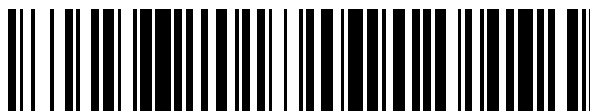


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 121**

51 Int. Cl.:

C07J 53/00 (2006.01)

A61K 31/585 (2006.01)

A61P 5/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2008 E 08867523 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015 EP 2238149**

54 Título: **Derivados 19-nor-esteroides con un grupo 15 α ,16 α -metileno y un anillo de 17,17-espirolactona saturado, su uso, así como medicamentos que contienen estos derivados**

30 Prioridad:

29.12.2007 DE 102007063495

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

26.06.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 539 121 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

Derivados 19-nor-esteroides con un grupo 15 α ,16 α -metileno y un anillo de 17,17-espirolactona saturado, su uso, así como medicamentos que contienen estos derivados

5 La invención se refiere a derivados de γ -lactona de ácido 15 α ,16 α -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregn-4-en-3-ona-21-carboxílico con acción gestágena, a su uso, así como a medicamentos que contienen los derivados, por ejemplo para el tratamiento de trastornos pre-, peri- y post-menopáusicos así como de tratamientos pre-menstruales.

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

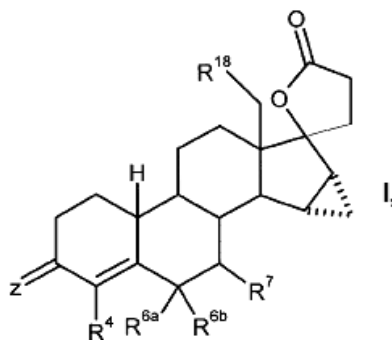
15 Así, el documento WO 2006072467 A1 da a conocer el compuesto 6 β ,7 β ,15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolactona (drospirenona), que actúa como gestágeno, que se utilizó, por ejemplo, en un contraceptivo oral, así como un preparado para el tratamiento de trastornos post-menopáusicos.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

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

25 La misión de la presente invención es proporcionar compuestos que dispongan de una unión fuerte, a saber, preferiblemente de una unión más fuerte que la drospirenona, al receptor de gestágenos. Además, los compuestos deben presentar, preferiblemente, también una acción antimineralcorticoide, así como una acción de neutra hasta ligeramente androgénica en relación con el receptor de andrógenos. Otro objetivo esencial de la presente invención consiste también en alcanzar un perfil de acción equilibrado en relación con la acción gestágena con respecto a la acción antimineralcorticoide, de manera que la relación de la acción gestágena a la antimineralcorticoide sea menor que en el caso de drospirenona.

35 Este problema se resuelve mediante los derivados de γ -lactona de ácido 15 α ,16 α -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregn-4-en-3-ona-21-carboxílico conforme a la reivindicación 1, al uso de los derivados de acuerdo con la invención conforme a la reivindicación 12, así como a un medicamento que contiene al menos un derivado de acuerdo con la invención conforme a la reivindicación 14. Formas de realización ventajosas de la invención están indicadas en las reivindicaciones subordinadas.

La presente invención describe los nuevos derivados de γ -lactona de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregn-4,20(Z)-en-3-ona-21-carboxílico de la fórmula general I,



40 en donde

Z significa oxígeno, dos átomos de hidrógeno, un grupo =NOR¹ o =NNHSO₂R¹,

- R¹ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo, aralquilo C₇-C₂₀,
 R⁴ significa hidrógeno o halógeno,
 R^{6a}, R^{6b} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀ o conjuntamente metileno o 1,2-etanodiilo,
 5 R⁷ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀,
 R^{6a}, R⁷ significan juntos un enlace, un oxígeno o un grupo metileno,
 R¹⁸ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₃.

Los radicales R^{6a}, R^{6b} y R⁷, así como el anillo de tres miembros pueden estar en cada caso en posición α o β.

Se prefieren compuestos de la fórmula I en donde

- 10 Z significa oxígeno, un grupo =NOR¹,
 R¹ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, arilo, aralquilo C₇-C₁₂,
 R⁴ significa hidrógeno o halógeno,
 R^{6a}, R^{6b} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo C₁-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆, o conjuntamente metileno o 1,2-etanodiilo,
 15 R⁷ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₆, alqueno C₂-C₆, alquino C₂-C₆,
 R^{6a}, R⁷ significan juntos un enlace o un grupo metileno,
 R¹⁸ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₂.

Se prefieren particularmente compuestos de la fórmula I en donde

- 20 Z significa oxígeno, un grupo =NOR¹,
 R¹ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₃,
 R⁴ significa hidrógeno, cloro o bromo,
 R^{6a}, R^{6b} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo C₁-C₃, alqueno C₂-C₄ o conjuntamente metileno o conjuntamente 1,2-etanodiilo,
 25 R⁷ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₄, alqueno C₂-C₄,
 R^{6a}, R⁷ significan juntos un enlace o un grupo metileno,
 R¹⁸ significa hidrógeno, metilo.

- 30 La numeración del esqueleto de C de los derivados de acuerdo con la invención con la fórmula química general I sigue de manera habitual la numeración de un esqueleto esteroide, descrito por ejemplo en Fresenius, en el lugar indicado. La numeración de los radicales indicados en las reivindicaciones corresponde de manera análoga a su posición de enlace en el esqueleto de C de los derivados, en la medida en que esto afecte a R⁴, R⁶, R⁷ y R¹⁸. Así, por ejemplo, el radical R⁴ enlaza en la posición C⁴ del derivado de acuerdo con la invención.

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

- 35 Como grupos alquilo R¹, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R^{21a}, R^{21b} y R²² se han de considerar grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con 1-10 átomos de carbono tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo, decilo.

- 40 Los grupos alquilo R¹, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R^{21a}, R^{21b} y R²² pueden estar perfluorados o sustituidos con 1-5 átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C₁-C₄, grupos arilo C₆-C₁₂ (que pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno).

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

Como grupos alquino R^{6a} y R^{6b} se han de considerar grupos alquino de cadena lineal o ramificada con 2-10 átomos de carbono tales como, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, isobutinilo, isopentinilo.

- 45 Los grupos alqueno y alquino R^{6a} y R^{6b} pueden estar sustituidos con 1-5 átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxi C₁-C₃, grupos arilo C₆-C₁₂ (que pueden estar sustituidos con 1-3 átomos de halógeno).

Como grupos cicloalquilo R⁷ entran en consideración ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo.

Los grupos cicloalquilo R⁷ pueden estar sustituidos con halógeno, grupos OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁-C₁₀, acilo C₁-C₁₀, aciloxi C₁-C₁₀.

Como radical arilo R¹, R^{6a}, R^{6b} y R⁷ entran en consideración radicales carbocíclicos o heterocíclicos, sustituidos y no sustituidos, con uno o varios heteroátomos tales como, p. ej., fenilo, naftilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, tiazolilo, que pueden estar sustituidos una vez o varias veces con halógeno, grupos OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁-C₁₀, acilo C₁-C₁₀, aciloxi C₁-C₁₀.

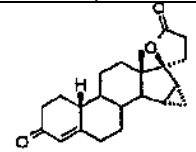
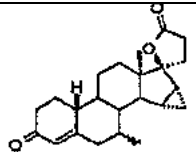
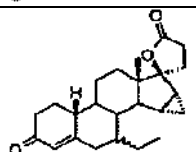
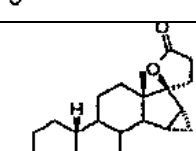
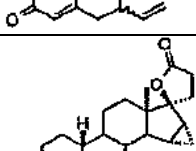
Los grupos aralquilo en R¹ y R⁷ pueden contener en el anillo hasta 14 átomos de C, preferiblemente 6 a 10, y en la cadena alquilo 1 a 8, preferiblemente 1 a 4 átomos. Como radicales aralquilo entran en consideración, por ejemplo, bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo, piridilpropilo. Los anillos pueden estar sustituidos una vez o varias veces con halógeno, grupos OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo C₁-C₂₀, acilo C₁-C₂₀, aciloxi C₁-C₂₀.

