxidación *in vivo* para dar el compuesto carbonilo correspondiente.

Dentro del alcance de la presente invención, el término heteroátomo se refiere a oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio o boro. Halógeno se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo y halo se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo. Aralquilo, aralquenilo o aralquinilo se refiere a un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> que lleva un sustituyente arilo. Alquilo inferior se refiere a un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. Heteroarilo se refiere a una unidad de 5 a 12 átomos diferentes de hidrógeno que consiste en una o más estructuras cíclicas que pueden condensarse o unirse, que contienen de 1 a 5 heteroátomos y que se aceptan generalmente por los expertos en la técnica como que tienen  
35 carácter electrónico aromático.

Heteroaralquilo, heteroaralquenilo o heteroaralquinilo se refiere a un grupo alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> que tiene un sustituyente heteroarilo.

40 "Opcionalmente sustituido" se refiere a sin sustituir o sustituido con uno o más heteroátomos y/o halógenos y/o grupos alquilo de 1 a 4 átomos de carbono y/o grupos alquenilo y/o alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono y/o grupos cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono y/o grupos arilo de 6 a 12 átomos de carbono y/o grupos heteroarilo, y en los que el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar adicionalmente sustituido con uno o más heteroátomos y/o halógenos. La sustitución puede producirse directamente en los grupos CH<sub>2</sub> de  
45 heterociclos de amina cíclica. Cuando su valencia lo permite, los heteroátomos pueden estar sustituidos en la cadena de carbono o mediante unión a esta por enlaces sencillos o dobles enlaces. Por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=O, -CH<sub>2</sub>(C=O)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>O-, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-NH<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-C(O)-NH- y CF<sub>3</sub>-CC- están todos dentro de esta definición.

50 En todos los casos en los que la valencia y las consideraciones estéricas lo permitan, los grupos alquilo, alquenilo,

alquinilo y cicloalquilo pueden contener dobles o triples enlaces adicionales y/o cadenas ramificadas.

El grupo R<sup>6</sup> en C<sub>6</sub>, como aparece en las estructuras II y III, puede estar en la posición α o β. En una realización preferida, el grupo R<sup>6</sup> se encuentra en la posición α.

5

En otra realización preferida, el esteroide que tiene la estructura II está sustituido como se indica a continuación:

- 10 R<sup>1</sup>-Ph es 4-aminofenilo, 4-(N-metilamino)fenilo, 4-(N, N-dimetilamino)-fenilo, 4-(N-piperidino)fenilo, 4-(N-pirrolidino)fenilo, 4-(N-morfolino)fenilo, 1-metilindol-5-ilo, 1-metil-2,3-dihidroindol-5-ilo, 4-metoxifenilo, 4-acetilfenilo, 4-(metiltio)fenilo o 4-metilsulfinil)fenilo;  
 X es O, NOH o NOCH<sub>3</sub>;  
 R<sup>6</sup> es H, CH<sub>3</sub>, F o Cl;  
 R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> son H<sub>2</sub>, (CH<sub>3</sub>, H), (H, CH<sub>3</sub>) o (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

- 15 Los ejemplos no limitantes específicos incluyen los compuestos δ-lactona del ácido 11β-(4-N,N-dimetilamino)fenil)-3,20-dioxo-17α-hidroxi-19,21-dinorcola-4,9-dien-24-oico, δ-lactona del ácido 11β-(4-(N-piperidino)fenil)-3,20-dioxo-17α-hidroxi-19,21-dinorcola-4,9-dien-24-oico, δ-lactona del ácido 11β-(1-metilindol-5-il)-3,20-dioxo-17α-hidroxi-19,21-dinorcola-4,9-dien-24-oico, δ-lactona del ácido 11β-(1-metil-2,3-dihidroindol-5-il)-3,20-dioxo-17α-hidroxi-19,21-dinorcola-4,9-dien-24-oico.

20

Por consiguiente, aquellos compuestos de la presente invención que tienen un grupo amino el grupo grupo fenilo C<sub>11</sub> también pueden comprender un sal formada con la amina. Se conocen sales farmacéuticamente aceptables adecuadas por los expertos en la técnica y comprenden carboxilatos, sulfatos, fosfatos y haluros.

- 25 Los esteroides que tienen actividad progestacional, antiprogestacional y/o antiglucocorticoide tienen uso en el control de la fertilidad en seres humanos y mamíferos que no son seres humanos, tales como primates, animales domésticos y animales de granja, y en el tratamiento de afecciones médicas en animales o seres humanos en las que estas actividades son beneficiosas. Por lo tanto, pueden ser útiles en el tratamiento de afecciones tales como fibroides, síndrome de Cushing, glaucoma, endometriosis, maduración cervical antes del parto, terapia de reemplazo hormonal, síndrome premenstrual y cáncer, además de su uso en el control de la fertilidad y la reproducción.

30

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse a través de una diversidad de procedimientos. Por lo tanto, aquellos productos de la invención que son activos a través de la ruta oral pueden administrarse en soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, incluyendo comprimidos sublinguales e intrabucales, cápsulas de gelatina blandas, incluyendo soluciones usadas en cápsulas de gelatina blandas, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, píldoras, grageas, trociscos, comprimidos, jarabes, y similares. Los productos de la invención activos en la administración parenteral pueden administrarse mediante inyección de depósito, implantes, incluyendo implantes Silastic™, y biodegradables, inyecciones intramusculares e intravenosas.

35

- 40 Las composiciones pueden prepararse de acuerdo con cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes saporíferos, agentes colorantes y agentes conservantes. Los comprimidos que contienen el principio activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos, son aceptables.

45

Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio, agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz o ácido algínico; agentes de unión, tales como almidón, gelatina o acacia, y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o pueden estar recubiertos mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y adsorción en el tracto gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo, tal como monoestearato de glicerol o diestearato de glicerilo en solitario o con una cera.

50

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura, en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, tal como aceite de cacahuate, parafina líquida o aceite de oliva.

55

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como



carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia, y agentes de surtido o humectantes tales como una fosfatida de origen natural (es decir, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitol), o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietilen sorbitán). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes saporíferos y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones oftálmicas, como se conoce en la técnica, se ajustarán para presión osmótica.

Las suspensiones oleosas pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleosas pueden contener un agente espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Se pueden añadir agentes edulcorantes para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones pueden conservarse a través de la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa a través de la adición de agua pueden formularse a partir de los principios activos en mezcla con un agente de dispersión, de suspensión y/o humectante, y uno o más conservantes. Los agentes de dispersión o humectantes adecuados y los agentes de suspensión se ilustran por los que se han descrito anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, saporíferos y colorantes.

La composición farmacéutica de la invención también puede estar en la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un agente vegetal tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida o una mezcla de estos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como de goma de acacia y goma de tragacanto, fosfatidas de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídrido de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y los productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietilen sorbitán. La emulsión también puede contener agentes edulcorantes y saporíferos.

Los jarabes y elixires pueden formularse con agentes edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, un saporífero o un agente colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa o oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión, que se han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución de 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran el agua y una solución de Ringer, un cloruro de sodio isotónico. Además, convencionalmente pueden emplearse aceites fijos estériles como un solvente o un medio suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, asimismo se pueden usar ácidos grasos tales como ácido oleico, en la preparación de productos inyectables. La esterilización puede realizarse a través de procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica tales como mediante filtración aséptica, irradiación o esterilización terminal (por ejemplo, autoclave).

Las formulaciones acuosas (es decir, emulsiones de aceite en agua, jarabes, elixires y preparaciones inyectables) pueden formularse para lograr el pH de estabilidad óptima. La determinación del pH óptimo puede realizarse a través de procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. También se pueden usar tampones adecuados para mantener el pH de la formulación.

Los compuestos de esta invención también pueden administrarse en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado, que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a las temperaturas rectales y, por lo tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Los ejemplos no limitantes de dichos materiales son mantequilla de cacao y polietilenglicoles.

También pueden administrarse por ruta intranasal, intraocular, intravaginal e intra-rectal, incluyendo supositorios, insuflación, polvos y formulaciones en aerosol.

Los productos de la invención que se administran preferiblemente a través de la ruta tópica pueden administrarse en forma de barras aplicadoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, pomadas, pastas, gelatinas, pinturas, polvos y aerosoles.

Los productos que tienen actividad antiglucocorticoide son de valor particular en afecciones patológicas caracterizadas por un exceso de glucocorticoide endógeno tal como el síndrome de Cushing, hirsutismo y en particular cuando se asocian con el síndrome adrenogenital, condiciones oculares asociadas con exceso de glucocorticoide tales como glaucoma, síntomas de estrés asociados con una secreción en exceso de glucocorticoide, y similares.

Los productos que tienen actividad progestacional son de valor particular como agentes progestacionales, inhibidores de ovulación, reguladores de la menstruación, agentes anticonceptivos, agentes para la sincronización de periodos fértiles en ganado, endometriosis, y similares. Cuando se usan para fines anticonceptivos, convenientemente pueden mezclarse con agentes estrogénicos, tales como, por ejemplo, ésteres de etinilestradiol o estradiol.

Los productos que tienen actividad antiprogestacional se caracterizan por antagonizar los efectos de la progesterona. Como tales, son de valor particular en el control de irregularidades hormonales en el ciclo menstrual y para la sincronización de periodos fértiles en ganado.

Los compuestos de la invención pueden usarse para controlar la fertilidad durante todo el ciclo reproductivo. Son de valor particular como anticonceptivos postcoitales, para hacer que el útero sea opuesto a la implantación, y como agentes anticonceptivos "de una vez al mes". También pueden usarse junto con prostaglandinas, oxitócicos, y similares.

Una utilidad adicional importante para los productos de la invención yace en su habilidad para ralentizar el crecimiento de cánceres dependientes de hormona. Dichos cánceres incluyen cánceres de riñón, mama, endometrial, ovario, y cáncer de próstata, que se caracterizan por poseer receptores de progesterona y se puede esperar que respondan a los productos de esta invención. Otras utilidades de los agentes antiprogestacionales incluyen el tratamiento de la enfermedad fibroquística del pecho. Ciertos cánceres, y en particular melanomas, pueden responder favorablemente a la terapia corticoide/anticorticoide.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden administrarse a cualquier mamífero de sangre caliente, tales como seres humanos, mascotas domésticas y animales de granja. Las mascotas domésticas incluyen perros, gatos, etc. Los animales de granja incluyen vacas, caballos, cerdos, ovejas, cabras, etc.

La cantidad del principio activo que puede combinarse con un material de vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo de la enfermedad tratada, la especie de mamífero, y el modo particular de administración. Una cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse a través de experimentación de rutina y a través de analogía de las cantidades utilizadas para tratar las mismas patologías con compuestos esteroideos análogos. Por ejemplo, una dosis unitaria del esteroide preferiblemente puede contener entre 0,1 miligramos y 1 gramo del principio activo. Una dosis unitaria más preferida es entre 0,001 y 0,5 gramos. Para el tratamiento específico de endometriosis o fibroides, se puede administrar por vía oral una cantidad de 0,01 a 10 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,3 a 3 mg/kg, mucho más preferiblemente de 0,1 a 1 mg/kg. Se pueden usar dosis similares para los demás fines terapéuticos de estos compuestos. Normalmente, los compuestos pueden administrarse diariamente de 1 a 4 veces al día, preferiblemente de 1 a 2 veces al día, pero para usos tales como, por ejemplo, en terapia de reemplazo hormonal, pueden administrarse en un régimen ciclofásico. En cualquier caso, la frecuencia y el tiempo de dosificación dependerán de factores tales como la semivida del compuesto específico en el cuerpo, la formulación de dosificación y la ruta de administración. Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del individuo que se va a tratar, el tiempo y la ruta de administración; la velocidad de excreción, otros fármacos que se hay administrado previamente, y la gravedad de la enfermedad particular que se somete a terapia, como se entiende bien por los expertos en la técnica.

Habiendo descrito generalmente esta invención, se puede obtener un entendimiento adicional haciendo referencia a

ciertos ejemplos generales, los cuales se proporcionan en la presente con fines de ilustración.

- Los compuestos desvelados en el presente documento pueden hacerse a través de procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, tales como mediante los procedimientos resumidos en las figuras 1-5. De esta manera, por ejemplo, como se ilustra en la figura 1, el compuesto A-13 (Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-) puede hacerse empezando con el compuesto conocido 3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ona (A-1, véase la patente de Estados Unidos 4.512.986). Este se convierte en el acetato de enol A-2 a través del tratamiento con anhídrido acético en presencia de ácido p-toluenosulfónico. La reacción de este compuesto con metil litio genera el ion enolato, que en presencia de ZnCl<sub>2</sub>, reacciona con formaldehído para dar el compuesto 17 $\alpha$ -hidroxi-metilo A-3. La 20-cetona puede reducirse a través de una diversidad de reactivos de hidruro, tales como LiAlH<sub>4</sub>, hasta A-4, que se obtiene generalmente como una mezcla de isómeros de diol, epiméricos en C-20. Estos no necesitan separarse (aunque pueden separarse si se desea), pero pueden convertirse a través de litio en amoníaco para dar el dienol éter A-5, que puede hidrolizarse con un ácido moderado, preferiblemente tal como ácido oxálico, para dar la 5(10)-en-3-ona A-6. El tratamiento de A-6 con tribromuro de piridinio da la 4,9-dien-3-ona A-7, a partir de la cual se puede obtener el cetol A-8 en una forma habitual con etilenglicol en presencia de un ácido tal como ácido p-toluenosulfónico. La oxidación de ambos grupos hidroxilo para dar carbonilos puede realizarse después con cloruro de oxalilo/sulfóxido de dimetilo (reactivo de Swern), y la oxidación adicional del A-9 resultante con NaOCl<sub>2</sub> convierte el grupo 17 $\alpha$ -formilo en un ácido carboxílico que reacciona con Me<sub>3</sub>SiCHN<sub>2</sub> y metanol para producir el éster metílico A-10. La epoxidación del doble enlace 5(10), A-10, con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en presencia de hexafluoroacetona y Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> proporciona el epóxido A-11, que se somete a una reacción con bromuros de arilmagnesio en presencia de sales de Cu(I), tales como un complejo de CuBr/sulfuro de dimetilo para producir, por ejemplo, el compuesto A-12 (Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>-), que puede convertirse con ácido, preferiblemente ácido clorhídrico con metanol, en 17 $\alpha$ -carbometoxi-11B-(4-(N,N-dimetilamino)fenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (A-13, Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).
- Los esteroides 11 $\beta$ -arilo que incorporan un grupo 17,17-espirolactona de 6 miembros pueden sintetizarse de acuerdo con un procedimiento tal como el representado en la figura 2. El resto 17-ceto del compuesto B-1 se convierte en la 17 $\beta$ -ciano-17 $\alpha$ -hidroxi cianohidrina B-2 con cianuro sódico y ácido acético, y después el grupo hidroxilo se protege con un grupo trimetilsililo en una forma habitual. Después, el compuesto ciano B-3 se convierte en la 17 $\alpha$ -hidroxi-20-cetona B-4 a través de la reacción con bromuro de metilmagnesio y el 17 $\alpha$ -OH se protege de nuevo como su silil éter. La alquilación de B-5 resultante a través del uso de una amida de metal, tal como, preferiblemente, t-butil trimetilsilil amida de litio y un  $\alpha$ -haloéster, tal como bromoacetato de etilo, produce el éster  $\gamma$ -ceto B-6. El grupo 11 $\beta$ -arilo se introduce como se ha descrito anteriormente, y el compuesto resultante B-8 se hidroliza con ácido y agua, preferiblemente ácido trifluoroacético y agua con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como solvente, para dar el 17 $\beta$ -hidroxiéster B-9. El calentamiento de este compuesto con un ácido anhidro, tal como preferiblemente ácido trifluoroacético en un solvente orgánico, tal como preferiblemente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> con la retirada de etanol para dirigir el equilibrio hacia la lactona, da como resultado la formación del compuesto espirolactona, tal como, por ejemplo  $\delta$ -lactona del ácido 11 $\beta$ -(4-(N,N-dimetilamino)fenil)-3,20-dioxo-17 $\alpha$ -hidroxi-19,21-dinorcola-4,9-dien-24-oico (B-10, Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).
- El intermedio A-7 también puede usarse para hacer compuestos 11 $\beta$ -arilo que tienen una sustitución de carbono, tal como alquilino u oximetilo en la posición 17 $\alpha$  del núcleo de pregnano. Por lo tanto, como se muestra en la figura 3, la oxidación con, por ejemplo, un reactivo de Swern para dar el aldehído C-1, la reacción con el reactivo Seyferth-Gilbert y la monocetalización con, por ejemplo, etilenglicol en presencia de ácido p-toluenosulfónico produce el compuesto etinilo C-2. La epoxidación C-3, la 11 $\beta$ -arilación y la descetalización/deshidratación, como se ha descrito anteriormente, da como resultado, por ejemplo, 11 $\beta$ -(4-(N,N-dimetilamino)fenil)-17 $\alpha$ -etinil-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (C-4, Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). El compuesto dicarbonilo A-9 puede reducirse relativamente (por ejemplo con LiAl(OBu<sub>t</sub>)<sub>3</sub>H), para dar el intermedio C-5 versátil. El compuesto C-5 puede convertirse en las hidroximetildienonas C-6, por ejemplo, 11 $\beta$ -(4-(N,N-dimetilamino)fenil)-17 $\alpha$ -hidroximetil-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (C-6, Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), a través de la introducción de un resto 11 $\beta$ -arilo como se ha descrito anteriormente seguido del tratamiento con un ácido, preferiblemente ácido trifluoroacético y agua, o puede convertirse en diversos ésteres, tales como C-8 (por ejemplo, Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, R = CH<sub>3</sub> o C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) a través del tratamiento con un anhídrido orgánico y piridina seguido de 11 $\beta$ -arilación y tratamiento con ácido. La alquilación del grupo hidroxilo con un agente de alquilación tal como, por ejemplo, yoduro de metilo o triflato de metilo seguido de 11 $\beta$ -arilación y el tratamiento con ácido/agua produce un compuesto 17 $\alpha$ -alcoximetilo, tal como, por ejemplo, 11 $\beta$ -(4-(N,N-dimetilamino)fenil)-17 $\alpha$ -metoximetil-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (C-10, Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, R = CH<sub>3</sub>).