Halógeno significa flúor, cloro o bromo.

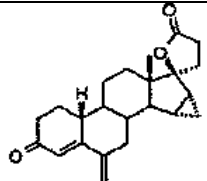
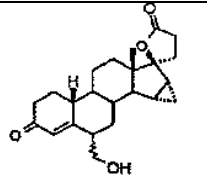
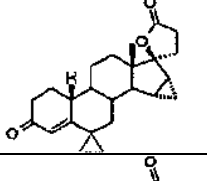
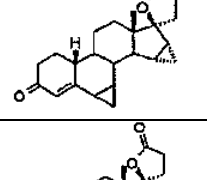
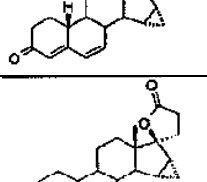
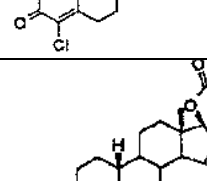
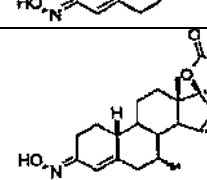
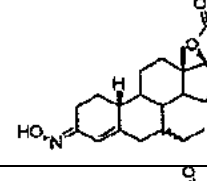
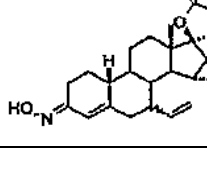

Los derivados de acuerdo con la invención pueden presentarse también en forma de solvatos, en particular de hidratos, conteniendo los compuestos de acuerdo con la invención de manera correspondiente disolventes polares, en particular agua, como elemento estructural de la red cristalina de los compuestos de acuerdo con la invención. El disolvente polar, en particular agua, puede estar presente en una relación estequiométrica o también no estequiométrica. En el caso de solvatos e hidratos estequiométricos se habla también de hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-, etc. -solvatos e -hidratos.

Se encontró que los compuestos o bien derivados de acuerdo con la invención presentan una acción gestágena. Además, algunos compuestos interesantes de acuerdo con la invención interactúan con el receptor de mineralcorticoides y están en condiciones de inducir una acción antagonística. Además, los compuestos de acuerdo con la invención presentan, en relación con el receptor de andrógenos, una acción de neutra a ligeramente androgénica. Otra propiedad de los compuestos consiste en que los enlaces de estos compuestos al receptor de progesterona y al receptor de mineralcorticoides están relativamente equilibrados entre sí, a saber de manera que en ellos la relación de la capacidad de unión al receptor de progesterona a la capacidad de unión al receptor de mineralcorticoides es menor que en el caso de drospirenona. Por consiguiente, el efecto antimineralcorticoide de estos compuestos en el caso de una acción gestágena dada es menor que en el caso de drospirenona. Si la dosificación de un compuesto de acuerdo con la invención dado se establece en virtud de su acción gestágena, entonces el efecto antimineralcorticoide de este compuesto en el caso de esta dosificación es por consiguiente menor que en el caso de drospirenona.

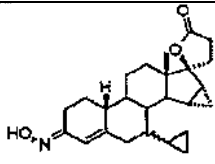
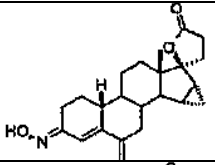
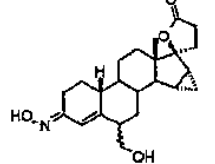
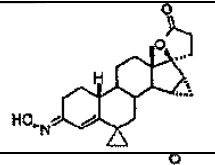
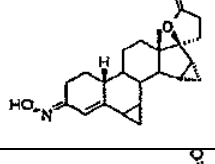
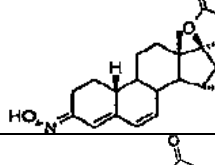
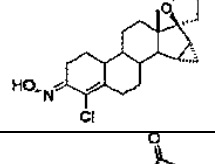
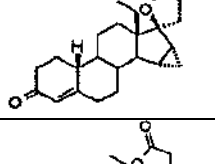
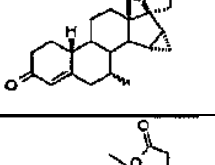
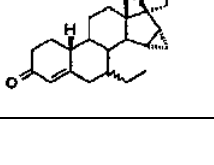
Los compuestos mencionados a continuación se prefieren de acuerdo con la invención:

	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-etil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-etil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-vinil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-vinil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-ciclopropil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-ciclopropil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

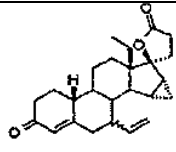
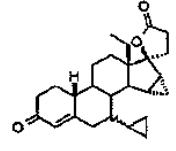
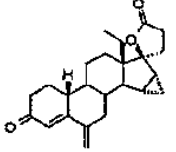
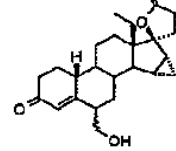
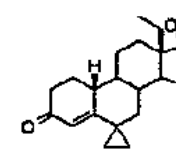
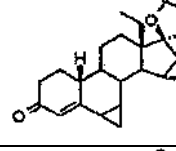
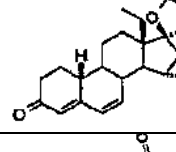
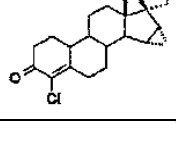
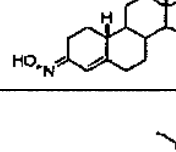
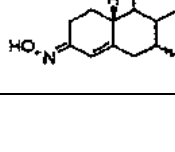
ES 2 539 121 T3

	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6-metilen-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6α-hidroximetil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6β-hidroximetil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido 6,6-(1,2-etanodiol)-17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6α,7α,15α,16α-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6β,7β,15α,16α-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,6-dien-3-ona-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido 4-cloro-17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-etil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-etil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-vinil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-vinil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico

ES 2 539 121 T3

	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-ciclopropil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-ciclopropil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6-metilen-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α-hidroximetil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β-hidroximetil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etanodiil)-17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α,7α,15α,16α-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β,7β,15α,16α-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,6-dien-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-4-cloro-17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-metil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-metil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-etil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-etil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico</p>

ES 2 539 121 T3

	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-vinil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-vinil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6-metilen-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6α-hidroximetil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6β-hidroximetil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido 6,6-(1,2-etanodiol)-17β-hidroxi-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6α,7α,15α,16α-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6β,7β,15α,16α-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,6-dien-3-ona-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido 4-cloro-17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-metil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-metil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p>

	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-etil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-etil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-vinil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-vinil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6-metilen-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α-hidroximetil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β-hidroximetil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etanodiil)-17β-hidroxi-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α,7α,15α,16α-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p> <p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β,7β,15α,16α-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,6-dien-21-carboxílico</p>
	<p>γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-4-cloro-17β-hidroxi-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico</p>

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

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

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

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

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

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

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

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

35 Como ejemplo de un sistema intrauterino se debe indicar de modo representativo a MIRENA[®]. En este caso se trata de un sistema intrauterino en forma de T, liberador de levonorgestrel, de BAYER SCHERING PHARMA AG. Además, puede tener lugar una aplicación a través de un sistema de depósito implantado a base de un material de soporte inerte tal como, p. ej., un polímero biodegradable o un polímero de silicona sintético. Estos sistemas de depósito liberan el principio activo de forma controlada a lo largo de un espacio de tiempo prolongado (p. ej. de 3 meses a 3 años) y se implantan por vía subcutánea.

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

45 En el caso de utilizar una formulación de depósito, la correspondiente dosificación, equivalente a las dosificaciones orales precedentemente mencionadas, se libera continuamente al día a partir de los sistemas de depósito empleados a más largo plazo, arriba descritos.

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

Los componentes de principios activos gestágenos y estrógenos se aplican por vía oral preferiblemente juntos en preparados de contracepción. La dosis diaria se administra preferiblemente una vez.

50 Como estrógenos entran en consideración estrógenos sintéticos, preferiblemente etinilestradiol, pero también mestranol, así como estrógenos naturales, incluidos fitoestrógenos.

El estrógeno se administra en una cantidad diaria que corresponde a la acción farmacológica de 0,01 a 0,04 mg de etinilestradiol. Esta cantidad se refiere a una forma de administración oral. Si se elige otra vía de administración, se

ha de utilizar una cantidad de dosificación correspondiente, equivalente a la dosificación oral precedentemente mencionada.

5 Como estrógenos en los medicamentos para el tratamiento de trastornos pre-, peri- y post-menopáusicos, así como para la terapia de sustitución hormonal pasan a emplearse, en primer lugar, estrógenos naturales, ante todo el estradiol, pero también los ésteres de estradiol, por ejemplo valerato de estradiol, o también estrógenos conjugados (CEEs = siglas inglesas de estrógenos equinos conjugados).

La acción gestágena, antimineralcorticoide y androgénica o bien antiandrogénica de los compuestos acuerdo con la invención se examinó con los siguientes métodos:

1. Ensayo de unión al receptor de progesterona:

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

15 2. Ensayo de unión al receptor de mineralcorticoides:

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

3. Ensayo de unión al receptor de andrógenos:

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

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

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

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

30 Líneas de células informadoras (células CHO K1 establemente transfectadas con una proteína de fusión del dominio de unión al ligando PR y un dominio de transactivación Gal4, así como una construcción informadora que contenía la luciferasa bajo el control de un promotor que responde a Gal4) se cultivaron en una densidad de 4×10^4 células por pocillo en placas de cultivo tisular blancas y no transparentes, en cada caso con 96 pocillos (Perkin Elmer, n° P12-106-017) y se mantuvieron en el medio de cultivo con DCC-FCS al 3% (suero tratado con carbón activo, para la separación de componentes perturbadores contenidos en el suero). Los compuestos a investigar se añadieron ocho horas más tarde, y las células se incubaron con los compuestos durante 16 horas. Los ensayos se llevaron a cabo por triplicado. Al final de la incubación se retiró el medio con contenido en efector y se reemplazó por tampón de lisis. Después de haber añadido sustrato de ensayo de luciferasa (Promega, n° E1501), las placas con los 96 pocillos se introdujeron entonces en un luminómetro de microplacas (Pherastar, BMG, labtech) y se midió la luminiscencia. Los valores CI_{50} se evaluaron utilizando un software para el cálculo de relaciones dosis-efecto. En la Tabla 1 están reproducidos los resultados del ensayo y resultados correspondientes para fines comparativos de drospirenona como sustancia de referencia A.

35

40

En la medida en que en esta memoria no se describa la preparación de los compuestos de partida, éstos son conocidos por el experto en la materia o se pueden preparar análogamente a compuestos conocidos o procedimientos descritos en esta memoria. Las mezclas de isómeros pueden separarse en los compuestos individuales según métodos habituales tales como, por ejemplo, cristalización, cromatografía o formación de sales.

45 La preparación de las sales tiene lugar de manera habitual, mezclando una disolución de los compuestos con la fórmula química general I con la cantidad de equivalente o un exceso de una base o ácido que eventualmente se encuentra en disolución, eventualmente se separa el precipitado o la disolución se elabora de manera habitual.

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

- 5 R^6 , R^7 significan en **5** y **6** conjuntamente un oxígeno o un grupo metileno,
 U significa un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxi OR^{19} , un grupo alquilo C_2-C_{10} - α,ω -dioxi que puede ser de cadena lineal o ramificado, en donde R^{19} representa un radical alquilo C_1-C_{20} ,
 R^{20} significa un radical alquilo C_1-C_{20} ,
 X significa un grupo NR^{21a} , R^{21b} , un grupo alcoxi OR^{22}
 10 R^{21a} , R^{21b} son iguales o diferentes y significan hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} o conjuntamente un grupo α,ω -alquileo C_4-C_{10} ,
 R^{22} significa un radical alquilo C_1-C_{20} .

Los compuestos **2** y **3** en el Esquema 1 portan en cada caso un doble enlace entre C5 y C6 o C5 y C10, así como otro doble enlace entre C2 y C3 o C3 y C4.

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

Es evidente para el experto en la materia que en el caso de las descripciones de las transformaciones sintéticas siempre se presupone que demás grupos funcionales eventualmente presentes en el esqueleto esteroide estén protegidos de forma adecuada.

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

- 25 La bromación del dienoléter de los compuestos **3**, **12** ó **17** puede tener lugar, p. ej., análogamente a la prescripción de Steroids 1, 233 (1963). La disociación de bromuro de hidrógeno para dar compuestos de las fórmulas generales **4**, **13** ó **18** se consigue mediante calentamiento del compuesto 6-bromo con reactivos de carácter básico tales como, p. ej., LiBr o Li_2CO_3 en disolventes apróticos tales como dimetilformamida, a temperaturas de 50-120°C, o bien calentando los compuestos de 6-bromo en un disolvente tal como colidina o lutidina. La introducción de un sustituyente R^4 puede tener lugar, por ejemplo, partiendo de un compuesto de la fórmula **6**, **11**, **13**, **14**, **16** ó **18** mediante epoxidación del doble enlace 4,5 con peróxido de hidrógeno bajo condiciones alcalinas y reacción de los epóxidos resultantes en un disolvente adecuado con ácidos de la fórmula general $H-R^4$, en donde R^4 puede ser un átomo de halógeno, preferiblemente cloro o bromo. Compuestos en los que R^4 posee el significado de bromo se pueden hacer reaccionar, por ejemplo, con éster metílico del ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonyl)acético en dimetilformamida en presencia de yoduro de cobre(I) para dar compuestos en los que R^4 posee el significado de flúor. Alternativamente, partiendo de un compuesto de fórmula **6**, **11**, **13**, **14**, **16** ó **18** mediante reacción con cloruro de sulfurilo o bromuro de sulfurilo en presencia de una base adecuada tal como, por ejemplo, piridina, se puede introducir directamente halógeno con R^4 con el significado de cloro o bromo.

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

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

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

- 55 Para la introducción de un grupo 6-metileno, el compuesto **16** ($R^6 =$ hidroximetileno) puede deshidratarse, p. ej., con ácido clorhídrico en dioxano/agua. También después de la transformación del grupo hidroxilo en un grupo lábil tal como, por ejemplo, un mesilato, tosilato o también benzoato puede generarse el compuesto **18** (R^{6a} , R^{6b} conjuntamente metileno) (véanse los documentos DE-A 34 02 3291, EP-A 0 150 157, US-A 4.584.288; J. Med. Chem. 34, 2464 (1991)).

Otra posibilidad para la preparación de compuestos de 6-metileno **18** consiste en la reacción directa de las 3-cetonas 4(5) insaturadas tal como el compuesto **16** ($R^6 = \text{hidrógeno}$) con acetales del formaldehído en presencia de acetato de sodio, p. ej. con oxiclóruo de fósforo o pentaclóruo de fósforo, en disolventes adecuados tales como cloroformo (véase, p. ej. K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent y R. Wiechert, *Synthesis* 34 (1982)).