El compuesto B-4 puede convertirse en una serie de compuestos 17 $\alpha$ -aciloxi D-4 como se ilustra en la figura 4, convirtiéndolo en primer lugar en el dicetal D-1 con, por ejemplo, etilenglicol en presencia de ácido p-

toluenosulfónico seguido de los procedimientos convencionales de epoxidación y arilación, como se ha descrito anteriormente. Los compuestos resultantes D-3 pueden esterificarse en el C-17 $\alpha$ -hidroxilo y descetalizarse/deshidratarse para dar los compuestos deseados D-4 a través del tratamiento con ácido carboxílico, anhídrido trifluoroacético y ácido p-toluenosulfónico. Como alternativa, y preferiblemente, el compuesto B-4 puede convertirse en el compuesto 17 $\alpha$ -aciloxi, D-5, a través del tratamiento con un ácido carboxílico, anhídrido trifluoroacético y ácido p-toluenosulfónico. La formación selectiva del monocetal se produce fácilmente a través de la reacción con etilenglicol en presencia del ácido p-toluenosulfónico para producir D-6. Este compuesto se convierte fácilmente en el epóxido D-7 a través de la reacción con peróxido de hidrógeno, hexafluoroacetona Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>. Aunque el epóxido D-7 reacciona con reactivos de Grignard de arilo que se han pretratado con el complejo de CuBr/sulfuro de dimetilo, se debe tener mucho cuidado que el reactivo de Grignard no tenga un exceso molar del reactivo de cobre, de otra manera pueden producirse reacciones que implican a los sustituyentes del anillo D. Los rendimientos en esta reacción son generalmente alrededor del 40%. Sorprendentemente, se obtienen rendimientos mucho mejores del producto D-8 (aproximadamente el 60%) cuando se usa CuI como la fuente de cobre. Aún más sorprendentemente, se obtienen los mejores rendimientos cuando el CuI y el epóxido D-7 se mezclan conjuntamente en un disolvente orgánico, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, y el reactivo de Grignard en tetrahidrofurano se añade rápidamente a la mezcla agitada a una baja temperatura, preferiblemente aproximadamente 0 °C. Por lo tanto, a través del uso de este último procedimiento, se pueden obtener rendimientos de D-8 en un exceso del 90%. La descetalización/deshidratación de D-8 en condiciones convencionales, preferiblemente con ácido trifluoroacético y agua, conduce fácilmente a los análogos deseados de D-4.

También se pueden obtener compuestos 17 $\alpha$ -carbono sustituidos siguiendo el procedimiento de la figura 5. El compuesto B-1 se convierte en el compuesto 17-ciano, E-1, a través de tratamiento sucesivo con (EtO)<sub>2</sub>P(O)CN/LiCN y Sml<sub>2</sub>. El anión de este compuesto se genera a través del uso de una dialquilamida de metal tal como, por ejemplo, dietilamida de litio y después se trata con un agente de alquilación, por ejemplo, yoduro de etilo, para producir el compuesto 17 $\alpha$ -ciano-17 $\beta$ -sustituido, E-2. El grupo ciano se convierte en el 17 $\beta$ -acetilo a través de tratamiento sucesivo con hidruro de diisobutil aluminio, metil litio y dicromato de piridinio. El compuesto resultante E-5 se trata de la forma que se ha descrito previamente para convertirlo en el epóxido E-6, el intermedio 11 $\beta$ -arilo, E-7 y el producto final deseado E-8.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención, en los que R<sup>1</sup> es una amina o un compuesto de amina cíclica también pueden prepararse convirtiendo el compuesto correspondiente, donde R<sup>1</sup> es un grupo saliente tal como halógeno, o CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>O-, el último preparado a través de procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica a partir del compuesto HO-arilo correspondiente, a través del tratamiento con un complejo Pd en presencia del compuesto amina correspondiente de R<sup>1</sup>. Se conoce un procedimiento de este tipo por los expertos en la técnica (por ejemplo, Louie y col., J. Org. Chem. 62: 1268-1273 (1997) y Guram y col., Angew. Chem. Int. Ed Engl 34: 1348-1350 (1995).

También se desvela un procedimiento para la preparación de intermedios esteroideos 11 $\beta$ -arilo sustituidos que llevan un grupo hidroxilo C<sub>5</sub> mediante una reacción de apertura de anillo de epóxido de un esteroide 5(10) $\alpha$ -óxido-9(11)-eno, con un reactivo de Grignard de arilo, ArMgX premezclando el esteroide con una sal de cobre (I), preferiblemente en un disolvente orgánico, y añadiendo a la mezcla una solución de ArMgX en un solvente orgánico. Premezclando el esteroide epoxi y la sal de cobre (I), se puede observar un rendimiento mejorado del producto abierto.

Las sales de cobre (I) adecuadas se conocen por los expertos en la técnica, tales como yoduro de cobre, bromuro de cobre, cloruro de cobre y cianuro de cobre. En una realización preferida, se usa yoduro de cobre.

Los reactivos de Grignard de arilo adecuados, ArMgX, donde X es un átomo de halógeno, pueden prepararse mediante procedimientos convencionales conocidos por los expertos en la técnica a partir del compuesto de haluro de arilo correspondiente, a través de la reacción con Mg. En una realización preferida, el grupo Ar del reactivo de Grignard de arilo está sustituido en la posición para con un grupo amina, aún muy preferiblemente un grupo piperidino.

La reacción puede realizarse en disolventes orgánicos, que se conocen por los expertos en la técnica para la preparación de reactivos de Grignard y para la formación de reactivos de cuprato. Por ejemplo, se pueden usar disolventes de éter tales como éter dietílico, tetrahidrofurano y éter dimetílico. También pueden usarse pequeñas cantidades de disolventes aromáticos, tales como benceno, tolueno o xileno para facilitar la solubilización de los reactivos

La proporción molar de compuestos esteroideos con respecto a la sal de cobre al Grignard de arilo típicamente es 1:1-6:1-6, preferiblemente de 1:2:4.

En una realización, el esteroide 5(10) $\alpha$ -óxido-9(11)-eno está sustituido en la posición 17 con un grupo  $\beta$ -acetilo o  $\beta$ -acetilo sustituido. Los sustituyentes adecuados para el grupo 17-acetilo son como se han descrito previamente para el grupo R<sup>9</sup>.

Los compuestos de la presente invención se unen con buena afinidad al receptor de progestina (Tabla 1) y tienen actividad antiprogestacional *in vitro* (Tabla 2) o *in vivo* (Tablas 3, 4). A diferencia de las antiprogestinas actuales, estos compuestos tienen las siguientes características novedosas: una función 17,17-espiro-lactona de 6 miembros.

Dichos compuestos son útiles en el tratamiento de la endometriosis, leiomiomas uterinos (fibroides) y ciertos cánceres y tumores, en terapias de reemplazo hormonales, así como en el control de diversas etapas en la reproducción y la fertilidad, tales como la anticoncepción. Se proporciona una descripción más detallada de los usos potenciales de dichos compuestos en Donaldson, Molly S., Dorflinger, L., Beown, Sarah S., Benet, Leslie Z, Editors, Clinical Applications of Mifepristone (RU 486) and Other Antiprogestins, Committee on Antiprogestins: Assessing the Science, Institute of Medicine, National Academy Press, 1993. También son útiles como intermedios para la síntesis de otros esteroideos.

Habiendo descrito generalmente esta invención, se puede obtener un entendimiento adicional haciendo referencia a ciertos ejemplos específicos, que se proporcionan en el presente documento únicamente con fines de ilustración y no pretenden ser limitantes, a menos que se especifique otra cosa.

El Ejemplo 2 es parte de la presente invención. Los demás ejemplos son meramente ilustrativos y no forman parte de la presente invención.

Ejemplo 1. Síntesis de 17 $\alpha$ -carbometoxi-11 $\beta$ -(4-(N,N-dimetilamino)fenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (A-13, Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-)

17 $\alpha$ -Hidroximetil-3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ol (A-4)

Se trató 17 $\alpha$ -hidroximetil-3-metoxi-19-norpregna-1,3,5(10)-trien-20-ona (A-3, patente de Estados Unidos 4.512.986, 12,0 g, 35 mmol) en tetrahidrofurano seco (THF, 300 ml) con hidruro de litio y aluminio (2,7 g, 71,1 mmol) a 0 °C con agitación durante 1,5 h. La reacción se interrumpió con una solución de sal de Rochelle (60 ml, saturada) y se extrajo con éter. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO<sub>4</sub>) y el disolvente se evaporó para producir el producto en forma de una mezcla de epímeros **C-20** que se separaron parcialmente por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO<sub>2</sub>; acetona al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). El rendimiento total fue de 10 g (89%). RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>) (menos isómero polar)  $\delta$  7,21 (d, 1, J = 8,5 Hz, 1-H), 6,75 (d, 1, J = 2,75, 8,6 Hz, 2-H), 6,62 (dd, 1, J = 2,7 Hz, 4-H), 3,78 (s, 3, CH<sub>3</sub>O), 1,34 (d, 3, J = 6,46 Hz, 21-CH<sub>3</sub>), 1,01 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>).

20-Hidroxi-17 $\alpha$ -hidroximetil-3-metoxi-19-norpregna-2,5(10)-dieno (A-5)

Se añadió lentamente el compuesto A-4 (mezcla de isómeros C-20; 39,0 g, 113,2 mmol) en THF (1,1 l) y t-BuOH (400 ml) a 1,5 l de NH<sub>3</sub> líquido durante 50 min a -78 °C seguido de cable de litio (8,3 g, 1,20 mol). Después, la reacción se agitó durante 3 h a -78 °C, se añadió cuidadosamente MeOH (250 ml) y el NH<sub>3</sub> se evaporó. El reparto con NH<sub>4</sub>Cl saturado, la extracción de la capa acuosa con EtOAc (3 x 500 ml) y el lavado de las capas orgánicas combinadas con agua y salmuera seguido del secado (MgSO<sub>4</sub>) y la evaporación del disolvente dieron A-5 en bruto con un rendimiento del 100%, adecuado para la reacción posterior.

20-Hidroxi-17 $\alpha$ -hidroximetil-19-norpregn-5(10)-en-3-ona (A-6)

El A-5 en bruto anterior se disolvió en una mezcla de THF (650 ml) y dioxano (800 ml) seguido de la adición de ácido oxálico (22,5 g, 250,0 mmol) en agua (500 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se interrumpió lentamente con una solución diluida de NaHCO<sub>3</sub>. La capa acuosa se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó para producir el producto en forma de un sólido de color blanco. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (1:1 de EtOAc/hexanos) proporcionó A-6 (35,7 g) en forma de un sólido de color blanco (mezcla de epímeros C-20) con un rendimiento del 95% para las dos etapas.

20-Hidroxi-17 $\alpha$ -hidroximetil-19-norpregna-4,9-dien-3-ona (A-7)

El **A-6** en bruto anterior (35,5 g, 106,7 mmol) en piridina seca (600 ml) en una atmósfera inerte a -2 °C se trató con tribromuro de piridinio (41,7 g, 117,3 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se interrumpió con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>. La mayor parte del disolvente se retiró al vacío. La suspensión restante se diluyó con agua y se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con H<sub>2</sub>O, CuSO<sub>4</sub> diluido, H<sub>2</sub>O, y salmuera, después se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó para producir un sólido de color naranja. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (1:1 de EtOAc/hexanos hasta 2:1 de EtOAc/hexanos) proporcionó el compuesto A-7 (22,32 g) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento total del 63%. RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>); (menos isómero polar)  $\delta$  5,67 (s, 1,4-H), 3,97 (dd, 1, J = 3,3, 8,0 Hz), 3,74 (d, 1, J = 9,2 Hz), 1,33 (d, 3, J = 6,47 Hz, 21-CH<sub>3</sub>), 1,14 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>); (isómero más polar)  $\delta$  5,67 (s, 1,4-H) 3,52 (t, 1, J = 3,52 Hz), 1,35 (d, 3, J = 6,42 Hz, 21-CH<sub>3</sub>), 0,93 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>).

15 3,3-[Etandiilbis(oxi)]-20-hidroxi-17 $\alpha$ -hidroximetil-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno (A-8)

Una solución de 3,60 g (11,0 mmol) de A-7 (isómero más polar), 175 mg de ácido p-toluenosulfónico monohidrato y 2,9 ml de etilenglicol en 250 ml de benceno se puso en un matraz de 500 ml equipado con un purgador Dean-Stark y un condensador. La reacción se calentó a reflujo durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con una solución al 5% de NaHCO<sub>3</sub>. La capa de benceno se filtró a través de un papel separador de fases Whatman 1 y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La retirada del disolvente y el secado al vacío proporcionaron 3,31 g (rendimiento del 82%) de cetal **A-8**. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,35 (s a, 1, 11-H), 3,95 (m, 4, 3-cetal), 1,31 (d, 3, 21-CH<sub>3</sub>), 0,72 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>).

25 3,3-[Etandiilbis(oxi)]-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-ona-17 $\alpha$ -carboxaldehído (A-9)

Una solución de cloruro de oxalilo (7,64 ml, 15,3 mmol, 2 M en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) se enfrió a -55 °C en un baño de isopropanol con hielo seco y se añadió una solución de 2,4 ml de dimetilsulfóxido (DMSO) en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó durante 2 min y se añadieron 2,60 g (6,95 mmol) de diol A-8 en 20 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15 min y se añadieron 9,70 ml de trietilamina (TEA). La mezcla de reacción se agitó durante 5 min y se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadieron 10 ml más de TEA seguido de 100 ml de agua desionizada. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo 2 x 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (4 x 30 ml) y una solución saturada de NaCl (30 ml). La fase orgánica se filtró a través de papel separador de fases Whatman 1 y se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). La retirada del disolvente y el secado al vacío dieron el ceto aldehído A-9 en forma de una espuma de color blanco (2,14 g, rendimiento del 83%) que era homogéneo por TLC. RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,87 (s, 1, -CHO), 5,53 (m, 1, 11-H), 3,98 (s, 4, 3-cetal), 2,23 (s, 3, 21-CH<sub>3</sub>), 0,77 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>).

40 17 $\alpha$ -Carbometoxi-3,3-[1,2-etandiilbis(oxi)]-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-ona (A-10)

Se añadió resorcinol (251 mg, 2,28 mmol) a una solución de **A-9** (650 mg, 1,76 mmol) en 10,5 ml de dioxano y 3,5 ml de tampón fosfato 1 M (pH 3,5). Se añadió con agitación una solución de NaClO<sub>2</sub> (190 mg, 2,1 mmol) en 0,70 ml de agua durante un periodo de 5 min. La solución se agitó durante 20 min más y se vertió en 150 ml de agua fría. La emulsión de color blanco resultante se extrajo 2 x 75 ml y 2 x 50 ml de EtOAc. Los extractos combinados se lavaron con 25 ml de una solución saturada de NaCl y se filtraron a través de papel de filtro separador de fases Whatman 1. Al filtrado se le añadió metanol (20 ml) seguido de 1,14 ml de una solución 2 M de (trimetilsilil)diazometano en hexanos. La solución se agitó durante 2,5 h cuando el análisis por TLC de un tratamiento de alícuota indicó que la reacción se había completado. La evaporación del disolvente proporcionó 0,80 g del producto en bruto. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre una columna de 5,9 x 72 cm Sephadex LH20 eluida con MeOH. Las fracciones que contenían A-10 puro se combinaron y se evaporaron para proporcionar 315 mg del producto puro. RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,56 (s, 1, 11-H), 3,98 (s a, 4, 3-cetal) 3,68 (s, 3, -COOCH<sub>3</sub>), 2,23 (s, 3, 21-CH<sub>3</sub>), 0,72 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>).

55 17 $\alpha$ -Carbometoxi-5(10)-epoxi-3,3-[1,2-etandiilbis(oxi)]-19-norpregn-9(11)-en-20-ona (A-11)

Se disolvió éster metílico **A-10** (295 mg, 0,74 mmol) en cloruro de metileno (2,2 ml) a 0 °C. Se añadieron monohidrogenofosfato sódico (73  $\mu$ l de una solución acuosa de 10 mg/ml, 0,734 mg, 0,0052 mmol), hexafluoroacetona trihidrato (112  $\mu$ l, 0,177 g, 0,80 mmol) y una solución al 30% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O (159  $\mu$ l) y la mezcla

de reacción se agitó vigorosamente durante una noche. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 14 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con cloruro de metileno (30 ml), se lavó con una solución fría (0-5 °C) al 5% de NaCl (15 ml) y se filtró a través de papel de filtro separador de fases Whatman 1. Los disolventes se evaporaron del filtrado para producir una espuma de color blanco (279 mg) que se purificó por cromatografía en columna. La mayor parte de la espuma de color blanco (254 mg) se sometió a cromatografía sobre gel de sílice 60 para una cromatografía en columna (5 g, malla 230-400) que se había suspendido con acetona/cloruro de metileno (5:95, v/v) y se relleno en una columna de 1,3 cm de diámetro. Una mezcla de epóxidos 5(10) $\alpha$  y  $\beta$  (119,6 mg) se eluyó con acetona/cloruro de metileno (5:95, v/v) en la fracción de 12 a 24 ml. Una cromatografía piloto produjo 13,1 mg más para un peso total de 132,7 mg de epóxidos 5(10) $\alpha$  y  $\beta$ . TLC: gel de sílice 60 F-254 desarrollado con acetona/cloruro de metileno (5:95, v/v)  $R_f$  0,36 para el epóxido 5(10) $\alpha$  y 0,39 para el epóxido 5(10) $\beta$  (punto menor). RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) (isómero  $\alpha$ )  $\delta$  6,02 (m, 1, 11-H), 3,93 (m, 4, 3-cetal), 3,68 (s, 3,  $\text{COOCH}_3$ ), 2,51 (s, 3, 21- $\text{CH}_3$ ), 0,73 (s, 3, 18- $\text{CH}_3$ ); (isómero  $\beta$ )  $\delta$  5,85 (m, 11-H), 2,46 (s, 21- $\text{CH}_3$ ), 0,71 (s, 18- $\text{CH}_3$ ).

15 17 $\alpha$ -Carbometoxi-11 $\beta$ -[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-3,3-[1,2-etandiilbis(oxi)]-5 $\alpha$ -hidroxi-19-norpreg-9-en-20-ona (A-12, Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-)

En condiciones anhidras en una atmósfera de argón, se pusieron limaduras de magnesio (545 mg, 41,4 mmol) en un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 50 ml equipado con una barra de agitación magnética, un embudo de adición, un tapón y un condensador de reflujo colocado en la parte superior con un adaptador de entrada de argón. Al matraz de reacción se le añadió tetrahydrofurano (5 ml, recién destilado en sodio/benzofenona). Se disolvieron 4-bromo-N,N-dimetilanilina (3,20 g, 16 mmol) y 1,2-dibromoetano (280  $\mu\text{l}$ , 3,25 mmol) en tetrahydrofurano (4 ml) y se pusieron en el embudo de adición. Se añadió rápidamente un ml de esta solución a las limaduras de magnesio agitadas vigorosamente. La reacción se inició con calentamiento suave. Se añadió gota a gota la solución restante de 4-bromo-N,N-dimetilanilina/1,2-dibromoetano a una velocidad tal como para mantener el reflujo. Después de que se completara la adición y la reacción vigorosa disminuyera, se añadió un cristal de yodo y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2,25 h para producir una solución de color verde oliva con algo de Mg sin reaccionar restante. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó hasta 20 ml con tetrahydrofurano para proporcionar una solución madre de reactivo de Grignard.

Se añadieron 2 ml de esta solución madre a un matraz de fondo redondo de tres bocas de 50 ml que contenía un complejo de bromuro cuproso y dimetilsulfóxido (320 mg, 1,56 mmol). Se produjo una suspensión heterogénea espesa que se diluyó con tres ml de tetrahydrofurano. Después de 15 min a temperatura ambiente, la suspensión de color verde pálido resultante se enfrió a -10 °C. El epóxido **A-11** (132 mg, había presente algo de epóxido  $\beta$ ) se disolvió en tetrahydrofurano (2,5 ml) y se añadió a la suspensión de color verde pálido junto con 0,5 ml de enjuague de tetrahydrofurano. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1,5 h y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante una noche. Después de 40 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio y se agitó durante 45 min. La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  (30 min, agitado magnéticamente) y se filtró a través de papel de filtro separador de fases Whatman 1. Los disolventes se evaporaron del filtrado para producir 170 mg del producto en bruto que se sometió a cromatografía sobre Sephadex LH-20 eluida con metanol. El A-12 deseado (Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, 25,9 mg, 0,048 mmol) de pureza razonable se eluyó en la fracción de 1500 a 1600 ml. RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,6 (d, 2, Ar-H), 6,64 (d, 2, Ar-H), 4,22 (m, 1, 11-H), 3,71 (s, 3,  $\text{COOCH}_3$ ), 2,90 [s, 6, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,17 (s, 3, 21- $\text{CH}_3$ ), 0,42 (s, 3, 18- $\text{CH}_3$ ).

45 17 $\alpha$ -Carbometoxi-11 $\beta$ -[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-19-norprega-4,9-dieno-3,20-diona (A-13, Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-)

El compuesto A-12 (25,9 mg, 0,048 mmol) se disolvió en dos ml de ácido clorhídrico en metanol preparado añadiendo dos gotas de ácido clorhídrico concentrado a 10 ml de metanol. La mezcla de reacción se agitó magnéticamente a temperatura ambiente durante 45 min. A la mezcla de reacción se le añadieron veinte miligramos de una solución de bicarbonato sódico. Los disolventes de reacción se evaporaron y el residuo se disolvió de nuevo en cloruro de metileno (0,4 ml) y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice 60 para una cromatografía en columna (0,4 g, malla 230-400) que se había suspendido con acetona/cloruro de metileno (3:7, v/v) y se relleno en una pipeta desechable de 5 ml. **A-13** de alta pureza, mediante el análisis por TLC, se eluyó con acetona/cloruro de metileno (3:7, v/v) en la fracción de 2,8 ml a 5,6 ml. El análisis por HPLC en una columna RP-18 (YMC, Inc. 55 120A ODS 4,6 x 150 mm) eluida con agua desionizada/metanol (2:8, v/v) a un caudal de 1 ml/min con 254 nm con detección UV indicó el 84,7% de producto deseado ( $T_r$  4,82 min) y el 14,3% de impureza desconocida ( $T_r$  5,16 min). La purificación por HPLC preparativa produjo **A-13** (Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-) (4,9 mg, 20,8%) que era puro al 99% por HPLC. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ; 25 MHz)  $\delta$  7,01 (d, 2, Ar-H); 6,65 ([d, 2, Ar-H), 5,75 (s, 1, 4-H), 4,34 (m, 1, 11-H), 3,73 (s, 3,  $\text{COOCH}_3$ ), 2,91 (s, 6, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); espectro de masas (70 eV) m/z (intensidad rel.) 475,2723.

Ejemplo 2. Síntesis de  $\delta$ -lactona del ácido 11  $\beta$ -[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-3,20-dioxo-17 $\alpha$ -hidroxi-19,21-dinorcola-4,9-dien-24-oico (B-10, Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-)

5 17 $\beta$ -Ciano-3,3-[1,2-etanodiilbis(oxi)]-estra-5(10),9(11)-dien-17 $\alpha$ -ol (B-2)

A una suspensión de 100 g (0,318 mol) de B-1 y 227,7 g (3,5 mol) de KCN en 1800 ml de metanol a temperatura ambiente se le añadieron gota a gota muy lentamente 180 ml (3,18 mol) de ácido acético, especialmente los primeros 5 equivalentes (90 ml), durante un periodo de 3 h. La suspensión se volvió gradualmente transparente y después se volvió de color blanco cada vez más lechoso en forma del producto 17 $\beta$ -ciano separado por precipitación de la solución. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 3 h, se vertió en 12 l de hielo-agua y se dejó en reposo durante una noche. El análisis por TLC (1:2 de EtOAc/hexano) mostró una conversión punto a punto. El producto se recogió, se lavó con una solución al 1% de ácido acético y agua, y se secó para proporcionar 96,41 g, (rendimiento del 89%) de un sólido de color blanco que se usó en la siguiente etapa sin purificación. El espectro por RMN <sup>1</sup>H de **B-2** era coherente con su estructura: RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,60 (s a, 1,11-H), 4,0 (s, 4,3-cetal), 0,91 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>).

17 $\beta$ -Ciano-3,3-[1,2-etanodiilbis(oxi)]-17 $\alpha$ -trimetilsililoestra-5(10),9(11)-dieno (B-3)

20 A una suspensión de 96,41 g (0,283 mol) de B-2 en 3,0 l de tolueno a temperatura ambiente se le añadieron en una porción 395 ml (3,113 mol) de cloruro de trimetilsililo (TMSCl) seguido de 265 ml (3,255 mol) de piridina añadida gota a gota. La solución de reacción de color castaño se llevó a 60 °C y se dejó en agitación durante una noche. El análisis por TLC (1:2 de EtOAc/hexano) mostró el producto principal **B-3** y una traza de material de partida. La mezcla de reacción se dejó enfriar y se vertió sobre hielo (2 l). El producto se extrajo con tolueno. Los extractos orgánicos se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtraron, se evaporaron y se secaron para proporcionar **B-3** en forma de un residuo de color amarillo (116,9 g) con un rendimiento casi cuantitativo. El compuesto **B-3** se usó en la siguiente etapa sin purificación. RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,38 (s a, 1, 11-H), 3,74 (s, 4, 3-cetal), 0,66 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>), 0,10 [s, 9, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si].

30 3,3-[1,2-Etanodiilbis(oxi)]-17 $\alpha$ -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-ona (B-4)

A una solución de 112,8 g (0,27 mol) de **B-3** en 855 ml de tolueno anhidro y 255 ml de tetrahidrofurano seco (THF) en una atmósfera de argón se le añadieron en una porción 806 ml de bromuro de metilmagnesio (1,4 M en 3:1 de tolueno/THF, 1,13 mol). La solución de color verde oscuro se llevó a reflujo y se dejó a reflujo durante 16 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y después se vertió sobre 2,0 l de una solución acuosa fría al 10% de NH<sub>4</sub>Cl. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con tolueno. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con una solución de HCl (1:99 de HCl acuoso concentrado/agua) hasta que la fase acuosa fue de pH 5 y se lavó inmediatamente con una solución al 2,5% de NaHCO<sub>3</sub> hasta que se hizo básica. Después del lavado con salmuera, la solución se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó y se secó para dar un residuo en bruto (55 g). La reextracción de los lavados produjo 21 g más. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice con una elución isocrática (hexano/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 31:8:1) proporcionó 45,1 g (rendimiento del 46,7%) de **B-4** en forma de un sólido de color blanco puro. RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5,57 (s a, 1, 11-H), 3,98 (s, 4, 3-cetal), 2,83 (s, 1, -OH), 2,27 (s, 3, 21-CH<sub>3</sub>), 0,69 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>).

45 3,3-[1,2-Etanodiilbis(oxi)]-17 $\alpha$ -trimetilsililo-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-ona (B-5)

En una atmósfera de argón a temperatura ambiente, se agitaron **B-4** (45 g, 0,126 mol) y trietilamina (77,5 ml, 0,56 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) y se trataron con triflato de trimetilsililo (25,86 ml, 0,14 mol). A las 2 h y 3,75 h, se añadió más cantidad de trietilamina (16 ml) y triflato de trimetilsililo (6 ml). Después de 5 h, la mezcla de reacción se vertió en una solución al 5% de bicarbonato sódico (700 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo de nuevo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 350 ml). El extracto se lavó con agua desionizada (2 x 500 ml) y con NaCl saturado (500 ml) y se filtró. Los disolventes se evaporaron y el residuo se secó durante una noche al vacío a temperatura ambiente. La cromatografía isocrática sobre gel de sílice con hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25:75) dio **B-5** (39 g, rendimiento del 72%). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz)  $\delta$  5,60 (s a, 1,11-H), 3,99 (s, 4, 3-cetal), 2,15 (s, 3, 21-CH<sub>3</sub>), 0,53 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>), 0,11 [s, 9, -O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>].

Éster etílico del ácido 3,3-[1,2-etanodiilbis(oxi)]-20-oxo-17 $\alpha$ -trimetilsililo-19,21-dinorcola-5(10),9(11)-dien-24-oico (B-6)



En una atmósfera de argón, se enfriaron THF (348 ml, recién destilado de sodio/benzofenona) y N-terc-butiltrimetilsililamina (43,5 ml, 228 mmol) a 0-5 °C y se añadió n-butil litio (250,8 mmol, 50,2 ml de una solución 2,5 M en hexanos) durante 10 min y la solución se mantuvo durante 1,5 h a 0-5 °C. Se enfrió TMS éter **B-5** (39 g, 92 mmol) en THF (250 ml) a -78 °C en una atmósfera de argón. Después de 10 min, se añadió la mitad de la solución de amida de litio durante 10 min. Después de 10 min más, se añadió bromoacetato de etilo (50 ml, 450 mmol) durante 5 min. La mezcla de reacción se mantuvo a -78 °C durante 4 h y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante una noche. Después, se vertió en una solución diluida fría de NaHCO<sub>3</sub> (2 l de agua desionizada y 40 ml de una solución al 5% de NaHCO<sub>3</sub>) y se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). El extracto se lavó con agua desionizada (3 x 500 ml) y NaCl saturada (500 ml) y se secó por agitación con sulfato sódico durante varias horas. La filtración y la evaporación del disolvente produjeron un aceite de color naranja oscuro (66 g) que se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con hexano/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8:1:1, v:v:v). La recromatografía de fracciones mixtas dio un total de 30,0 g de **B-6** puro y 10,2 g de **B-5**. En base al **B-5** consumido, el rendimiento de **B-6** fue del 86,6%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 6,09 (s, a, 1, 11-H), 4,14 (c, 2, J = 7,1 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3,99 (s, 4, 3-cetal), 1,26 (t, 3, J = 7,1 Hz, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0,52 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>), 0,12 [s, 9, O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>].

Éster etílico del ácido 3,3-[1,2-etanodilbis(oxi)]-5(10) α-epoxi-20-oxo-17α-trimetilsililoxi-19,21-dinorcol-9(11)-en-24-oico (B-7) y éster etílico del ácido 11β-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-3,3-[1,2-etanodilbis(oxi)]-5α-hidroxi-20-oxo-17α-trimetilsililoxi-19,21-dinorcol-9-en-24-oico (B-8, Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-)

Se agitaron Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (1,49 g, 10,51 mmol), hexafluoroacetona trihidrato (9,1 ml, 65,4 mmol) y una solución al 30% de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>O (13,5 ml) con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (66 ml) a 0 °C hasta que la sal se disolvió completamente. Después, la mezcla se añadió en una porción a una solución agitada de **B-6** (27,7 g, 53,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (329 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 0-5 °C durante una noche. Después se diluyó con 700 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> frío (0-5 °C), se lavó con una solución fría al 0,05% de NaHCO<sub>3</sub> (500 ml), una solución fría al 5% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (500 ml) que contenía una solución al 5% de bicarbonato sódico (10 ml), agua desionizada fría (500 ml) y NaCl saturado frío (500 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se filtró. La evaporación y el secado produjeron **B-7** en bruto (27,4 g), que se usó sin purificación adicional.

En una atmósfera de argón, se preparó un reactivo de Grignard a partir de magnesio (6,13 g, 0,25 mol) y 4-bromo-N,N-dimetilanilina (45,38 g, 0,23 mol) en THF (241 ml, recién destilado de sodio/benzofenona) con 1,2-dibrometano (1,00 ml, 11,6 mmol) como iniciador. En una atmósfera de nitrógeno, se agitaron un complejo de CuBr-sulfuro de dimetilo (47,2 g, 0,23 mol) y THF (241 ml, recién destilado de sodio/benzofenona) mientras que la solución de Grignard se añadió gota a gota a temperatura ambiente durante 30 min. Después de la agitación de la suspensión durante 2 h más a temperatura ambiente, se enfrió a -5 °C; y se añadió el epóxido **B-7** en bruto (29,3 g, de 58,1 mmol de **B-6**) disuelto en THF (250 ml) durante 30 min. Después de 15 min más a -5 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante una noche. Después, se vertió en una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (1,5 l); y la mezcla resultante se agitó vigorosamente durante 2 h. Se añadió agua desionizada (1 l), y la emulsión resultante se extrajo con cloruro de metileno (3 x 700 ml). El extracto se lavó con agua desionizada (2 x 700 ml), una solución saturada de NaCl (700 ml), y se filtró. La evaporación y el secado seguido de cromatografía sobre gel de sílice con hexano/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60:40:5, v:v:v) dieron **B-8** (22,3 g, al 59,2% de **B-6**). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 7,04 [d, 2, J = 8,7 Hz, Ar-H meta a N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] 6,62 [d, 2, J = 8,7 Hz (Ar-H orto a N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 4,45 (s, 1, 5-OH), 4,27 (m, 1, 11-H), 4,12 (c, 2, J = 7,1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,88-4,08 (m, 4, 3-cetal), 2,89 [s, 6, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1,24 (t, 3, J = 7,1 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,20 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>), 0,13 [s, 9, O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>].