- 5 Los compuestos de 6-metileno pueden aprovecharse para la preparación de compuestos de la fórmula general **18** en los que R^{6a} es igual a metilo y R^{6b} y R^7 forman conjuntamente un enlace adicional.

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

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

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

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

La introducción de un grupo 7-alquilo, 7-alqueno o 7-alquínilo en compuestos de la fórmula general **14** tiene lugar mediante adición 1,6 de un correspondiente compuesto metalorgánico al precursor de la fórmula general **13** bajo la acción de sales de cobre. Se prefieren metales divalentes tales como magnesio y zinc, como ion antagonista se prefieren cloro, bromo y yodo. Como sales de cobre se adecúan compuestos de cobre monovalentes o divalentes tales como, por ejemplo, cloruro de cobre, bromuro de cobre o acetato de cobre. La reacción tiene lugar en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dietiléter o diclorometano.

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

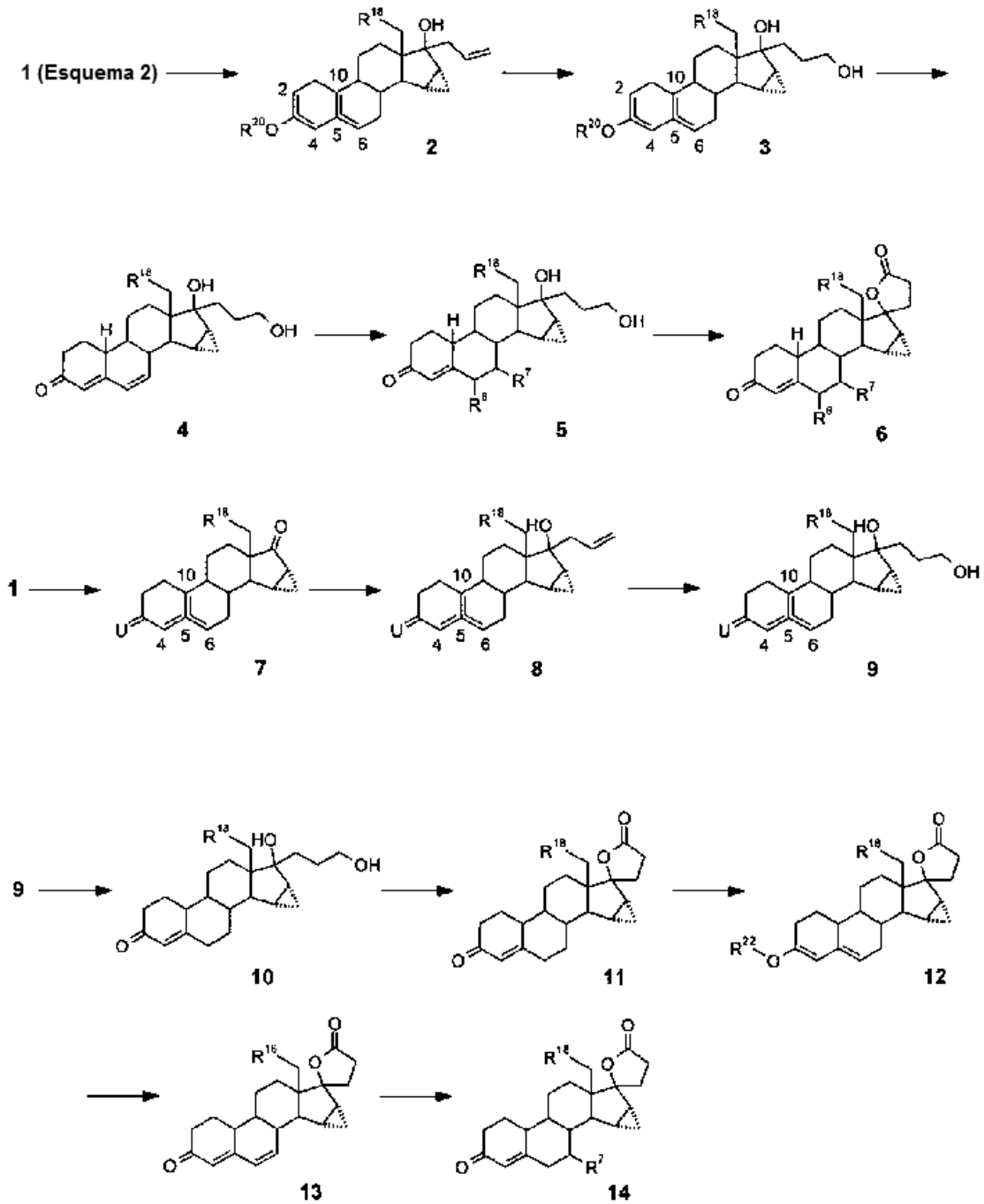
La separación del grupo 3-oxo para la preparación de un producto final de la fórmula general **I** con Z en el significado de dos átomos de hidrógeno puede tener lugar, por ejemplo, según la prescripción indicada en el documento DE-A 28 05 490, mediante disociación reductora de un tiocetal del compuesto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

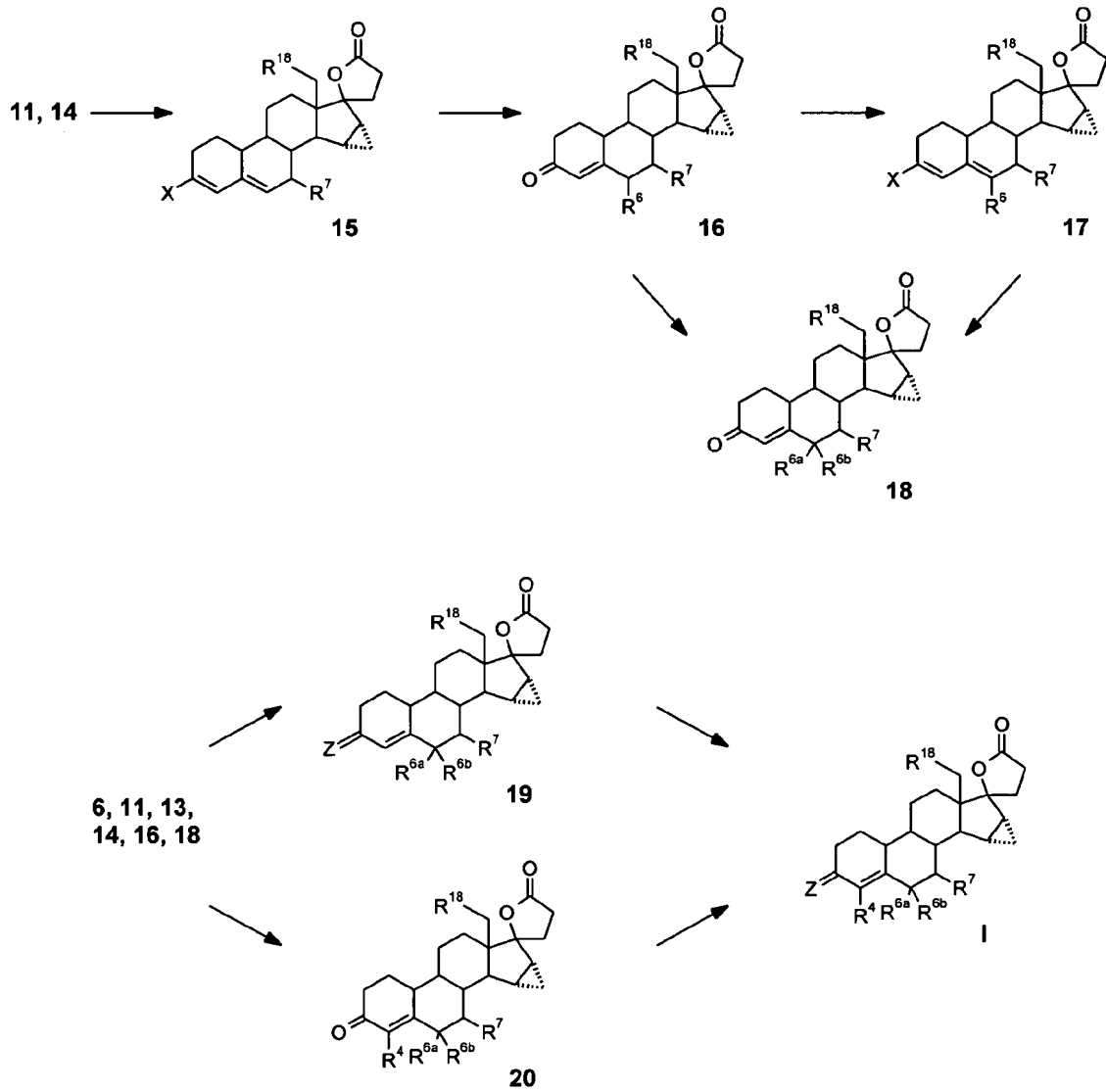
La formación de espirolactona para dar compuestos de las fórmulas generales **6** u **11** tiene lugar partiendo de los correspondientes compuestos de 17-hidroxi-propenilo **5** ó **10** mediante oxidación. Como procedimientos de oxidación se pueden mencionar, por ejemplo, la oxidación según Jones, la oxidación con permanganato de potasio, por ejemplo en un sistema acuoso a base de terc.-butanol y dihidrógeno-fosfato de sodio, la oxidación con clorito de sodio en terc.-butanol acuoso, eventualmente en presencia de un captador de cloro tal como, p. ej., 2-metil-2-buteno o mediante oxidación con manganesa.