Éster etílico del ácido 11β-[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-3,20-dioxo-17α-hidroxi-19,21-dinorcola-4,9-dien-24-oico (B-9, Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-)

Se agitaron vigorosamente **B-8** (10,9 g, 16,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (250 ml) a 0-5 °C y agua desionizada (604 µl, 33,6 mmol) mientras se añadía gota a gota ácido trifluoroacético (21 ml, 273 mmol) durante 5-10 min. El matraz de reacción se lavó abundantemente con argón, se tapó y se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante una noche. Después, los disolventes se evaporaron y el residuo resultante se evaporó al vacío. Se añadió dos veces cloruro de metileno, y el procedimiento de evaporación se repitió. Después de un tiempo de evaporación final de 1,25 h al vacío, el producto en bruto resultante **B-9**, aislado en forma de la sal trifluoroacetato (Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, un aceite de color pardo oscuro) se descubrió mediante el análisis por TLC que era bastante puro y se usó para sintetizar **B-10** (Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) sin purificación adicional. Con fines de caracterización, el producto en bruto se repartió entre Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> antes de purificarse por cromatografía en columna sobre gel de sílice con hexano/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60:40:5, v:v:v). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) δ 6,99 [d, 2, J = 8,8 Hz, Ar-H, meta a N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 6,63 [d, 2, J = 8,8 Hz, Ar-H, orto a N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 5,75 (s, 1, 4-H), 4,36 (m, 1, 11-H), 4,12 (c, 2, J = 7,1 Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2,90

[s, 6, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 1,24 (t, 3, J = 7,1 Hz, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 0,40 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>). IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 3490 (17 $\alpha$ -hidroxilo), 2935 (hidrocarburo saturado), 1729 (éster carbonilo), 1703 (20-carbonilo), 1655 (3-carbonilo), 1606 cm<sup>-1</sup> (dieno); espectro de masas (70 eV), m/z (intensidad rel.) 519 (7), 473 (8), 389 (10), 121 (100), C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>5</sub> requiere un M<sup>+</sup> a m/z 519.

5  $\delta$ -Lactona del ácido 11 $\beta$ -[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-3,20-dioxo-17 $\alpha$ -hidroxi-19,21-dinorcola-4,9-dien-24-oico (B-10, Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

En una atmósfera de argón, se disolvió el **B-9** en bruto (Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> a partir de 10,9 g de B-8) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml). Se añadió ácido trifluoroacético (46 ml), y la mezcla de reacción agitada se calentó a reflujo durante una noche.

10 La mañana siguiente los disolventes de reacción se evaporaron. Se añadió dos veces CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se evaporó. El residuo resultante se secó adicionalmente durante 15 min al vacío antes de añadir reactivos frescos (300 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y 46 ml de ácido trifluoroacético) y se repitió el reflujo durante una noche. Los disolventes de reacción se evaporaron. El residuo resultante se secó, se añadieron reactivos frescos, y se repitió el reflujo durante una noche. Este proceso general se hizo tres veces más. Después de la evaporación final de los disolventes de reacción, el

15 residuo resultante se disolvió de nuevo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 ml) y se vertió en una solución diluida de bicarbonato sódico (el pH de fase acuosa era de 8). Las fases se mezclaron y se separaron, y la fase acuosa se extrajo de nuevo con cloruro de metileno (2 x 200 ml). El extracto se lavó con agua desionizada (300 ml) y NaCl saturado (300 ml) y se filtró. La evaporación del disolvente dejó una espuma que se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente por etapas de 11 l de hexano/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5:5:1, v:v:v), 4 l de

20 hexano/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4:6:1, v:v:v), 1,6 l de hexano/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:7:1, v:v:v) y 1 l de hexano/EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2:8:1, v:v:v) para producir la espirolactona B-10 (Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) [4,54 g, el 65,9% en base al B-8 consumido (1,4 g recuperados)]. El compuesto se secó a 100 °C durante 4 h en un horno de vacío para retirar los disolventes. La espirolactona **B-10** resultante (Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (3,66 g) estaba en forma de un sólido de color amarillo claro que se mostró puro al >99% mediante un análisis de cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 250

25 MHz)  $\delta$  6,96 [d, 2, J = 8,8 Hz, Ar-H meta a N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 6,63 [d, 2, J = 8,8 Hz, Ar-H orto a N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 5,76 (s, 1, 4H), 4,39 (m, 1, 11-H), 2,91 [s, 6, N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 0,52 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>); IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 2935 (hidrocarburo saturado), 1740 (éster carbonilo), 1718 (20-carbonilo), 1657 (3-carbonilo), 1608 cm<sup>-1</sup> (dieno); espectro de masas (70 eV) m/z (intensidad rel.) 473 (35), 121 (100), C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub> requiere un M<sup>+</sup> a m/z 473. Se demostró que una muestra analítica preparada por HPLC preparativa [RP-18, agua desionizada/acetonitrilo (1:1, v:v)] y secada en presencia de Drierite<sup>®</sup> a 81-82 °C

30 al vacío durante 72 h estaba parcialmente hidratada mediante el análisis por RMN <sup>1</sup>H. Anal. Calc. para C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>NO<sub>4</sub>·0,25 H<sub>2</sub>O: C, 75,41; H, 7,49; N, 2,93. Observado: C, 75,57; H, 7,45; N, 2,93.

Ejemplo 3. Síntesis de 11 $\beta$ -(4-(N,N-dimetilamino)fenil)-17 $\alpha$ -etnil-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (C-4, Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

35 17 $\alpha$ -Formil-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (C-1)

Se enfrió cloruro de oxalilo (31,8 ml, 63,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) en una atmósfera inerte a -60 °C. Se añadió gota a gota dimetilsulfóxido (DMSO, 6,0 ml, 84,6 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min seguido de la adición lenta

40 del compuesto A-7 (7,0 g, 21,2 mmol; mezcla de isómeros) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (44 ml). La reacción se agitó durante 30 min a -60 °C. Después, se añadió Et<sub>3</sub>N (19,5 ml, 140,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min a -60 °C y después se calentó lentamente a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se interrumpió con H<sub>2</sub>O, se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, y el disolvente se retiró al vacío para producir un sólido oleoso de de color pardo, que se usó sin purificación en la siguiente etapa.

45 RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  9,84 (s, 1, formil-H), 5,68 (s, 1, 4-H), 2,34 (s, 3, 21-CH<sub>3</sub>), 0,96 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>).

3,3-[1,2-Etanodiilbis(oxi)]-17 $\alpha$ -etnil-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-ona (C-2)

Se enfriaron t-BuOK (3,08 g, 25,2 mmol) en THF seco (50 ml) y (CH<sub>3</sub>O)<sub>2</sub>POCHN<sub>2</sub> (3,78 g, 25,18 mmol; reactivo de Seyferth/Gilbert) en THF seco (25 ml) en una atmósfera inerte a -78 °C. Después, el reactivo de Seyferth/Gilbert se trató lentamente con la solución de t-BuOK y se agitó durante 10 min a -78 °C. El compuesto **C-1** de la reacción anterior (asumió 19,0 mmol) en THF seco (80 ml) se añadió lentamente. La reacción se agitó a -78 °C, después se calentó lentamente a temperatura ambiente durante una noche, se interrumpió con H<sub>2</sub>O y se extrajo cuatro veces

55 con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en columna sobre gel de sílice (1:1 de EtOAc/hexanos) para dar un sólido (4,98 g) que se disolvió en benceno (300 ml) y se trató con etilenglicol (11,8 ml, 212 mmol) y ácido p-toluenosulfónico (330 mg, 1,74 mmol). La reacción se calentó a reflujo durante 1,5 h, se enfrió a temperatura ambiente y se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> acuoso. La capa acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera y se secaron sobre MgSO<sub>4</sub>. El disolvente se

evaporó para dejar un sólido de color amarillo que se purificó por gel de sílice cromatografía en columna ultrarrápida (1:1 de EtOAc/hexanos) para proporcionar el producto deseado C-2 (rendimiento del 69% a partir de C-1). RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 5,60 (s a, 1, 11-H), 4,04 (s, 4, 3-cetal), 2,43 (s, 1, etinil-H), 2,31 (s, 3, 21-CH<sub>3</sub>), 0,59 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>).

5

11β-(4-(N,N-Dimetilamino)fenil)-17α-etinil-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (C-4, Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)

Mediante los procedimientos que se han descrito anteriormente para la síntesis de δ-lactona del ácido 11β-(4-(N,N-dimetilamino)fenil)-3,20-dioxo-17α-hidroxi-19,21-dinorcola-4,9-dien-24-oico (B-10, Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-), el compuesto 10 **C-2** se convierte en el epóxido C-3 y después en el compuesto del título C-4, (Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>). RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28 (d, 2, Ar-H), 6,99 (d, 2, Ar-H), 5,76 (s, 1, 4-H), 4,40 (d, 1, 11-H), 2,91 [s, 6, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>], 2,33 (s, 1, C≡C-H) 0,33 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>).

Ejemplo 4. Síntesis de 17α-Acetoxi-11β-[4-(N-piperidino)fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (D-4, R = CH<sub>3</sub>, Ar = 4-(N-piperidino)fenilo)

15

17(α-Acetoxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (D-5, R = CH<sub>3</sub>)

A una suspensión a 0 °C de ácido p-toluenosulfónico (57 g, 0,302 mol), y ácido acético (216 ml, 3,78 mol) en 450 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se le añadieron lentamente, en porciones, 534 ml (3,78 mol) de anhídrido trifluoroacético mientras se mantuvo una temperatura de 0 °C. Después de dar como resultado una solución transparente, se añadió en una porción una solución fría (0 °C) de B-4 (50 g, 0,14 mol) en 300 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solución de color amarillo-pardo resultante se agitó a 0 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua y se basificó con 2 l de una solución saturada de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido adicional para llevar el pH a 9,0. El producto se extrajo con CHCl<sub>3</sub>, 25 se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó y se secó para dar 49,72 g (rendimiento del 99%) de **D-5**, R = CH<sub>3</sub>, en forma de un sólido cristalino de color amarillo claro, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 5,70 (s a, 1, 4-H), 2,12 (s, 3, 21-CH<sub>3</sub>), 2,08 (s, 3, 17-OCOCH<sub>3</sub>), 0,80 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>).

17α-Acetoxi-3,3-[1,2-etanodiilbis(oxi)]-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-(D-6, R = CH<sub>3</sub>)

30

Una mezcla de ácido p-toluenosulfónico (1,33 g, 7,0 mmol), 115 ml (2,1 mol) de etilenglicol, y 1,0 l de tolueno se llevó a reflujo y se retiraron por destilación 300 ml de tolueno. Se añadió el compuesto D-5 (R = CH<sub>3</sub>, 49,72 g, 0,14 mol) en 250 ml de tolueno, la mezcla resultante se calentó a reflujo y se destilaron 300 ml de tolueno. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo-agua y se neutralizó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. El producto se extrajo 35 con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, se evaporó y se secó para proporcionar 54 g de D-6, R = CH<sub>3</sub>, que se usó sin purificación adicional. RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 5,57 (s a, 1, 11-H), 3,99 (s, 4, 3-cetal), 2,07 (s, 3, 21-CH<sub>3</sub>), 2,06 (s, 3, 17-OCOCH<sub>3</sub>), 0,62 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>).

17α-Acetoxi-3,3-[1,2-etanodiilbis(oxi)]-5(10)α-óxido-19-norpregn-9(11)-en-20-ona (D-7, R = CH<sub>3</sub>)

40

A una solución de cetal D-6 (R = CH<sub>3</sub>, 25 g, 0,0625 mol) en 320 ml de cloruro de metileno enfriado a 0 °C se le añadió una mezcla enfriada (0 °C) de 14,7 ml (0,148 mol) de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (30%), 8,3 ml (0,059 mol) de hexafluoroacetona trihidrato, y 1,77 g (0,0125 mol) de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 12 h. La mezcla de reacción fría se inactivó con salmuera. La fase orgánica se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó con MgSO<sub>4</sub>, se 45 filtró y se evaporó para dar un sólido de color amarillo (28,8 g) que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre SiO<sub>2</sub> (1:1 de EtOAc/hexano) para dar 21,34 g de **D-7**, R = CH<sub>3</sub>, acompañado por aproximadamente el 20% del isómero del epóxido β (rendimiento aislado del 74% a partir de **B-4**). RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 6,05 (s a, 1, 11-H del epóxido α), 5,85 (s a, 0,2, 11-H del epóxido β), 3,92 (m, 4, 3-cetal), 2,08 (s, 3, 21-CH<sub>3</sub>), 2,06 (s, 3, 17-OCOCH<sub>3</sub>), 0,62 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>).

50

17α-Acetoxi-3,3-[1,2-etanodiil]bis(oxi)]-5α-hidroxi-11β-[4-(N-piperidino)fenil]-19-norpregn-9-en-20-ona (D-8, R = CH<sub>3</sub>, Ar = 4-(N-piperidino)fenilo)

Se preparó reciente una solución de Grignard a partir de 55,47 g (0,23 mol) de bromuro de 4-(N-piperidinil)-fenilo y 55 5,62 g (0,231 átomo g) de magnesio en 480 ml de THF en presencia de una cantidad catalítica (5 gotas) de dibromoetano. A una suspensión agitada del epóxido D-7 (R = CH<sub>3</sub>, 24 g, 0,0577 mol) y CuI (21,9 g, 0,115 mol) en 480 ml de THF seco enfriado a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió en una porción el reactivo de Grignard. Después de agitarse durante 15 min, la suspensión de color verdusco-amarillo se inactivó con una solución saturada

de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . El producto se extrajo con EtOAc y se añadió éter para facilitar la separación de la fase orgánica. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar 65,10 g del producto de reacción en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre  $\text{SiO}_2$  (1:1 de EtOAc/hexano) para dar 27,71 g (rendimiento del 93%) de D-8, R =  $\text{CH}_3$ , RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,02 (d, 2, J = 8,6 Hz, aromático-H), 6,8 (d, 2, J = 8,6 Hz, aromático-H), 4,44 (s, 1, 5-OH), 4,28 (d, 1, J = 7,3 Hz, 11-H), 3,92 (m, 4, 3-cetal), 3,09 (m, 4, N- $\text{CH}_2$ ), 2,10 (s, 3, 21- $\text{CH}_3$ ), 2,06 (s, 3, 17- $\text{OCOCH}_3$ ), 0,27 (s, 3, 18- $\text{CH}_3$ ).

17 $\alpha$ -Acetoxi-11 $\beta$ -[4-(N-piperidino)fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (D-4, R= $\text{CH}_3$ , Ar = 4-(N-piperidino)fenilo)

- 10 Se añadió gota a gota ácido trifluoroacético (79 ml, 1,024 mol) a una mezcla de D-8 (33,12 g, 0,064 mol) y  $\text{H}_2\text{O}$  (57 ml, 3,136 mol) en 2800 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 1,5 h y se neutralizó cuidadosamente con una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (1,8 l). El producto se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y los extractos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron para dar 32,34 g del producto de reacción en bruto. La cromatografía ultrarrápida en columna sobre  $\text{SiO}_2$  (1:1 de EtOAc/hexano) proporcionó 9,47 g
- 15 de **D-4** puro, R =  $\text{CH}_3$ , Ar = 4-(N-piperidino)-fenilo. La recrystalización en EtOH dio 6,45 g del compuesto cristalino (>99% puro por HPLC, Columna de Fase Inversa YMC-C18, MeOH al 85%: $\text{H}_2\text{O}$  al 15%, 1,0 ml/min). Las fracciones menos puras (14,27 g) de la cromatografía en columna se purificaron adicionalmente por cromatografía en columna sobre  $\text{SiO}_2$  ultrarrápida (1:2 de EtOAc/hexano) para proporcionar 12,97 g del producto puro que se recrystalizó en EtOH para dar 9,76 g más de producto cristalino (>99% puro por HPLC). El compuesto cristalino contenía aprox. 1
- 20 mol de etanol, como se muestra por el análisis de RMN. RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,90 (d, 2, J = 8,7 Hz, aromático-H), 6,82 (d, 2, J = 8,7 Hz, aromático-H), 5,78 (s a, 1, 4-H), 4,38 (d, 1, J = 7,3 Hz, 11-H), 3,71 [m, 2,  $\text{HOCH}_2\text{CH}_3$  (solvato)], 2,13 (s, 3, 21- $\text{CH}_3$ ), 2,09 (s, 3, 17- $\text{OCOCH}_3$ ), 1,23 [t, 3,  $\text{HOCH}_2\text{CH}$  (solvato)], 0,34 (s, 3, 18- $\text{CH}_3$ ).
- 25 Ejemplo 5. Síntesis de 11 $\beta$ -[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-17 $\alpha$ -propioniloxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,10-diona (D-4, Ar =  $\text{Me}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$ , R =  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )

Una solución de ácido propiónico (1,70 g, 22,9 mmol) y p-TsOH (1,45 g, 7,65 mmol) en 10 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se enfrió a 0 °C. A la solución enfriada se le añadió anhídrido trifluoroacético (9,64 g, 45,9 mmol) seguido de una solución de 400

30 mg (0,765 mmol) de D-3 (Ar =  $\text{Me}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$ , documentos WO 89/12448 y WO 96/30390) en 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . A la mezcla se le añadió agua después de la agitación durante 1 h a 0 °C. Se añadió una solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y la mezcla se ajustó a pH >8 mediante la adición de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  sólido. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron ( $\text{MgSO}_4$ ). La evaporación del disolvente dio el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

35 para dar 175 mg (rendimiento del 47%) de D-4 (Ar =  $\text{Me}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-$ , R =  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ); RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,98 (d, 2, Ar-H), 6,63 (d, 2, Ar-H), 5,77 (s, 1, 4-H), 4,38 (d a, 1, 11-H), 2,91 [s, 6, N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ], 2,09 (s, 3, 21- $\text{CH}_3$ ), 1,18 (t, 3,  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COO}$ ), 0,36 (s, 3, 18- $\text{CH}_3$ ); espectro de masas, m/z 489 ( $\text{M}^+$ ), 400, 372, 251, 121. Anal. Calc. para  $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{NO}_4 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ : C, 74,67; H, 8,08; N, 2,81. Observado: C, 74,74; H, 7,92; N, 2,54.

40 Los siguientes ejemplos se prepararon mediante el procedimiento que se ha descrito anteriormente por reacción del D-3 apropiado con el ácido carboxílico correspondiente en presencia de anhídrido trifluoroacético y ácido p-toluenosulfónico.

Ejemplo 6. 11 $\beta$ -[4-(N,N-Dimetilamino)fenil]-17 $\alpha$ -fenilacetoxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona

45 RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,35 (m, 5,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COO}$ ), 6,95 (d, 2, Ar-H), 6,62 (d, 2, Ar-H), 5,79 (s, 1, 4-H), 4,32 (d a, 1, 11-H), 4,24 (m, 2,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{COO}$ ), 2,90 [s, 6, N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ], 2,02 (s, 3, 21- $\text{CH}_3$ ), 0,32 (s, 3, 18- $\text{CH}_3$ ); espectro de masas, m/z 551 ( $\text{M}^+$ ), 417, 372, 251, 121. Anal. Calc. para  $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{NO}_4$ : C, 78,37; H, 7,49; N, 2,54. Observado: C, 78,25; H, 7,49; N, 2,52.

Ejemplo 7. 11 $\beta$ -[4-(N,N-Dimetilamino)fenil]-17 $\alpha$ -benzoiloxil-4,9-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona

55 RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (m, 2, Ar-H), 7,44-7,64 (m, 3, Ar-H), 6,99 (d, 2, Ar-H), 6,64 (d, 2, Ar-H), 5,78 (s, 1, 4-H) 4,47 (d a, 1, 11-H) 2,96 [s, 6, N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ], 2,12 (s, 3, 21- $\text{CH}_3$ ) 0,42 (s, 3, 18- $\text{CH}_3$ ). espectro de masas, m/z 537 ( $\text{M}^+$ ), 417, 372, 251, 121. Anal. Calc. para  $\text{C}_{36}\text{H}_{39}\text{NO}_4 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$ : C, 76,89; H, 7,37; N, 2,56. Observado: C, 76,92; H, 7,26; N, 2,54.

Se prepararon otros ésteres propionato a partir de **D5** (R =  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ , preparado mediante un procedimiento análogo

al descrito para la preparación de **D-5**, R = -CH<sub>3</sub>) por cetalización con etilenglicol y ácido p-toluenosulfónico para dar **D-6** (R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) seguido de epoxidación con peróxido de hidrógeno y hexafluoroacetona para dar el epóxido **D-7** (R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). La reacción catalizada de cobre (I) del reactivo de Grignard apropiado con **D-7** (R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) seguido de la hidrólisis catalizada por ácido del **D-8** resultante (R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) dio el siguiente **D-4** (R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

5

Ejemplo 8. 17 $\alpha$ -Propioniloxi-11 $\beta$ -[4-(N-pirrolidino)fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,96 (d, 2, Ar-H), 6,45 (d, 2, Ar-H), 5,77 (s, 1, 4-H), 4,38 (d a, 1, 11-H), 2,08, (s, 3, 21-CH<sub>3</sub>), 1,21 (t, 3, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COO), 0,38 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>); espectro de masas, m/z 515 (M<sup>+</sup>), 446, 354, 147. Anal. Calc. para C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub>·0,25-H<sub>2</sub>O: C, 76,19; H, 8,04; N, 2,67. Observado: C, 76,05; H, 8,05; N, 2,67.

10

Ejemplo 9. 11 $\beta$ -(1-Metilindol-5-il)-17 $\alpha$ -propioniloxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,26 (m, 3, Ar-H), 7,03 (m, 1, Ar-H) 6,38 (d, 1, J = 3 Hz, Ar-H), 5,80 (s, 1, 4-H), 4,58 (d a, 1, 11-H), 3,76 (s, 3, NCH<sub>3</sub>), 2,08 (s, 3, 21-CH<sub>3</sub>), 1,19 (t, 3, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COO), 0,34 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>); espectro de masas, m/z 499 (M<sup>+</sup>), 425, 382, 251, 131. Anal. Calc. para C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub>·0,25 H<sub>2</sub>O: C, 76,24; H, 7,50; N, 2,78. Observado: C, 76,05; H, 7,53; N, 2,61.

15

Ejemplo 10. Síntesis de 17 $\alpha$ -Acetoxi-11 $\beta$ -(1-metil-2,3-dihidroindol-5-il)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (D-4, Ar = 1-metil-2,3-dihidroindol-5-ilo, R = CH<sub>3</sub>)

20

3,20-Bis[3,3-etandilbis(oxi)]-5 $\alpha$ -hidroxi-11 $\beta$ -(1-metil-2,3-dihidroindol-5-il)-19-norpregn-9-en-17 $\alpha$ -ol (D-3, Ar = 1-metil-2,3-dihidroindol-5-ilo)

25 Se añadió un complejo de bromuro de cobre (1)-sulfuro de dimetilo a un reactivo de Grignard recién preparado a partir de 1,32 g (6,22 mmol) de 5-bromo-1-metil-2,3-dihidroindol y 181 mg (7,46 mmol) de magnesio en 10 ml de THF seco. La solución se agitó durante 30 min y después se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de 518 mg (1,24 mmol) de **D-2** (documento WO 96/30390) en 5 ml de THF. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La reacción se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl acuoso y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se lavó con salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La evaporación del disolvente proporcionó el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100:5 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona) para dar 200 mg (rendimiento del 30%) de D-3 (Ar = 1-metil-2,3-dihidroindol-5-ilo). RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,95 (s, 1, Ar-H), 6,85 (d, 1, Ar-H), 6,35 (d, 1, Ar-H), 3,9 (m, 8, 3- y 20-cetal), 2,71 (s, 3, N-CH<sub>3</sub>), 1,39 (s, 3, 21-CH<sub>3</sub>), 0,48 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>).

30

35 17 $\alpha$ -Acetoxi-11 $\beta$ -(1-metil-2,3-dihidroindol-5-il)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (D-4, Ar = 1-metil-2,3-dihidroindol-5-ilo, R = CH<sub>3</sub>)

Una solución de AcOH (612 mg, 10,2 mmol) y p-TsOH (646 mg, 3,4 mmol) en 8 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se enfrió a 0 °C. A la solución enfriada se le añadió anhídrido trifluoroacético (4,24 g, 20,2 mmol) seguido de una solución de 180 mg (0,34 mmol) de **D-3** (Ar = 1-metil-2,3-dihidroindol-5-il) en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. A la mezcla se le añadió agua después de agitar durante 1 h a 0 °C. Se añadió una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y la mezcla se ajustó a pH >8 mediante la adición de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). La evaporación del disolvente dio el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (100:5 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona) y se cristalizó en éter/hexano para dar 47 mg (rendimiento del 28%) de D-4 (Ar = 1-metil-2,3-dihidroindol-5-ilo, R = CH<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6,84 (s, 1, Ar-H), 6,78 (d, 1, Ar-H), 6,34 (d, 1, Ar-H), 5,78 (s, 1, 4-H), 4,35 (m, 1, 11-H), 2,93 (s, 3, N-CH<sub>3</sub>), 2,13 (s, 3, CH<sub>3</sub>CO), 2,10 (s, 3, CH<sub>3</sub>CO), 0,38 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>).

40

45

Los siguientes D-4 se prepararon de una manera similar por reacción del reactivo de Grignard apropiado con D-2 seguido de la reacción del D-3 resultante con AcOH en presencia de anhídrido trifluoroacético y ácido p-toluenosulfónico.

50

Ejemplo 11. 17 $\alpha$ -Acetoxi-11 $\beta$ -(4-metoxifenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona

55 RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,04 (d, 2, Ar-H), 6,80 (d, 2, Ar-H), 5,79 (s, 1, 4-H), 4,41 (d a, 1, 11-H), 3,77 (s, 3, OCH<sub>3</sub>), 2,13 (s, 3, CH<sub>3</sub>CO), 2,09 (s, 3, CH<sub>3</sub>CO), 0,33 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>); espectro de masas, m/z 462 (M<sup>+</sup>), 402, 359, 331, 251.

Ejemplo 12. 17 $\alpha$ -Acetoxi-11 $\beta$ -[4-(N-pirrolidino)fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,95 (d, 2, Ar-H), 5,46 (d, 2, Ar-H), 5,77 (s, 1,4-H), 4,38 (d a, 1,11-H), 2,13, (s, 3,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,10 (s, 3,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 0,38 (s, 3, 18- $\text{CH}_3$ ); espectro de masas, m/z 501 ( $\text{M}^+$ ), 147. Anal. Calc. para  $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_4 \cdot 0,75 \text{H}_2\text{O}$ : C, 74,60; H, 7,92; N, 2,72. Observado: C, 74,49; H, 7,81; N, 2,69.

5

Ejemplo 13. 17 $\alpha$ -Acetoxi-11 $\beta$ -(1-metilindol-5-il-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,23 (m, 3, Ar-H), 7,01 (d, 1, Ar-H) 5,79 (s, 1, 4-H), 4,58 (d a, 1, 11-H), 3,75 (s, 3, N- $\text{CH}_3$ ), 2,14 (s, 3,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,08 (s, 3,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 0,32 (s, 3, 18- $\text{CH}_3$ ); espectro de masas, m/z 485 ( $\text{M}^+$ ), 425, 382, 251.

10 Anal. Calc. para  $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{NO}_4$ : C, 76,67; H, 7,27; N, 2,88. Observado: C, 75,99; H, 7,30; N, 2,81.

Ejemplo 14. 17 $\alpha$ -Acetoxi-11 $\beta$ -(4-N,N-Dimetilamino-3-fluorofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona

15 RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,75 (m, 3, Ar-H), 5,79 (s, 1, 4-H), 4,37 (d a, 1, 11-H), 2,88 [s, 6, N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ], 2,13 (s, 3,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,11 (s, 3,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 0,35 (s, 3, 18- $\text{CH}_3$ ); espectro de masas, m/z 493 ( $\text{M}^+$ ), 433, 390, 251, 139. Anal. Calc. para  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{FNO}_4$ : C, 73,00; H, 7,35; N, 2,84. Observado: C, 72,88; H, 7,42; N, 2,88.

Ejemplo 15. 17 $\alpha$ -Acetoxi-11 $\beta$ -[2-(N,N-dimetilamino)pirid-5-il]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona

20 RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,89 (d, 1, J = 2,5 Hz, Pir-H), 6,27 (dd, 1, J = 2,5,10 Hz, Pir-H), 6,47 (d, 1, J = 10 Hz, Pir-H), 5,77 (s, 1, 4-H), 4,35 (d a, 1, 11-H), 3,05 [s, 6, N( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ], 2,13 (s, 3,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 2,09 (s, 3,  $\text{CH}_3\text{CO}$ ), 0,41 (s, 3, 18- $\text{CH}_3$ ); espectro de masas, m/z 476 ( $\text{M}^+$ ), 416, 373, 251, 122. Anal. Calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4$ : C, 73,08; H, 7,61; N, 5,88. Observado: C, 72,54; H, 7,62; N, 5,85.

25 Ejemplo 16. Síntesis de 11 $\beta$ -[4-(N,N-dimetilamino)fenil]-17 $\alpha$ -etil-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (E-8, Ar = 4-Me $_2$ N-C $_6$ H $_4$ -, R = -CH $_2$ CH $_3$ )

17-Ciano-3,3-[etandiilbis(oxi)]estra-5(10),9(11)-dieno (E-1)

30 Se añadió una solución de **B-1** (6,0 g, 19,1 mmol) en 200 ml de THF seco a una solución 0,5 M de LiCN (115 ml, 57,3 mmol) en DMF seguido de la adición de 9,34 g (57,3 mmol) de cianofosfonato de dietilo. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de la dilución con agua y la extracción con EtOAc/hexanos (1:1) tres veces. La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). La retirada del disolvente dio el fosfato en bruto en forma de un aceite pegajoso.

35

Se transfirió a un matraz una solución de yoduro de samario (II) (0,1 M en THF, 764 ml, 76,4 mmol) en una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se añadió una solución del producto en bruto de anteriormente en 240 ml de THF y 2,83 g (38,2 mmol) de t-BuOH y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con EtOAc/hexanos (1:1). La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). La retirada del disolvente dio un producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice. Rendimiento de 4,92 g (79%) de **E-1** en forma de una mezcla de isómeros 17 $\alpha$  y 17 $\beta$ , RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,56 (m, 1, 11-H), 3,99 (s a, 4, 3-cetal), 0,91 y 0,82 [s, 3 (total para ambas señales), 18- $\text{CH}_3$  de los isómeros  $\alpha$  y  $\beta$ ].

40

17 $\beta$ -Ciano-3,3-[etandiil(oxi)]-17 $\alpha$ -etilestra-5(10),9(11)-dieno E-2, R = -CH $_2$ CH $_3$ )

45

Una solución de  $\text{Et}_2\text{NH}$  (0,898 g, 12,3 mmol) en 20 ml de THF seco se enfrió a -78 °C y se añadieron 3,69 ml de una solución de n-BuLi (2,5 M en hexano, 9,25 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 20 min. En un matraz separado, se disolvieron 2,0 g de **E-1** en 40 ml de THF seco. Esta solución se enfrió a -78 °C y se le añadió una solución de  $\text{Et}_2\text{NLi}$ . Después de agitar durante 20 min a -78 °C, a la solución de color naranja brillante se le añadió yoduro de etilo (4,03 g, 25,8 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y a temperatura ambiente durante 20 min. Se añadió una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y la mezcla se extrajo con EtOAc. La solución orgánica se lavó con salmuera y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). La evaporación del disolvente proporcionó el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice usando EtOAc/hexanos (1:4) como eluyente para proporcionar 1,63 g (rendimiento del 75%) de E-2 (R = -CH $_2$ CH $_3$ ).

50

55 RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,58 (s a, 1, 11-H), 3,99 (s a, 4, 3-cetal), 1,15 (t, 3, -CH $_2$ CH $_3$ ), 1,06 (s, 3, 18- $\text{CH}_3$ ).

3,3-[Etandiilbis(oxi)]-17 $\alpha$ -etil-17 $\beta$ -formilestra-5(10)9(11)-dieno (E-3, R = -CH $_2$ CH $_3$ )

Se añadió gota a gota una solución de DIBAL-H (17,6 ml, 1,0 M en tolueno, 17,6 mmol) a una solución de 3,1 g (8,78 mmol) de E-2 (R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) en 400 ml de tolueno recién destilado a -42 °C (baño de acetonitrilo-hielo seco). Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó a -42 °C durante 1 h. Se añadió una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con tolueno. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). La evaporación de los disolventes dio el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1:4 de EtOAc/hexanos) para dar 2,3 g (rendimiento del 73%) de E-3 (R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 9,54 (s, 1, -CHO), 5,57 (s a, 1,11-H), 3,98 (s a, 4, 3-cetal), 0,74 (t, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,71 (s, 18-CH<sub>3</sub>).

10

3,3-[Etandiilbis(oxi)]-17α-etil-20-hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno (E-4, R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

Se añadió Metil litio (9,3 ml, 1,4 M en THF, 12,9 mmol) a una solución de E-3 (R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) (2,3 g, 6,5 mmol) en 230 ml de THF seco a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min y después se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 min más, se añadió una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc, y los lavados combinados de EtOAc se lavaron de nuevo con salmuera y se secaron (MgSO<sub>4</sub>). La retirada del disolvente proporcionó 2,28 g (rendimiento del 95%) de producto adecuado para la siguiente reacción. RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 5,49 (s, 1,11-H), 3,91 (s, 4, 3-cetal), 1,06 (d, 3, 21-CH<sub>3</sub>), 0,90 (t, 3, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,78 (s, 3 18-CH<sub>3</sub>).

20

3,3-[Etandiilbis(oxi)]-17α-etil-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-ona (E-5, R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

Se añadió una solución de DMSO (503 mg, 6,45 mmol) en 1 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a una solución de cloruro de oxalilo (375 mg, 2,96 mmol) en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a -60 °C (baño de hielo seco/CHCl<sub>3</sub>). La mezcla se agitó a -60 °C durante 10 min. Se añadió una solución de E-4 (R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) (500 mg, 1,34 mmol) en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla se agitó durante 15 min a -60 °C. Se añadió TEA (1,49 g, 14,8 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El extracto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se lavó con agua, después con salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona) para proporcionar 354 mg (rendimiento del 71%) de E-5 (R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 5,23 (m, 1, 11-H), 3,95 (s, 4, 3-cetal), 2,02 (s, 3, 21-CH<sub>3</sub>), 0,73 (t, 3, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,71 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>).