Alternativamente, la espirolactona se puede introducir directamente de las cetonas de las fórmulas generales **1** ó **7**, eventualmente también después de la disociación de los enoléteres en **1** o bien de los cetales en **7** según el procedimiento descrito por Georges Sturtz et al. en Tetrahedron Letters 47 (1976).

10

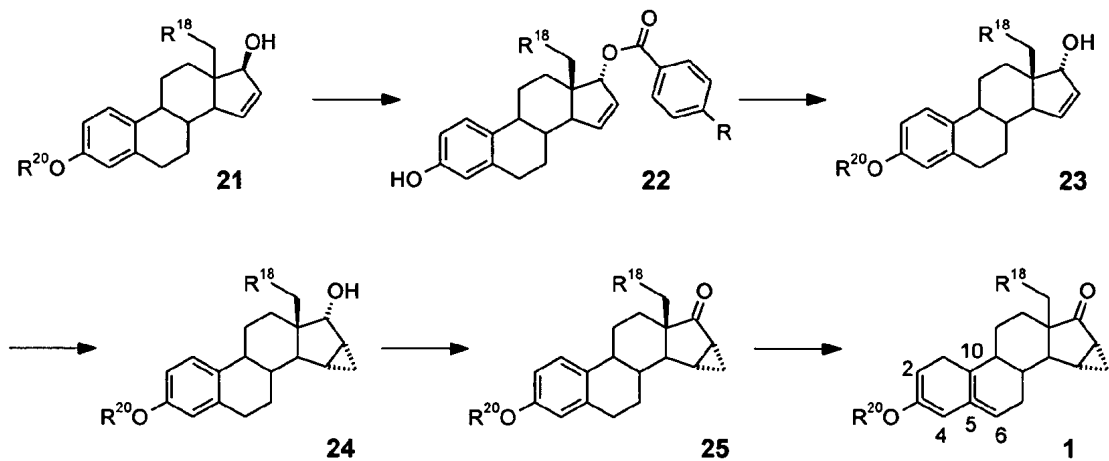
Esquema 1





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

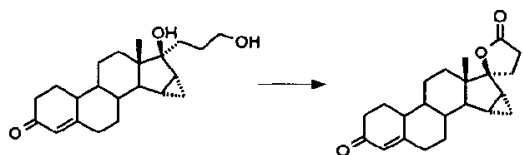
Esquema 2



Los siguientes Ejemplos sirven para la explicación más detallada de la invención, sin limitar ésta a los ejemplos citados:

Ejemplo 1: (17-espirolactonización con manganesa)

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico



5

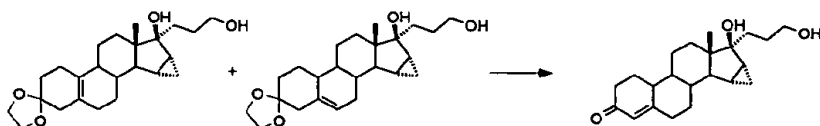
La disolución de 150 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 1a en 7 ml de diclorometano se mezcla con 1,14 g de manganesa y se agita durante aprox. 16 horas a 23°C. Se filtra sobre Celite y, después de la concentración y cromatografía, se aíslan 125 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,52 (1H), 0,57 (1H), 0,75 (1H), 1,03 (1H), 1,15 (1H), 1,22 (3H), 1,23-134 (3H), 1,43-1,65 (3H), 1,76-1,86 (2H), 1,97-2,56 (11H), 5,84 (1H) ppm.

10

Ejemplo 1a: (Disociación de 3-cetal)

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

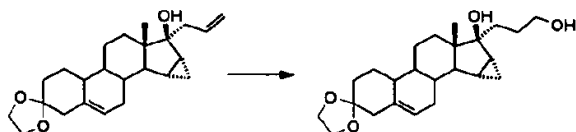


15

La disolución de 880 mg de los compuestos preparados según el Ejemplo 1b en 35 ml de acetona se mezcla con 1,8 μ l de un ácido clorhídrico 4N y se agita durante 1 hora a 23°C. Se vierte en disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrae varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de la filtración y de la retirada del disolvente se purifica mediante cromatografía. Se aíslan 580 mg del compuesto del título.

Ejemplo 1b: (Hidroboración)

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

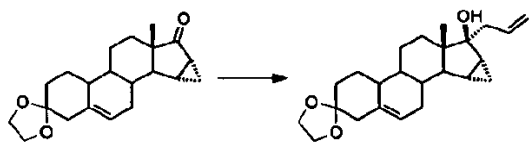


25

La disolución de 643 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 1c en 7,5 ml de tetrahidrofurano se mezcla con 10,5 ml de una disolución 0,5 molar de 9-borabicyclononano en tetrahidrofurano y se agita durante 4 horas a 23°C. Se enfría hasta 4°C, se mezcla con 4,6 ml de una disolución al 5% de hidróxido de sodio, 1,2 ml de una disolución al 30% de peróxido de hidrógeno y se continúa agitando durante 15 horas a 23°C. Se extrae con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua, disolución saturada de tiosulfato de sodio, disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y de la retirada del disolvente se aíslan 880 mg del compuesto del título que se continúan haciendo reaccionar sin purificación.

30 Ejemplo 1c: (Adición de 17-alilo)

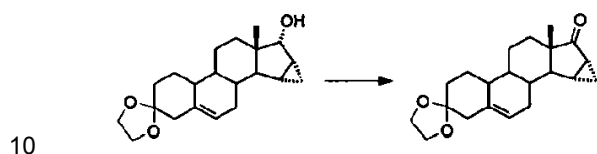
17 α -(2'-propen-1'-il)-15 α ,16 α -metilen-17 β -hidroxiestra-5-en-3-ona-3-etilencetal y 17 α -(2'-propen-1'-il)-15 α ,16 α -metilen-17 β -hidroxiestra-5(10)-en-3-on-3-etilencetal



- 5 La disolución de 600 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 1d en 10 ml de diclorometano se mezcla a 4°C con 4,38 ml de una disolución 1 molar de bromuro de alimagnesio en dietiléter, se agita durante 1 minuto y se vierte en disolución saturada de cloruro de amonio. Se extrae con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y de la retirada del disolvente se aíslan 690 mg del compuesto del título que se continúan haciendo reaccionar sin purificación.