30

3,3-[Etandiilbis(oxi)]-17α-etil-5(10) α-oxido-19-norpregn-9(11)-en-20-ona (E-6, R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

Se añadieron hexafluoroacetona trihidrato (73 μl) y 2,8 ml de una solución 0,1 M de Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> a una solución de 335 mg (0,91 mmol) de E-5 (R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) en 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solución se enfrió a 0 °C antes de añadir 89 μl de una solución al 50% de peróxido de hidrógeno. La mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió con una solución acuosa al 10% de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El extracto de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se lavó con agua, después con salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (100:3 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona) para dar 150 mg (rendimiento del 43%) de E-6 (R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

40

11β-[4-(N,N-Dimetilamino)fenil]-3,3-[etandiilbis(oxi)]-17α-etil-5β-hidroxi-19-norpregn-9-en-20-ona (E-7, Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

Se añadió un complejo de bromuro de cobre (1)-sulfuro de dimetilo (800 mg, 3,9 mmol) a 3,9 ml (3,9 mmol) de una solución 1 M de bromuro de 4-(N,N-dimetilamino)fenilmagnesio en THF. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución de 150 mg (0,39 mmol) de E-6 (R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) en 2 ml de THF seco y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se inactivó con una solución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solución de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se lavó con salmuera y se secó (MgSO<sub>4</sub>). El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (100:3 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona) para dar 130 mg (rendimiento del 66%) de E-7 (Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). RMN <sup>1</sup>H (250 MHz; CDCl<sub>3</sub>) δ 7,03 (d, 2, Ar-H), 6,63 (d, 2, Ar-H), 4,25 (m, 1, 11-H), 3,96 (m, 4, 3-cetal) 2,90 (s, 6, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,03 (s, 3, 21-CH<sub>3</sub>), 0,71 (t, 3, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0,28 (s, 3, 18-CH<sub>3</sub>).

50

55 11β-[4-(N,N-Dimetilamino)fenil]-17α-etil-19-norpregna-4,9-dien-3,20-diona (E-8, Ar = 4-Me<sub>2</sub>N-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-, R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

Se añadieron dos gotas de HCl concentrado a una solución de 130 mg (0,26 mmol) de E-7 (R = -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) en 10 ml de metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se evaporó, y el residuo se trató

con una solución acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . El  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se lavó con salmuera y se secó ( $\text{MgSO}_4$ ). La evaporación del disolvente proporcionó el producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (100:3 de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /acetona) para proporcionar 70 mg (rendimiento del 61%) de **E-8** ( $\text{R} = -\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).

- 5 RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,94 (d, 2, Ar-H), 6,57 (d, 2, Ar-H), 5,69 (s, 1, 4-H), 2,84 [s, 6,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 2,03 (s, 3, 21 -  $\text{CH}_3$ ), 0,67 (t, 3,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 0,28 (s, 3, 18- $\text{CH}_3$ ).

La actividad biológica de los compuestos de esta invención se examinó por medio de ensayos *in vitro* e *in vivo*.

#### 10 Unión de Receptor

- La afinidad de los compuestos para el receptor de hormona de progesterona se determinó a través de procedimientos convencionales similares a los que se han descrito en C. E. Cook y col., Human Reproduction, Vol. 9, suplemento 1, págs. 32-39 (1994). Sin embargo, los receptores fueron de origen humano y se usó un radioligando  
15 diferente. De esta manera, para la unión de receptor de progestina, el receptor se obtuvo en citosol a partir de células de pecho T-47D humanas y se usó [ $^3\text{H}$ ]-R5020 como el radioligando. Los datos se expresan como valores de  $\text{Cl}_{50}$ , es decir, la concentración del compuesto que inhibe la unión de radioligando en un 50%.

- La Tabla 1 muestra que los compuestos de la presente invención se unen fuertemente al receptor de progestina  
20 pero con grados variables de afinidad. También se realizaron pruebas celulares y de animales enteros para caracterizar adicionalmente la actividad biológica de los compuestos de la invención.

#### Determinación de la actividad progestacional y antiprogestacional en células humanas

- 25 Se incubaron células de pecho T-47D humanas desarrolladas en medios de nutrientes con la progestina convencional R5020 en solitario o con R5020 más el compuesto de ensayo y después se evaluaron a través de procedimientos convencionales para la proliferación usando la incorporación de [ $^3\text{H}$ ]-timidina como la medición. La Tabla 2 muestra los resultados de estos ensayos. Los datos para la actividad de antiprogestina se expresan como  $\text{EC}_{50}$ , es decir, la concentración del compuesto que inhibe la proliferación mediada por R5020 0,15 nM en un 50%.  
30 También se proporciona el % máximo de inhibición (una medida de la eficacia de los compuestos). En el formato agonista de este ensayo, los compuestos se ensayaron a concentraciones que variaban de 0,01 a 10 nM y el porcentaje máximo de estimulación a cualquier dosis se enumera en la Tabla 2. Se puede observar que para la mayor parte los compuestos carecen de actividad progestacional y muestran una potente actividad antiprogestacional en este ensayo. Sin embargo, la presencia de un grupo hidroxilo muy polar en la posición 17 $\alpha$   
35 disminuye enormemente la actividad antiprogestacional y esto se mantiene aún cuando el OH se separa del átomo de carbono 17 por un grupo metileno.

#### Determinación de la actividad progestacional y antiprogestacional *in vivo*

- 40 La actividad progestacional y la actividad antiprogestacional se determinaron en conejos a través de la prueba de McGinty (compuesto de prueba en solitario, procedimiento de McGinty y col., Endocrinology, 24: 829-832 (1939)) o la prueba anti-McGinty (compuesto de prueba más progesterona, procedimiento de Tamara y col., Jpn. J. Fertil. Steril. 24: 48-81 (1979)). Los resultados se puntuaron de acuerdo con McPhail (McPhail, J. Physiol., 83: 146 (1934)). Estos son procedimientos convencionales bien conocidos por los expertos en la técnica. Los resultados de estos  
45 ensayos se muestran en la Tabla 3 (actividad agonista) y en la Tabla 4 (actividad antagonista). Aquí, se descubrió que sorprendentemente, en esta prueba clásica de actividad progestacional y antiprogestacional, algunos de los compuestos mostraron, actividad agonista o agonista mixta/antagonista. Aunque Cook y col. (Human Reproduction, Vol. 9, Suplemento 1, págs. 32-39 (1994)) han indicado que la sustitución de 16 $\alpha$ -etilo puede invertir el perfil de ciertos esteroides 11 $\beta$ -aril-19-norpregnano de antagonista a agonista, no se ha indicado previamente que dicha  
50 inversión puede realizarse por la variación de sustituyente en la posición 17 $\alpha$ . Pero como se muestra en la Tabla 3, la sustitución del grupo 17 $\alpha$ -metoximetilo puede dar como resultado una actividad significativamente progestacional. Aún más sorprendentemente, se ha descubierto que las variaciones en la posición 4 del grupo 11 $\beta$ -arilo pueden tener este efecto. En un resumen exhaustivo de actividades del compuesto antiprogestacional, Teutsch (Human Reproduction, Vol. 9, Suplemento 1, págs. 12-31 (1994)) no mencionan este fenómeno. Sin embargo, la  
55 comparación de 17 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -(4-(N,N-dimetilamino)fenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (Cook y col., Human Reproduction, Vol. 9, Suplemento 1, págs. 32-39 (1994)) con 17 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -(4-metoxifenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (Tablas 3 y 4) muestra que el primer compuesto tiene una potente actividad antiprogestacional, mientras que el último compuesto tiene tanto propiedades agonistas como antagonistas en este ensayo. Parece que la



presencia de un sustituyente de nitrógeno básico en la posición 4 del grupo arilo en esta serie es necesaria para una potente actividad antiprogestacional como se define por este ensayo ampliamente aceptado. Por lo tanto, se puede observar que la presencia de un átomo de flúor fuertemente aceptor de electrones en la posición 3 de un sustituyente 4-dimetilaminoarilo, que reduce la basicidad del grupo amino adyacente, da como resultado una fuerte actividad progestacional, con poca o ninguna actividad antiprogestacional observada.

La incorporación adicional del nitrógeno a una estructura cíclica, ya sea monocíclica o bicíclica, sorprendentemente retiene la potente actividad antiprogestacional. Por lo tanto,  $17\alpha$ -acetoxi- $11\beta$ -(4-(N-piperidino)fenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona se sometió al ensayo anti-Clauberg (McPhail) J. Physiol., 83: 146 (1934)) para comprobar la actividad antiprogestacional oral. En este ensayo, se cebaron conejos blancos de Nueva Zelanda inmaduros con estrógeno a través del tratamiento con estradiol durante 6 días. Después se les proporcionó progesterona por vía subcutánea (SC) y el compuesto de prueba (por vía oral) durante 5 días. Al día siguiente del tratamiento, los úteros se extirparon y se examinaron histológicamente. La respuesta endometrial se clasificó a través del método de McPhail y el % de inhibición se determinó en cada dosis. El análisis estadístico proporciona un valor  $ED_{50}$ . Para este compuesto, la  $ED_{50}$  fue de 0,9 mg/día en comparación con una  $ED_{50}$  de 4,14 mg/día para la mifepristona antiprogestina conocida. Además, el compuesto de esta invención fue eficaz al 100% en la inhibición de la respuesta endometrial, mientras que la mifepristona solamente fue eficaz en un 67%. Por lo tanto, el compuesto de ensayo fue aproximadamente 5 veces más potente que la mifepristona en este ensayo, y la inhibición fue más completa que la producida por mifepristona.

La inversión de  $17\alpha$ -O-CO-CH<sub>3</sub> a  $17\alpha$ -CO-OCH<sub>3</sub> da como resultado un compuesto antiprogestacional altamente potente sin ninguna actividad progestacional importante. La unión de los restos  $17\beta$ -acetilo y  $17\alpha$ -acetoxi para formar una espiro-cetolactona (estructura II) también da como resultado una potente actividad antiprogestacional sin ninguna prueba de actividad progestacional. Además, cuando este último compuesto se estudió para determinar su capacidad de unirse al receptor de andrógeno (usando el receptor citosólico de próstata central de rata y [<sup>3</sup>H]-5 $\alpha$ -dihidrottestosterona como el radioligando), se descubrió que tenía una afinidad muy baja ( $CI_{50}$  de 90 nM frente a 0,2 nM para R1881).

#### Actividad antigluocorticoide *in vivo*

Se evaluó la capacidad de los compuestos para bloquear los efectos de la dexametasona (6  $\mu$ g por día, durante 7 días) en el peso de timo de ratas machos inmaduras. Algunos de los compuestos no mostraron ninguna actividad antigluocorticoide a una dosis de 1000  $\mu$ g por día. Por lo tanto, los animales de control tuvieron pesos de timo que variaban de  $307 \pm 17$  (D.E.) mg; los animales tratados con 6  $\mu$ g de dexametasona en solitario tuvieron pesos del timo que variaban de  $65 \pm 8$  mg; y los animales tratados con 6  $\mu$ g de dexametasona y 1000  $\mu$ g de  $17\alpha$ -acetoxi- $11\beta$ -(1-metilindol-5-il)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona tuvieron pesos de timo que variaban de  $105 \pm 8$  mg, sin ser significativamente diferente de la dexametasona en solitario, lo que muestra que el compuesto tiene poca o ninguna actividad antigluocorticoide *in vivo*. Ninguno mostró una actividad antigluocorticoide importante cuando se administraron en solitario (peso del timo  $270 \pm 13$  mg).

#### Actividad anti-estrogénica

Los compuestos no fueron antiestrogénicos cuando se ensayaron *in vitro* en la línea celular de adenocarcinoma endometrial humano de Ishikawa para comprobar la capacidad de bloqueo de la actividad de fosfatos alcalinos estimulados con estrógeno (para procedimientos, véase, por ejemplo, Holinka y col. (Cancer Res, 46: 2771-2774 (1986) y Simard (Cancer Res. 57: 3494-3497 (1997))). Además, los compuestos desplegaron poca afinidad para el receptor de estrógeno humano ( $CI_{50} > 3.000$  nM) en comparación con la mifepristona ( $CI_{50} = 783$  nM). Sin embargo, *in vivo*, mostraron una actividad anti-estrogénica no competitiva del tipo indicado para mifepristona, por ejemplo en Wolf y col., (Fertil. Steril. 52: 1055-1060 (1989). Sorprendentemente, mostraron esta actividad a pesar del hecho de que no tenían el sustituyente  $17\beta$ -hidroxilo característico tanto de mifepristona como de los estrógenos tal como estradiol, sino en su lugar, tenían el sustituyente  $17\beta$ -acetilo característico de la progesterona. Por lo tanto, la  $17\alpha$ -acetoxi- $11\beta$ -(4-(N-piperidino)fenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona estaba inactiva en el ensayo de Ishikawa a concentraciones hasta de  $10^{-6}$  M. Sin embargo, cuando ese compuesto se administró a conejos hembras inmaduros, por vía oral, a 10 mg/día conjuntamente con 5  $\mu$ g de estradiol por día y los úteros se retiraron y se pesaron, el peso del útero se redujo en comparación con los conejos tratados con estrógeno. El peso de los úteros de los conejos inmaduros no tratados aumento de  $246 \pm 87$  (D.E.) mg; sin estradiol a  $1402 \pm 104$  mg solamente con estradiol. El tratamiento conjunto de conejos con estradiol y 10 mg/día de  $17\alpha$ -acetoxi- $11\beta$ -(4-(N-piperidino)fenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona redujo el peso uterino a  $998 \pm 98$  mg. Asimismo, la  $17\alpha$ -acetoxi- $11\beta$ -(4-(N-pirrolidino)fenil)-19-

norpregna-4,9-dieno-3,20-diona a 10 mg/día redujo el peso uterino a  $919 \pm 115$  mg, y  $17\alpha$ -acetoxi- $11\beta$ -(1-metil-5-indolil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona redujo el peso uterino a  $956 \pm 115$  mg a la misma dosis. Los últimos compuestos también fueron inactivos en el ensayo de célula de Ishikawa para actividad anti-estrogénica.

5 Dentro del contexto de la presente invención, el tratamiento de la actividad de progesterona comprende tanto actividad agonista como antagonista.

Tabla 1. Afinidad de Unión del Receptor

Estructura	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	X	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>	Afinidad de Unión	
									Relativa	
									hPR	Cl <sub>50</sub> (nM)
Progesterona									3,3	
I	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	0,6	
I	1-metil,2,3-dihidroindol-5-ilo		O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	2,0	
I	4-(N-piperidino)	H	O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	1,2	
I	4-CH <sub>3</sub> O	H	O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	0,8	
I	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	-O-CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	1,3	
I	4-(N-pirrolidino)	H	O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	0,8	
I	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	O-CO-CH <sub>2</sub> CH <sub>5</sub>	H	--	--	7,9	
I	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	-OH	H	--	--	26,0	
I	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	-O-CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	24,0	
I	1-metilindol-5-ilo		O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	2,4	
I	4-Me <sub>2</sub> N	3-F	O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	2,2	
I	2-dimetilamino-5-piridilo		O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	11,0	
I	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	-CCH	H	--	--	2,5	
I	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	CH <sub>2</sub> -O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	10,6	
I	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	-CH <sub>2</sub> -OH	H	--	--	43,6	
I	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	--	--	3,2	
I	4-(N-piperidino)	H	O	H	O-CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	2,0	
I	4-(N-pirrolidino)	H	O	H	-O-CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	4,8	
I	1-metilindol-5-ilo		O	H	-O-CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	2,3	
I	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	COOCH <sub>3</sub>	H	--	--	0,7	
II	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	--	H	H	H	11,9	

Tabla 2. Actividad de Célula T47D

Estructura	Proliferación Celular											
	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	X	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>	EC50 Antagonista (nm)	% de inhib.	% Estim. Agonista	
	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	0,3	110	8	
	1-metil-2,3-dihidroindol-5-ilo	H	O	O	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	1,5	103	6	
	4-(N-piperidino)	H	O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	0,2	117	0	
	4-CH <sub>3</sub> O	H	O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	0,3	119	2	
	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	-O-CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	0,4	110	4	
	4-(N-pirrolidino)	H	O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	0,4	108	1	
	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	O-CO-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	1,9	99	16	
	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	-OH	H	--	--	N.D.	29	4	
	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	-O-CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	6,4	69	18	
	1-metilindol-5-ilo	H	O	O	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	0,7	110	17	
	4-Me <sub>2</sub> N	3-F	O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	0,7	101	30	
	2-dimetilamino-5-piridilo	H	O	O	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	2,9	92	5	
	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	-CCH	H	--	--	0,4	101	12	
	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	CH <sub>2</sub> -O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	8,9	92	20	
	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	-CH <sub>2</sub> -OH	H	--	--	N.D.	23	11	
	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	--	--	0,3	106	12	
	4-(N-piperidino)	H	O	H	-O-CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	1,0	111	-16	
	4-(N-pirrolidino)	H	O	H	-O-CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	0,9	107	-1	
	1-metilindol-5-ilo	H	O	H	-O-CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	2,4	107	7	
	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	COOCH <sub>3</sub>	H	--	--	0,4	92	24	
N.D. no detectado												

Tabla 3. Actividad Progestacional

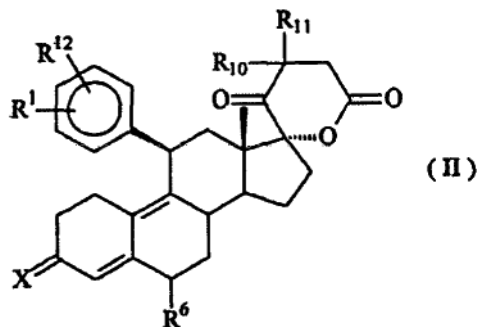
Ensayo McGinty (Agonista) Estructura	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	X	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>	Dosis (Microgramos)			
									0,3	3	30	
Vehículo												
Progesterona												
	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	--	2,4 +/- 0,14	0,2 +/- 0,1	0,3 +/- 0,2	0,3 +/- 0,26	
	1-metil-2,3-dihidroindol-5-ilo	H	O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	0,6 +/- 0,1	0,2 +/- 0,1	0,2 +/- 0,1	
	4-(N-piperidino)	H	O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	0,1 +/- 0,1	0 +/- 0	0,2 +/- 0,1	
	4-CH <sub>3</sub> O	H	O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	1,5 +/- 0,2	1,5 +/- 0,6	1,5 +/- 0,7	
	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	-O-CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	0 +/- 0	0 +/- 0	0 +/- 0	
	4-(N-pirrolidino)	H	O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	0 +/- 0	0 +/- 0	0 +/- 0	
	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	-O-CO-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	0 +/- 0	0,1 +/- 0,1	0 +/- 0	
	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	-OH	H	--	--	0 +/- 0	0 +/- 0	0 +/- 0	
	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	-O-CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	0 +/- 0	0 +/- 0	0 +/- 0	
	1-metilindol-5-ilo	H	O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	0 +/- 0	0 +/- 0	0 +/- 0	
	4-Me <sub>2</sub> N	3-F	O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	2,5 +/- 0,2	3,0 +/- 0,3	3,6 +/- 0,1	
	2-dimetilfenilamino-5-piridilo	H	O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	0 +/- 0	0 +/- 0	0 +/- 0	
	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	-CCH	H	--	--	0,1 +/- 0,1	0,2 +/- 0,2	0,2 +/- 0,2	
	4-M <sub>2</sub> N	H	O	H	-CH <sub>2</sub> -O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	0 +/- 0	0,6 +/- 0,2	1,0 +/- 0,1	
	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	-CH <sub>2</sub> -OH	H	--	--	0 +/- 0	0 +/- 0	0 +/- 0	
	4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	--	--	1,3 +/- 0,5	1,8 +/- 0,6	1,3 +/- 0,8	

Tabla 4. Actividad Antiprogestacional

Ensayo McGinty (Antagonista)	Estructura	R <sup>1</sup>	R <sup>12</sup>	X	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>9</sup>	R <sup>10</sup>	R <sup>11</sup>	Dosis (Microgramos)			
										0,3	3	30	
Estructura	4-(N-piperidino)		H	O	H	-O-CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	0 +/- 0	0 +/- 0	0 +/- 0	
	4-(N-pirrolidino)		H	O	H	-O-CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	0 + 1-0	0 +/- 0	0,1 +/- 0,1	
	1-metilindol-5-ilo			O	H	-O-CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	--	--	--	0 +/- 0	0 +/- 0	0 +/- 0	
	4-Me <sub>2</sub> N		H	O	H	COOCH <sub>3</sub>	--	--	--	0 +/- 0	0 +/- 0	0,07 +/- 0,07	
	4-Me <sub>2</sub> N		H	O	H	--	H	H	H	0 +/- 0	0 +/- 0	0 +/- 0	
										0			
Vehículo	Progesterona (Convencional)									2,45 +/- 0,14			
		4-Me <sub>2</sub> N	H	O	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	3,0 +/- 0,4	0,6 +/- 0,3	0,8 +/- 0,3	
		1-metil-2,3-dihidroindol-5-ilo		O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	2,9 +/- 0,6	1,1 +/- 0,6	0,4 +/- 0,1	
		4-(N-piperidino)		H	O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	1,7 +/- 0,8	0 +/- 0	0,2 +/- 0,1
		4-CH <sub>3</sub> O		H	O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	3,3 +/- 0,2	1,7 +/- 0,4	1,5 +/- 0,5
		4-Me <sub>2</sub> N		H	O	H	-O-CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	3,3 +/- 0,3	0,17 +/- 0,1	0 +/- 0
		4-(N-pirrolidino)		H	O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	3,0 +/- 0,4	0,6 +/- 0,2	0 +/- 0
		4-Me <sub>2</sub> N		H	O	H	-O-CO-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	2,3 +/- 0,3	3,1 +/- 0,1	1,2 +/- 0,2
		4-Me <sub>2</sub> N		H	O	H	-OH	H	--	--	2,8 +/- 0	2,4 +/- 0,4	2,1 +/- 0,4
		4-Me <sub>2</sub> N		H	O	H	-O-CO-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	2,5 +/- 0,5	2,5 +/- 0,3	0 +/- 0
		1-metilindol-5-ilo		H	O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	2,7 +/- 0,1	0,5 +/- 0,2	0 +/- 0
		4-Me <sub>2</sub> N		3-F	O	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	3,6 +/- 0,1	3,3 +/- 0,3	2,8 +/- 0,3
		2-dimetilamino-5-piridilo		O	H	H	-O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	2,5 +/- 0,3	1,8 +/- 0,3	0,1 +/- 0,1
		4-Me <sub>2</sub> N		H	O	H	-CCH	H	--	--	3,3 +/- 0,3	0,6 +/- 0,1	0 +/- 0
		4-Me <sub>2</sub> N		H	O	H	-CH <sub>2</sub> -O-CO-CH <sub>3</sub>	H	--	--	3,4 +/- 0,1	2,6 +/- 0,2	2,0 +/- 0,2
		4-Me <sub>2</sub> N		H	O	H	-CH <sub>2</sub> -OH	H	--	--	2,9 +/- 0,5	2,8 +/- 0,2	2,7 +/- 0,2
		4-Me <sub>2</sub> N		H	O	H	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	H	--	--	3,2 +/- 0,1	1,7 +/- 0,8	1,7 +/- 0,3
		4-(N-piperidino)		H	O	H	-O-CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	1,5 +/- 0,2	0,1 +/- 0,1	0 +/- 0
		4-(N-pirrolidino)		H	O	H	-O-CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	1,6 +/- 0,3	1,6 +/- 0,3	0 +/- 0
		1-metilindol-5-ilo		H	O	H	-O-CO-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	--	--	3,1 +/- 0,3	1,5 +/- 0,7	0,1 +/- 0,1
4-Me <sub>2</sub> N		H	O	H	COOCH <sub>3</sub>	H	--	--	2,2 +/- 0,2	0,2 +/- 0,1	0,1 +/- 0,0		
4-Me <sub>2</sub> N		H	O	H	--	--	H	H	2,7 +/- 0,4	0 +/- 0	0 +/- 0		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto esteroide hormonal o antihormonal de estructura II,

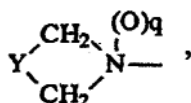


5

en la que

- R<sup>1</sup> es (R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>N)-, en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden ser combinaciones de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o  
 10 R<sup>1</sup> es (R<sup>2</sup>R<sup>3</sup>O)-, en la que R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> pueden ser combinaciones de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> o alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o  
 en la que  
 R<sup>1</sup> es

15

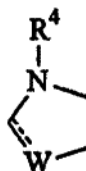


- en la que q es 0 ó 1, Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-, donde m es un número entero de 0 a 5, o Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, donde n = 0 a 2, p = 0 a 2 y Z es un heteroátomo, opcionalmente sustituido y donde los grupos CH<sub>2</sub> pueden estar opcionalmente  
 20 sustituidos; o

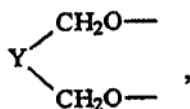
- R<sup>1</sup> es (N-imidazolil)- o (N-pirrolil)-; o  
 R<sup>1</sup> es halo-, HO-, CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>O-, CH<sub>3</sub>O-, CH<sub>3</sub>S-, CH<sub>3</sub>S(O)-, CH<sub>3</sub>S(O)<sub>2</sub>-, CH<sub>3</sub>CO-, CH<sub>3</sub>CH(OH)-, NC-, HCC-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CC-, (2'-  
 ó 3'-furilo), (2'- ó 3'-tiofenil)-, (2', 3'- ó 4'-piridil)-, (2'-tiazolil)-, (2'-N-metilimidazolil)-, (5'-pirimidinil)-, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-, H<sub>2</sub>C=CH-,  
 25 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-, o MeC(=CH<sub>2</sub>)-; y  
 R<sup>12</sup> es H o halo; o  
 R<sup>1</sup> y R<sup>12</sup> se combinan para formar un anillo

30

donde W es CH<sub>2</sub>, CH, NH, N, O o S, y R<sup>4</sup> es H, CH<sub>3</sub>, o C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>;



- X es O o NOR<sup>5</sup>, donde R<sup>5</sup> es H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub> o heteroarilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o  
 35 X es (H, H), (H, OH), (H, OSi(alquilo inferior)<sub>3</sub>), o (H, OCOR<sup>5</sup>), donde R<sup>5</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, arilo C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroarilo, heteroaralquilo, heteroaralquenilo o heteroaralquinilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o  
 X es



donde Y es  $-(CH_2)_m-$ , donde  $m = 0$  a  $3$ , o Y es  $-(CH_2)_n-Z-(CH_2)_p-$ , donde  $n = 0$  a  $2$ ,  $p = 0$  a  $2$  y Z es un heteroátomo, opcionalmente sustituido, o Z es un átomo de carbono sustituido con uno o dos grupos alquilo inferior;

5  $R^6$  es H,  $CH_3$  o halógeno;

$R^{10}$  y  $R^{11}$  son H, alquilo  $C_1-C_4$ , alquenilo  $C_2-C_4$ , alquinilo  $C_2-C_4$ , cicloalquilo  $C_4-C_8$ , arilo  $C_6$ , aralquilo, aralquenilo, aralquinilo, heteroaralquilo, heteroaralquenilo o heteroaralquinilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido; o

10  $R^{10}$  y  $R^{11}$  forman con el átomo de carbono unido una estructura cicloalquilo  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituida; y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que los siguientes términos, como se usan en el presente documento, tienen los siguientes significados:

15 "heteroátomo" se refiere a oxígeno, nitrógeno, azufre, silicio o boro; "aralquilo", "aralquenilo" y "aralquinilo" se refieren, respectivamente, un grupo alquil  $C_1-C_4$ , alquenil  $C_2-C_4$  y alquinil  $C_2-C_4$  que lleva un sustituyente arilo; "alquilo inferior" se refiere a un grupo alquilo  $C_1-C_4$ ;

"heteroarilo" se refiere a una unidad de 5 a 12 átomos diferentes de hidrógeno que consiste en una o más estructuras cíclicas que pueden condensarse o unirse, que contienen de 1 a 5 heteroátomos y que se aceptan generalmente por los expertos en la técnica como que tienen carácter electrónico aromático;

20 "heteroaralquilo", "heteroaralquenilo" y "heteroaralquinilo" se refieren respectivamente a un grupo alquil  $C_1-C_4$ , alquenil  $C_2-C_4$  y alquinil  $C_2-C_4$  que lleva un sustituyente heteroarilo; "opcionalmente sustituido" se refiere sin sustituir o sustituido con uno o más heteroátomos y/o halógenos y/o grupos alquilo de 1 a 4

25 átomos de carbono y/o grupos alquenilo y/o alquinilo de 2 a 4 átomos de carbono y/o grupos cicloalquilo de 3 a 7 átomos de carbono y/o grupos arilo de 6 a 12 átomos de carbono y/o grupos heteroarilo y en los que el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo puede estar adicionalmente sustituido con uno o más heteroátomos y/o halógenos,

la sustitución puede producirse directamente en los grupos  $CH_2$  de heterociclos de amina cíclica, cuando su valencia lo permite, los heteroátomos pueden estar sustituidos en la cadena de carbono o por la unión a ésta por enlaces sencillos o dobles enlaces; en todos los casos en los que la valencia y las consideraciones estéricas lo permiten, el grupo alquilo, alquenilo, alquinilo y cicloalquilo pueden contener dobles o triples enlaces adicionales y/o cadenas ramificadas.

2. El compuesto esteroide de la reivindicación 1, en el que

35  $R^1-Ph$  es 4-aminofenilo, 4-(N-metilamino)fenilo, 4-(N, N-dimetilamino)-fenilo, 4-(N-piperidino)fenilo, 4-(N-pirrolidino)fenilo, 4-(N-morfolino)fenilo, 1-metilindol-5-ilo, 1-metil-2,3-dihidroindol-5-ilo, 4-metoxifenilo, 4-acetilfenilo, 4-(metiltio)fenilo o 4-metilsulfinil)fenilo;

X es O, NOH o  $NOCH_3$ ;

$R^6$  es H,  $CH_3$ , F o Cl;

40  $R^{10}$  y  $R^{11}$  son  $H_2$ ,  $(CH_3, H)$ ,  $(H, CH_3)$  o  $(CH_3)_2$ .

3. El compuesto esteroide de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:

45  $\delta$ -lactona del ácido 11 $\beta$ -(4-N,N-dimetilamino)fenil)-3,20-dioxo-17 $\alpha$ -hidroxi-19,21-dinorcola-4,9-dien-24-oico,  $\delta$ -lactona del ácido 11 $\beta$ -(4-(N-piperidino)fenil)-3,20-dioxo-17 $\alpha$ -hidroxi-19,21-dinorcola-4,9-dien-24-oico,  $\delta$ -lactona del ácido 11 $\beta$ -(1-metilindol-5-il)-3,20-dioxo-17 $\alpha$ -hidroxi-19,21-dinorcola-4,9-dien-24-oico,  $\delta$ -lactona del ácido 11 $\beta$ -(1-metil-2,3-dihidroindol-5-il)-3,20-dioxo-17 $\alpha$ -hidroxi-19,21-dinorcola-4,9-dien-24-oico y una mezcla de los mismos.

50 4. Un compuesto esteroide como se ha definido en la reivindicación 1, para su uso como una antiprogestina.