Ejemplo 1d: (Oxidación de 17-OH)

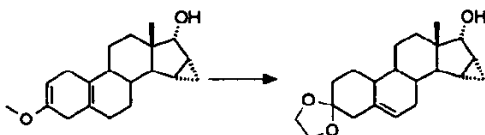
15 α ,16 α -metilen-estra-5-en-3,17-dion-3-etilencetal y 15 α ,16 α -metilen-estra-5(10)-en-3,17-dion-3-etilencetal



La disolución de 1,06 g de los compuestos preparados según el Ejemplo 1e en 32 ml de diclorometano se mezcla con una pizca de tamiz molecular de 4Å, 700 mg de N-metilmorfolino-N-óxido, 90 mg de perrutenato de tetrabutilamonio y se agita a 23°C durante aprox. 16 horas. Se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía. Se aíslan 878 mg de los compuestos del título.

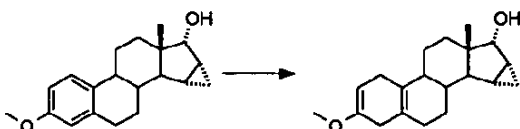
- 15 Ejemplo 1e: (3-enoléter para dar etilencetal)

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



- 20 La disolución de 500 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 1f en 10 ml de tetrahidrofurano se mezcla con 10 ml de etilenglicol, 4,4 mg de ácido p-toluenosulfónico hidrato y se agita a 23°C durante 2 horas. Se vierte en disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrae varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de la filtración y retirada del disolvente se purifica mediante cromatografía. Se aíslan 359 mg del compuesto del título.

- 25 Ejemplo 1f: (Birch) 3-metoxi-15 α ,16 α -metilen-17 α -hidroxiestra-2,5(10)-dieno

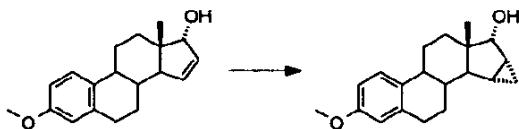


- 30 597 ml de amoníaco se mezclan a -75°C con 9,91 g de litio y, en el espacio de 1 hora se añade gota a gota la disolución de 24,6 g del compuesto preparado según el Ejemplo 1g en 1,2 l de tetrahidrofurano. Se mezcla con 720 ml de etanol, se deja calentar durante 1 hora a -50°C y se agita durante otras 2 horas. A continuación, se mezcla con 600 ml de agua, se deja calentar hasta 23°C, se extrae varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos

reunidos se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de la filtración y la retirada del disolvente se aíslan 27,1 g del compuesto del título que se continúan haciendo reaccionar sin purificación.

Ejemplo 1g: (Simmons Smith)

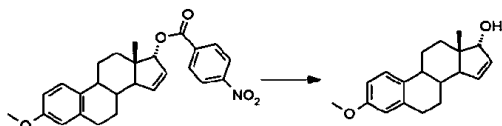
5 3-metoxi-15 α ,16 α -metilen-17 α -hidroxiestra-1,3,5(10)-trieno



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

Ejemplo 1h: (Saponificación de benzoato)

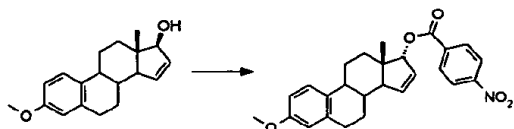
15 3-metoxi-17 α -hidroxiestra-1,3,5(10),15-tetraeno



La disolución de 96,3 g del compuesto preparado según el Ejemplo 1i en 1,1 l de metanol se mezcla con 75,5 g de carbonato de potasio y se agita a 50°C durante 2 horas. Se concentra, se mezcla con agua, se extrae varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de la filtración y de la retirada del disolvente se purifica mediante recristalización. Se aíslan 46 g del compuesto del título.

Ejemplo 1i: (Mitsunobu)

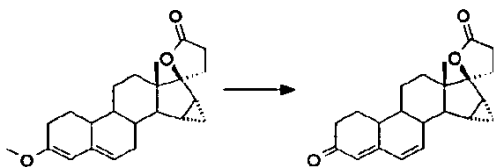
Éster 3-metoxi-estra-1,3,5(10),15-tetraeno-17-ílico del ácido 4-nitro-benzoico



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

35 Ejemplo 2: (Formación de diona a partir de dienoléter)

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,6-dien-3-ona-21-carboxílico

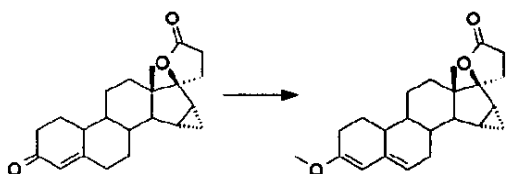


5 La disolución de 1,14 g del compuesto preparado según el Ejemplo 2a en 2,1 ml de N-metilpirrolidona se mezcla a -10°C con 119 mg de acetato de sodio, 1,2 ml de agua y, en porciones, con en total 460 g de dibromohidantoína. Al cabo de 30 minutos, se mezcla con 447 mg de bromuro de litio, 392 mg de carbonato de litio y se calienta durante 2,5 horas a una temperatura del baño de 100°C. Se vierte sobre una mezcla a base de hielo y disolución de cloruro de sodio y el producto precipitado se separa por filtración con succión. Se aíslan 910 mg del compuesto del título en forma de un producto bruto cristalino que puede hacerse reaccionar posteriormente de forma directa.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,59 (1H), 0,72 (1H), 1,00 (1H), 1,10 (1H), 1,19-1,59 (5H), 1,24 (3H), 1,79 (1H), 1,87 (1H), 1,99-2,59 (9H), 5,80 (1H), 6,24 (1H), 6,38 (1H) ppm.

10 Ejemplo 2a: (Formación de dienoléter)

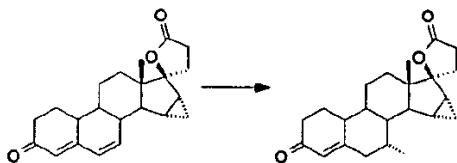
γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-3-metoxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-3,5-dieno-21-carboxílico



15 La disolución de 2 g del compuesto preparado según el Ejemplo 1 en 29 ml de 2,2-dimetoxipropano se mezcla con 221 mg de p-toluenosulfonato de piridinio y se calienta durante 4 horas a reflujo. Se vierte en disolución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrae varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtración y de la retirada del disolvente se purifica mediante cristalización. Se aíslan 1,15 g del compuesto del título.

Ejemplo 3: (Adición 1,6 (metilo))

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

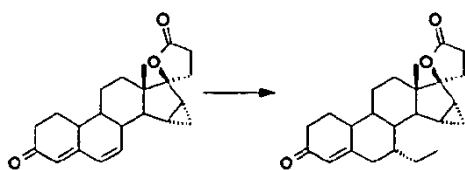


25 A la suspensión de 7 mg de cloruro de cobre(I), enfriada a -30°C, en 1,2 ml de tetrahidrofurano se añaden gota a gota 250 μl de una disolución 3 molar de cloruro de metil-magnesio en tetrahidrofurano y se agita todavía durante 10 minutos. Se enfría hasta -25°C y la disolución se añade gota a gota a 100 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 2 en 5 ml de tetrahidrofurano. Después de 2 minutos, se vierte sobre ácido clorhídrico 1N, se extrae varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de la filtración y retirada del disolvente se purifica mediante cromatografía. Se aíslan 23 mg del compuesto del título A junto a una mezcla, todavía impurificada, que contiene partes del compuesto del título B.

30 ¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,51 (1H), 0,66 (1H), 0,81 (3H), 0,94-1,10 (2H), 1,22 (3H), 1,18-1,60 (6H), 1,74-1,91 (3H), 2,00-2,58 (10H), 5,85 (1H) ppm.

Ejemplo 4:

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

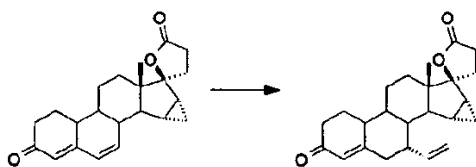


En analogía al Ejemplo 3, se hacen reaccionar 200 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 2 utilizando cloruro de etilmagnesio y, después del tratamiento y de la purificación, se aíslan 81 mg del compuesto del título A junto con una mezcla todavía impurificada que contiene partes del compuesto del título B.

5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de A: $\delta = 0,51$ (1H), 0,75 (1H), 0,90 (3H), 0,95-1,10 (3H), 1,18-1,38 (4H), 1,22 (3H), 1,44 (1H), 1,50 (1H), 1,77-1,96 (4H), 2,01-2,10 (2H), 2,15 (1H), 2,22-2,54 (6H), 2,60 (1H), 5,86 (1H) ppm.

Ejemplo 5:

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



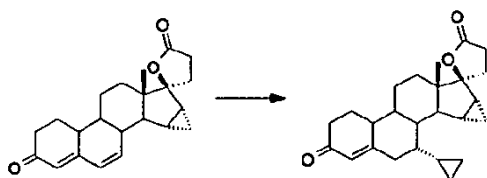
10

En analogía al Ejemplo 3, se hacen reaccionar 210 mg del compuesto preparado utilizando cloruro de vinilmagnesio y, después del tratamiento y de la purificación, se aíslan 16 mg del compuesto del título A junto con una mezcla todavía impurificada que contiene partes del compuesto del título B.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de A: $\delta = 0,45$ (1H), 0,63 (1H), 0,97-1,10 (2H), 1,16-1,36 (4H), 1,23 (3H), 1,40-1,57 (2H), 1,78-2,17 (5H), 2,22-2,54 (6H), 2,60 (1H), 2,79 (1H), 5,10 (1H), 5,18 (1H), 5,69 (1H), 5,88 (1H) ppm.

Ejemplo 6:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 α -ciclopropil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico (A) y γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -ciclopropil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico (B)

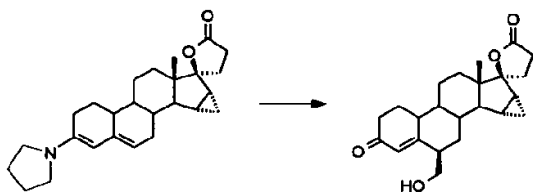


20 En analogía al Ejemplo 3, se hacen reaccionar 200 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 2, utilizando cloruro de ciclopropilmagnesio y, después del tratamiento y de la purificación, se aíslan 71 mg del compuesto del título A junto con una mezcla todavía impurificada que contiene partes del compuesto del título B.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de A: $\delta = -0,05$ (1H), 0,41-0,53 (4H), 0,56 (1H), 0,99 (1H), 1,12 (1H), 1,16-1,32 (5H), 1,23 (3H), 1,43-1,57 (2H), 1,81-1,93 (3H), 2,02-2,21 (3H), 2,24-2,34 (2H), 2,38-2,57 (5H), 5,90 (1H) ppm.

25 Ejemplo 7: (6-hidroxi metilo)

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6 β -hidroximetil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

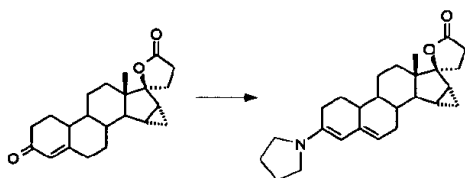


La disolución de 400 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 7a en una mezcla a base de 4 ml de tolueno y 8 ml de etanol se mezcla con 400 μ l de una disolución acuosa al 37% de formaldehído y se agita durante 3 horas a 23°C. Se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía. Se aíslan 180 mg del compuesto del título.

5 1 H-RMN (CDCl_3): δ = 0,52 (2H), 0,75 (1H), 1,03 (1H), 1,21 (3H), 1,17-1,86 (10H), 1,97-2,56 (9H), 2,68 (1H), 3,73 (2H), 5,93 (1H) ppm.

Ejemplo 7a: (Dienamina para la 6-alkilación)

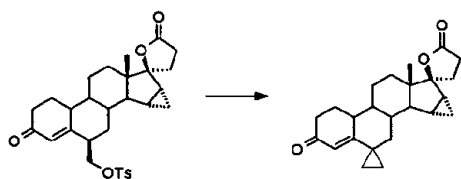
γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-3-pirrolidinil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-3,5-dien-21-carboxílico



10 La disolución de 500 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 1 en 5,3 ml de metanol se mezcla con 280 μ l de pirrolidina y se calienta durante 2 horas a reflujo. Se enfría, el precipitado se separa por filtración con succión, se continúa lavando con un poco de metanol frío y se obtienen 406 mg del compuesto del título que se hacen reaccionar ulteriormente sin purificación adicional.

Ejemplo 8: (6-espirociclopropanación (Corey))

γ -lactona de ácido 6,6-(1,2-etanodiol)-17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

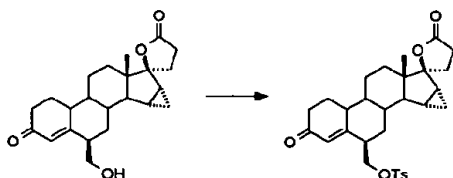


15 Se disuelven 100 mg de yoduro de trimetilsulfonio en 1,0 ml de dimetilsulfóxido, se mezclan con 18,5 mg de una dispersión al 60% de hidruro de sodio y se agita durante 2 horas a 23°C. A continuación, la disolución de 58 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 8a se añade gota a gota a 2,5 ml de dimetilsulfóxido y se agita durante otras 3,5 horas a 23°C. Se vierte en agua, se extrae varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de la filtración y de la retirada del disolvente se purifica mediante cromatografía. Se aíslan 20 mg del compuesto del título.

20 1 H-RMN (CDCl_3): δ = 0,43 (1H), 0,50 (1H), 0,53-0,62 (2H), 0,74 (1H), 0,85 (1H), 1,00 (1H), 1,17-1,37 (5H), 1,24 (3H), 1,42-1,53 (2H), 1,66 (1H), 1,78-1,88 (3H), 2,02 (1H), 2,09-2,32 (4H), 2,37-2,54 (3H), 5,70 (1H) ppm.

25 Ejemplo 8a: (6-tosiloximetilo)

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

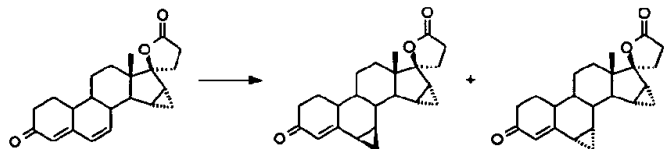


30 La disolución de 150 mg del compuesto preparado según el Ejemplo 7 en 7,5 ml de diclorometano se mezcla con 665 μ l de trietilamina, 190 mg de cloruro de ácido p-toluenosulfónico y se agita durante 37 horas a 23°C. Se vierte en disolución saturada de carbonato de sodio, se extrae varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua y disolución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo

obtenido después de la filtración y retirada del disolvente se purifica mediante cromatografía. Se aíslan 131 mg del compuesto del título.