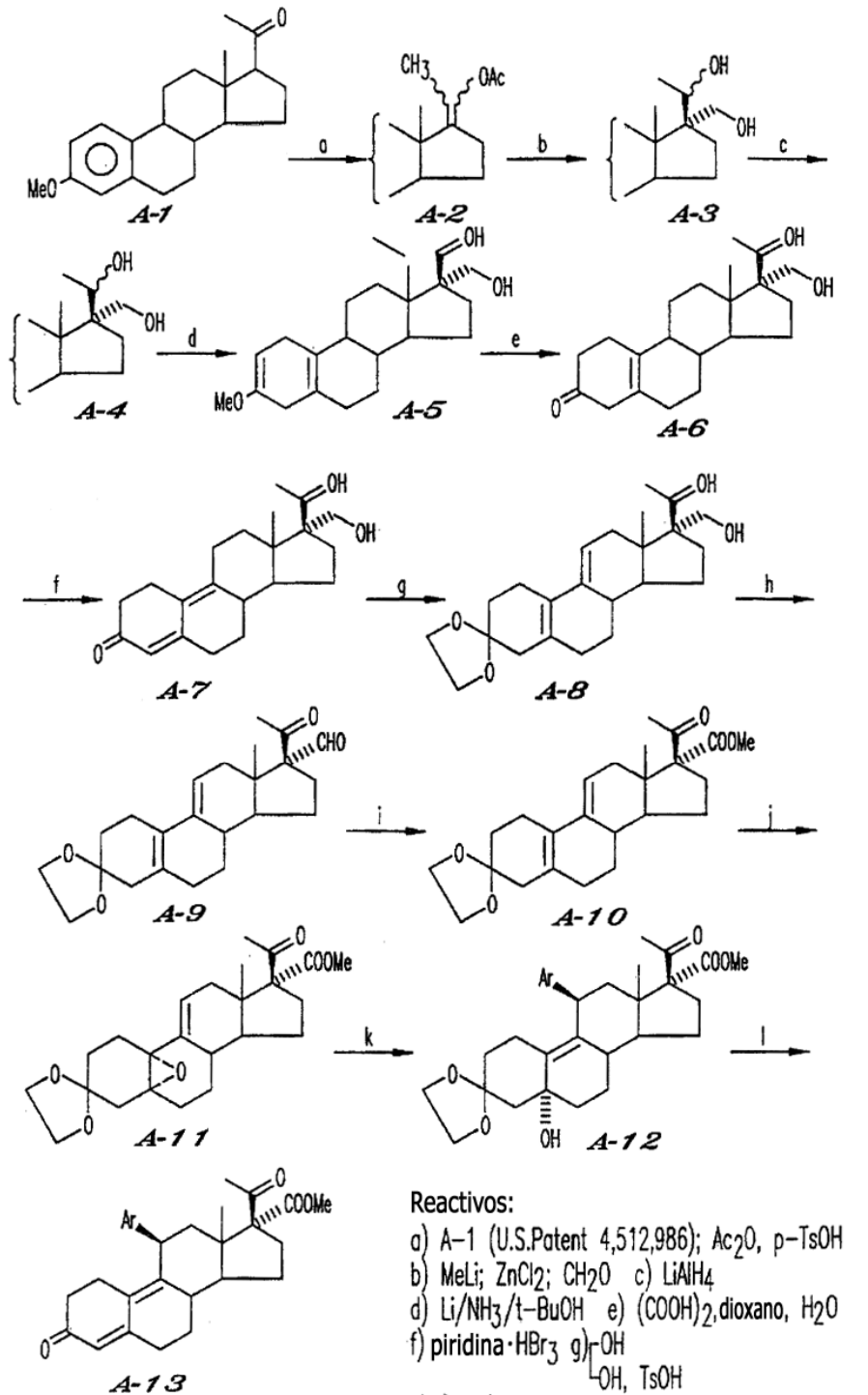
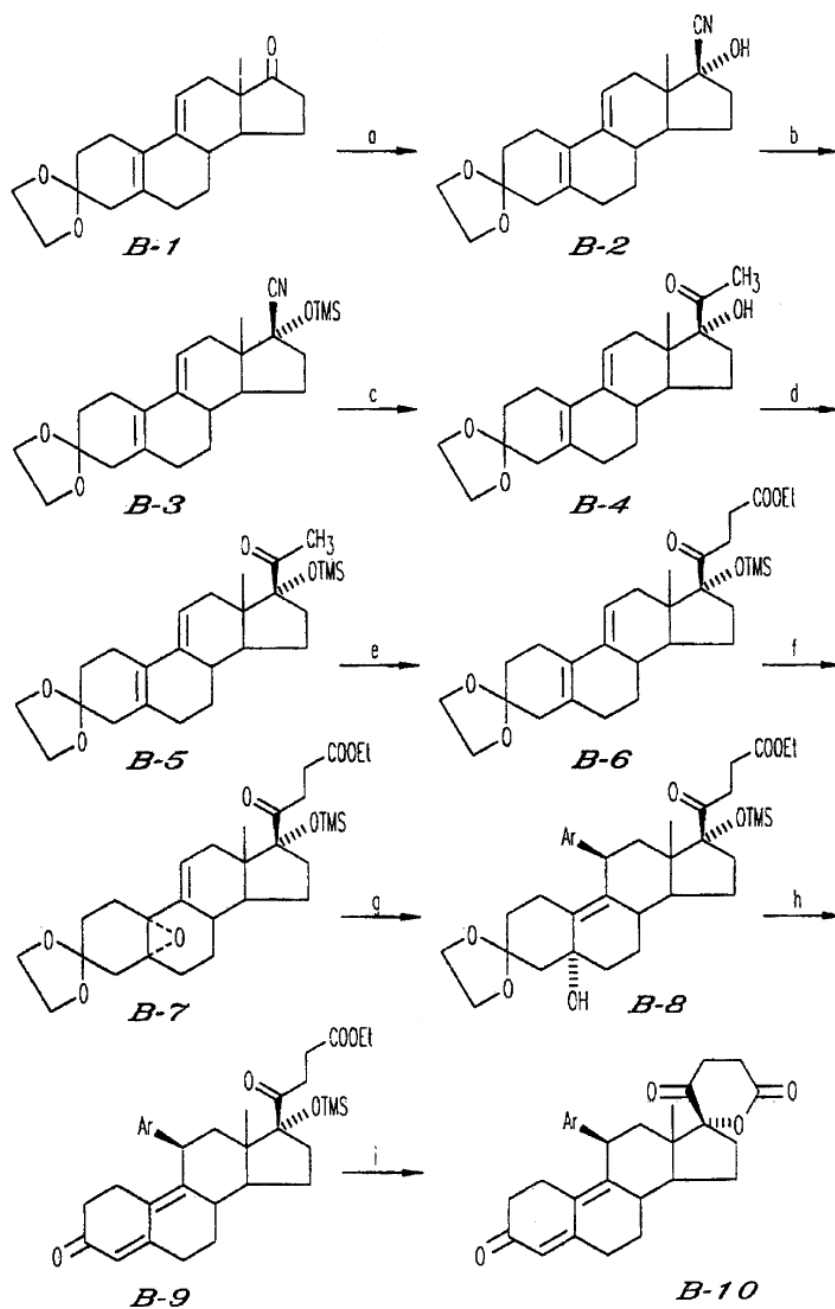


FIG. 1

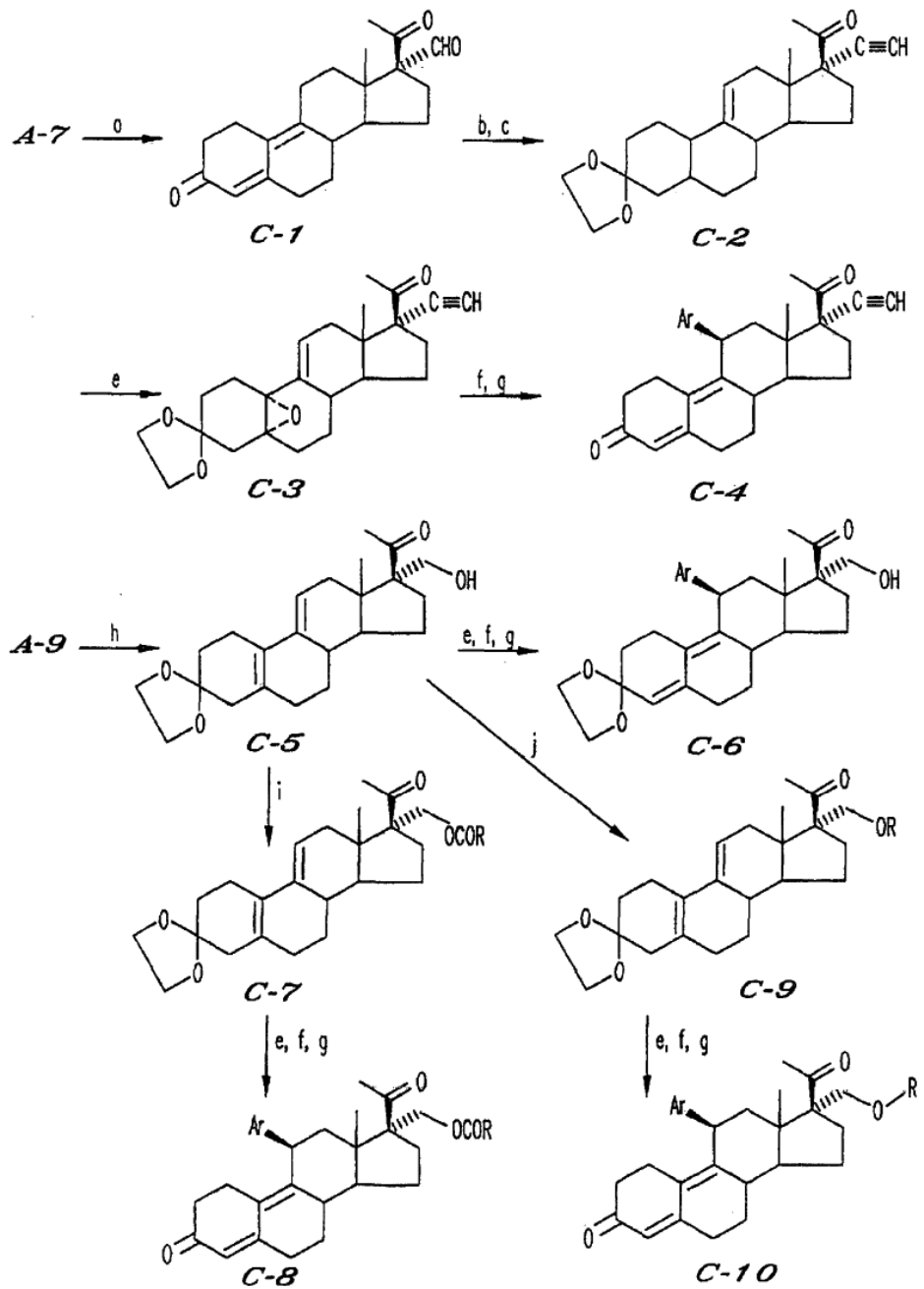




- a) KCN/HOAc  
 b) TMSCl/Py  
 c) MeMgBr/Tol/THF  
 d) Et<sub>3</sub>N/Me<sub>3</sub>SiTf/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
 e) Li<sup>+</sup>N<sup>-</sup>(t-Bu)SiMe<sub>3</sub>, BrCH<sub>2</sub>-COOEt

- f) CF<sub>3</sub>COCF<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O/Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/30%H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>  
 g) ArMgBr/CuBr·Me<sub>2</sub>S  
 h) TFA/H<sub>2</sub>O/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
 i) TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

FIG. 2



- a)  $(\text{COCl})_2, \text{Me}_2\text{SO}$   
 b)  $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CHN}_2, \text{KOBu}_t$   
 c)  $\begin{matrix} \text{OH} \\ | \\ \text{OH}, \text{H}^+ \end{matrix}$   
 d)  $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})-\text{CHN}_2$   
 e) ácido m-clorperbenzoico

- f)  $\text{ArMgBr}, \text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$   
 g)  $\text{H}^+, \text{H}_2\text{O}$   
 h)  $\text{LiAl}(\text{OBu}_t)_3\text{H}$   
 i)  $(\text{RCO})_2\text{O}, \text{piridina}$   
 j) ROTf, 2,6-di-t-butil-4-metilpiridina

FIG. 3

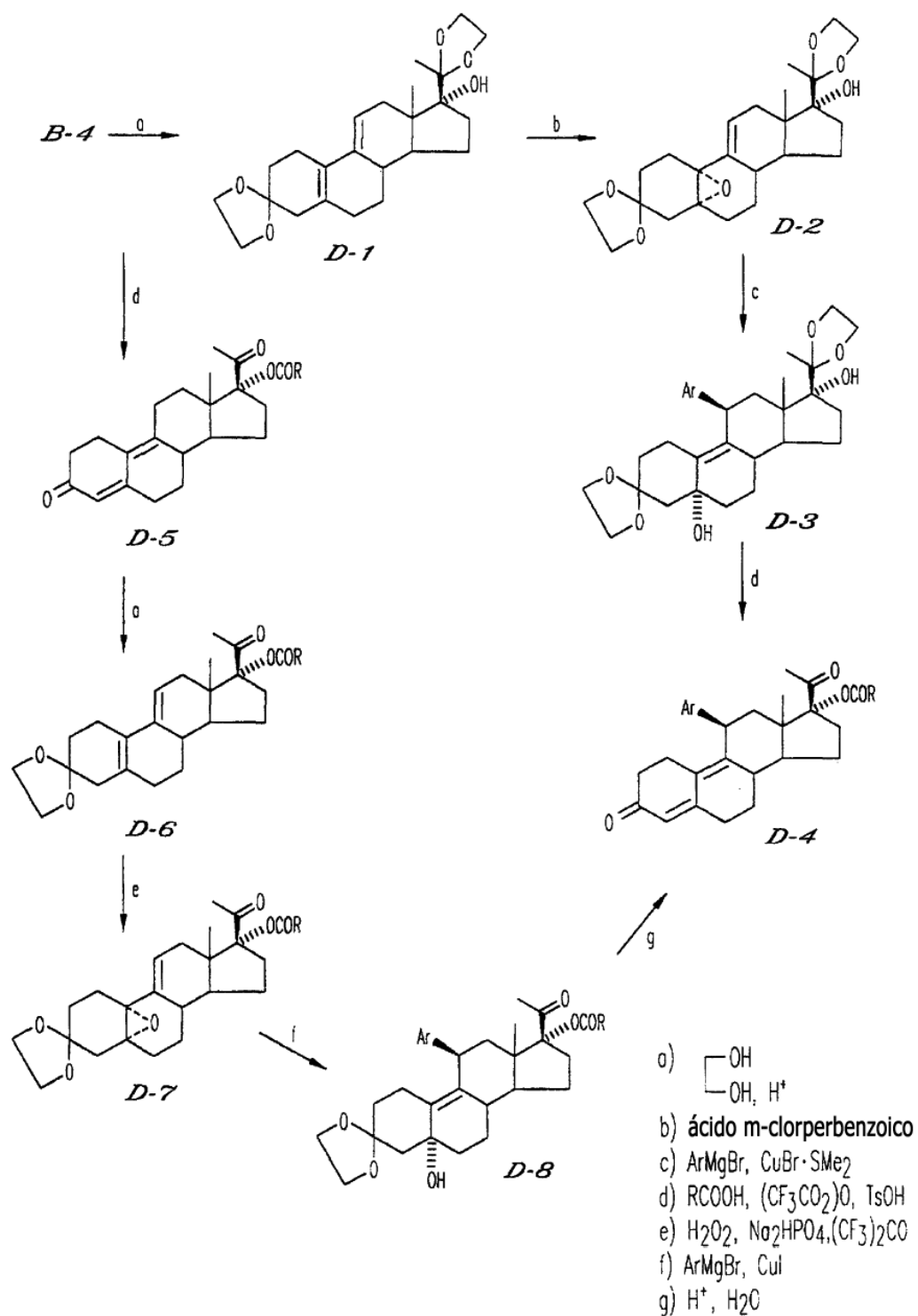
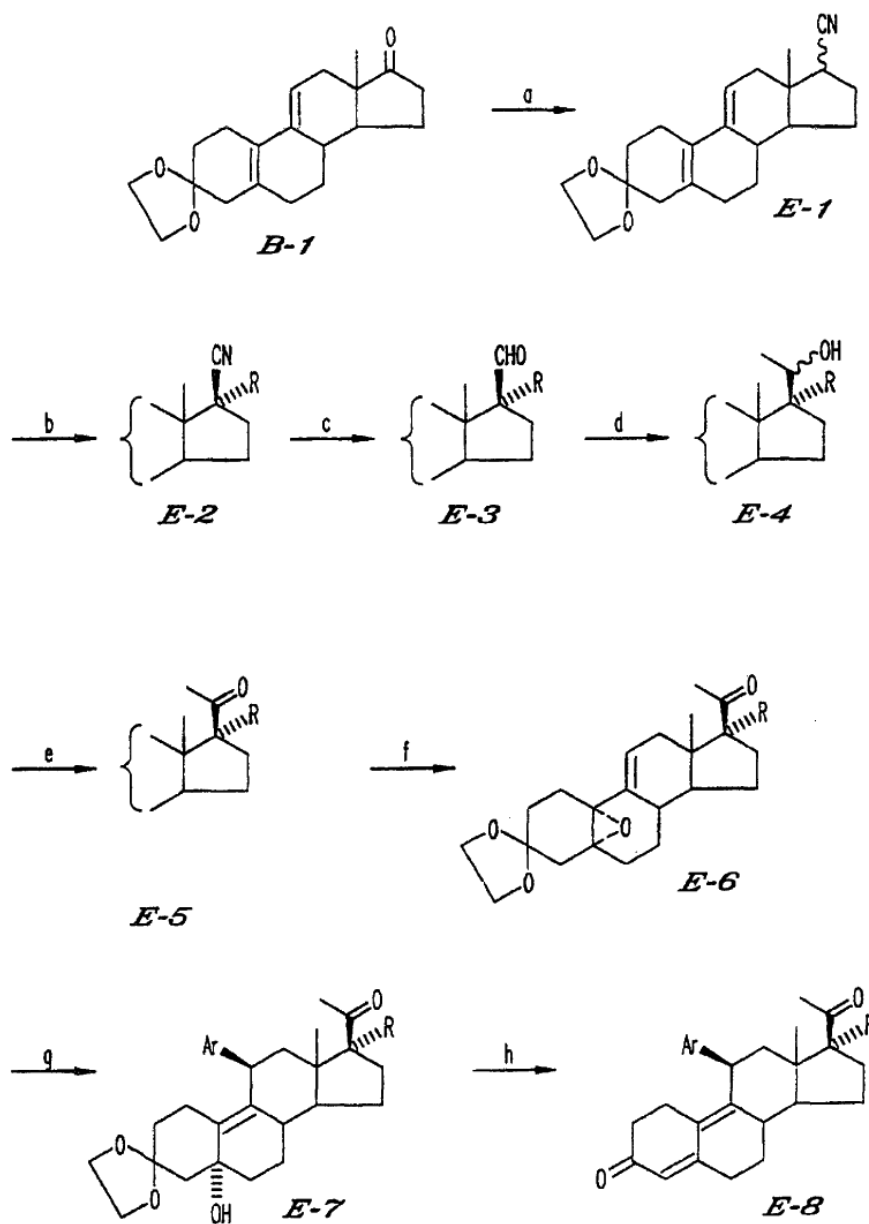


FIG. 4



**FIG. 5**

- a) (EtO)<sub>2</sub>P(O)-CN, LiCN: Sml<sub>2</sub>
- b) Et<sub>2</sub>NLi; RX
- c) hidruro de diisobutilaluminio
- d) MeLi
- e) dicromato de piridinio
- f) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO
- g) ArMgBr, CuBr·SMe<sub>2</sub>
- h) H<sup>+</sup>, H<sub>2</sub>O