Ejemplo 9:

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



En analogía al Ejemplo 8 se hacen reaccionar 1,13 g del compuesto preparado según el Ejemplo 2 y, después del tratamiento y purificación, se aíslan 46 mg del compuesto del título A, así como 222 mg del compuesto del título B.

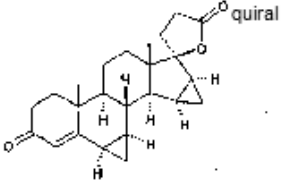
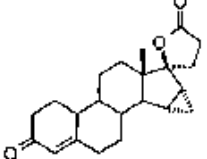
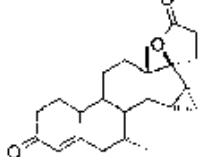
10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,58-0,68 (2H), 0,80-0,97 (2H), 1,09-1,37 (4H), 1,24 (3H), 1,43-1,96 (8H), 2,05-2,60 (8H), 6,15 (1H) ppm.

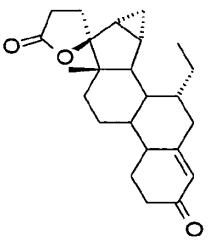
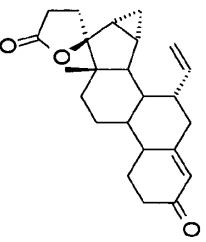
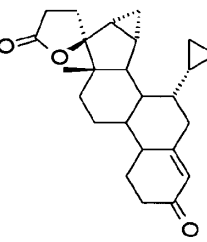
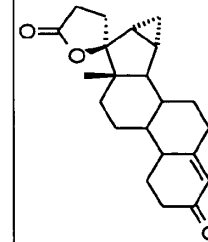
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de B: δ = 0,60 (1H), 0,64-0,74 (2H), 0,95 (1H), 1,08 (1H), 1,14-1,51 (5H), 1,25 (3H), 1,66 (1H), 1,73-1,90 (3H), 1,98-2,58 (10H), 6,04 (1H) ppm.

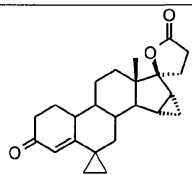
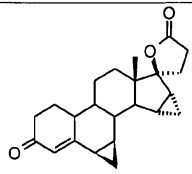
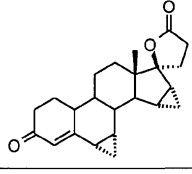
Ejemplo 10

15 Sistemas de depósito inertes e implantables por vía intrauterina a base de un polímero biodegradable o bien de un polímero de silicona sintético, consistente en un núcleo con contenido en principio activo en una correspondiente relación de mezcla de polímero-principio activo, rodeado por una membrana polimérica que garantiza la tasa de liberación diaria deseada se incorpora en el lumen del útero de ratas. Los animales hembras son previamente castrados y tratados previamente con estradiol a lo largo de tres días. Los implantes de diferente longitud (5-20 mm) y un diámetro limitado (1,1 a 2 mm) permanecen entre 4 y 14 días en el útero de las ratas con el fin de investigar la acción gestágena local al igual que sistémica del principio activo liberado con ayuda de diferentes parámetros en diferentes tejidos. Se determinaron los siguientes parámetros: 1) acción local gestágena en el útero con ayuda del peso del útero, de la altura del epitelio histológicamente detectable y de la expresión de genes marcadores regulados por gestágenos (p. ej. IGFBP-1); 2) acción sistémica gestágena en la mama con ayuda de la expresión de genes marcadores regulados en gestágenos (p. ej. RankL), 3) acción sistémica gestágena en la hipófisis con ayuda del nivel de LH (disminución del nivel de LH incrementado inducido por estrógenos).

25 Los compuestos de la presente invención muestran una acción gestágena significativa en el útero que es equiparable a un tratamiento correspondiente un sistema de depósito con contenido en levonorgestrel tal como MIRENA[®].

Ej.	Estructura	Unión al receptor				Transactividad in vitro		KF PR / KF MR	
		Receptor de progesterona (PR)	Receptor de mineralcorti- coides [MR]	Receptor de andrógenos	Receptor de progesterona (PR)	Receptor de progesterona (PR)			
		CI50 [nM]	Factor de com- petencia	Factor de com- petencia	CI50 [nM]	Factor de com- petencia	CE50 de agonis- tas [nM]	Actividad de agonistas [%]	
A		43,3	2,7	0,5	630	37	88	72,2	5,40
1		15	0,74	1,8	6	110,0	0,1	55,9	0,41
3		12,1	0,60	1,3	61	2,8	0,6	87,0	0,46

4		33	1,74	1,2	74	5,6	0,7	56,7	1,45
5		15	1,16	1,4	55	3,0	3,4	66,1	0,83
6		51	2,65	1,6	78	6,3	1,0	48,6	1,66
7		1100	49,90	2,1	10000	1000,0	910,0	22,8	23,76

8		8,9	0,71	0,9	26	1,4	0,1	69,7	0,79
9		16	0,86	0,7	420	38,5	1	77,4	1,16
9		24	1,28	0,5	330	30,3	23	107,4	2,46

Los compuestos de los Ejemplos 1, 3-6 y 8-9 poseen una selectividad mejorada en el receptor de progesterona (PR) en comparación con el receptor de mineralcorticoides [MR], expresada por el cociente de los factores de competencia KF-PR/KF-MR. Los cocientes se encuentran en el intervalo de 0,41-2,46 y, con ello, claramente por debajo del de DRSP (5,4).

- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-metil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico,
- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-metil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico,
- 5 γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-etil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico,
- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-etil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico,
- 10 γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-vinil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico,
- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-vinil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico,
- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico,
- 15 γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico,
- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6-metilen-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico,
- 20 γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α-hidroximetil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico,
- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β-hidroximetil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico,
- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etanodiol)-17β-hidroxi-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico,
- 25 γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α,7α,15α,16α-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico,
- γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β,7β,15α,16α-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico,
- 30 γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,6-dien-21-carboxílico.
2. Derivados de γ-lactona de ácido 15α,16α-metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico según la reivindicación 1, para la contracepción oral y para el tratamiento de trastornos pre-, per- y post-menopáusicos.
3. Uso de los derivados de γ-lactona de ácido 15α,16α-metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para la contracepción oral y para el tratamiento de trastornos pre-, per- y post-menopáusicos.
- 35 4. Uso según la reivindicación 3, caracterizado por que el medicamento presenta acción gestágena, antimineralecorticoide y andrógena.
5. Medicamento que contiene al menos un derivado de γ-lactona de ácido 15α,16α-metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico según la reivindicación 1, así como al menos un aditivo farmacéuticamente inocuo adecuado.
- 40 6. Medicamento según la reivindicación 5, que contiene, además, al menos un estrógeno.
7. Medicamento según la reivindicación 6, caracterizado por que el estrógeno es etinilestradiol.
8. Medicamento según la reivindicación 6, caracterizado por que el estrógeno es un estrógeno natural.
9. Medicamento según la reivindicación 8, caracterizado por que el estrógeno natural es estradiol.
- 45 10. Medicamento según la reivindicación 8, caracterizado por que el estrógeno natural es valerato de estradiol.
11. Medicamento según la reivindicación 8, caracterizado por que el estrógeno natural es un estrógeno conjugado.
12. Uso de un derivado de γ-lactona de ácido 15α,16α-metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico según la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para la aplicación intrauterina.
13. Uso según la reivindicación 12, para la producción de un sistema intrauterino (IUS).

14. Medicamento según una de las reivindicaciones 5-11, caracterizado por que está diseñado para el uso intrauterino.

15. Medicamento según la reivindicación 14, caracterizado por que es un sistema intrauterino.