

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 483**

51 Int. Cl.:

C07J 1/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2010** **E 10739294 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015** **EP 2456779**

54 Título: **Derivados de 17-hidroxi-17-pentafluoroetil-estra-4,9(10)-dieno-11-metilenoxialquilenarílicos, procedimiento para su preparación y su utilización para el tratamiento de enfermedades**

30 Prioridad:

20.07.2009 DE 102009034366

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

01.07.2015

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**KLAR, ULRICH;
SCHWEDE, WOLFGANG;
MÖLLER, CARSTEN;
ROTGERI, ANDREA y
BONE, WILHELM**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 539 483 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 de 17-hidroxi-17-pentafluoroetil-estra-4,9(10)-dieno-11-metilenoxialquilenarílicos, procedimiento para su preparación y su utilización para el tratamiento de enfermedades.

El invento se refiere a un derivado 17-hidroxi-17-pentafluoroetil-estra-4,9(10)-dieno-11-metilenoxialquilenarílico de la Fórmula I con un efecto antagonizante de progesterona y a un procedimiento para su preparación, a su utilización para el tratamiento y/o la profilaxia de enfermedades así como a su utilización para la producción de unos medicamentos destinados al tratamiento y/o a la profilaxia de ciertas enfermedades, en particular de los fibroides uterinos (miomas y leiomiomas uterinos), de la endometriosis, de las hemorragias menstruales graves, de los meningiomas, de los carcinomas de mama dependientes de hormonas y de los trastornos asociados con la menopausia o para el control de la fertilidad y para la contracepción de emergencia.

Estos compuestos son unas valiosas sustancias activas farmacéuticas. Ellos se pueden utilizar, entre otras cosas, para la producción de unos preparados farmacéuticos destinados al tratamiento de los fibroides uterinos o de la endometriosis, de las hemorragias menstruales graves, de los meningiomas, de los carcinomas de mama dependientes de hormonas y de los trastornos asociados con la menopausia o para el control de la fertilidad y para la contracepción de emergencia. Para el tratamiento de los fibroides uterinos y de la endometriosis, los compuestos conformes al invento se pueden administrar también de una manera secuencial en combinación con unos agentes gestágenos. En un tal régimen de tratamiento, los compuestos conformes al invento se podrían administrar durante un período de tiempo de 1 - 6 meses, seguido por una pausa en el tratamiento, o por un tratamiento secuencial con un agente gestágeno durante un período de tiempo de 2 - 6 semanas o seguido por el tratamiento con un agente contraceptivo oral (combinaciones de CO) durante el mismo período de tiempo.

La actividad de los compuestos conformes al invento como un agente antagonista de receptores de progesterona se mostró in vitro en unos ensayos de transactivación.

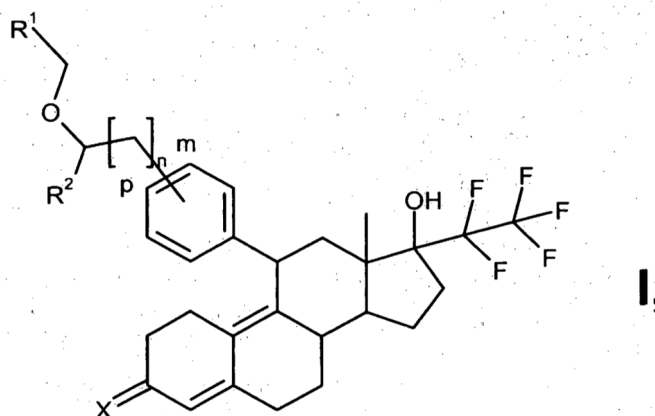
Unos compuestos que tienen un efecto antagonista en un receptor de progesterona (agentes antagonistas competitivos de receptores de progesterona) se han conocido por primera vez en el año 1982 (véanse el documento de patente rusa RU 486; y el documento de patente europea EP 57115) y desde entonces han sido descritos en numerosas publicaciones. Unos agentes antagonistas de receptores de progesterona con una cadena lateral fluorada en la posición 17 α se publicaron en el documento de solicitud de patente internacional WO 98/34947 y en la cita de Fuhrmann y colaboradores, J. Med. Chem. 43, 5010 - 5016 (2000).

Los compuestos con una cadena lateral fluorada en la posición 17 α , que se describen en el documento WO 98/34947, tienen por lo general una actividad antagonista muy fuerte sobre el receptor de progesterona. Unos compuestos muy potentes y por lo tanto preferidos en ese documento WO 98/34947 son la 11 β -(4-acetil-fenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-ona, la 11 β -(4-acetil-fenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 α -pregn-4-en-3-ona y la 6'-acetil-9,11 β -dihidro-17 β -hidroxi-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoro-etil)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]ester-4-en-3-ona. Estos compuestos son transformados in vivo en una medida considerable en diferentes metabolitos, que tienen una actividad farmacológica, en parte fuerte y en parte más pequeña. El metabolismo aparece predominantemente en el sustituyente que está en la posición 4 del radical 11-fenilo. En el documento WO2008/058767 se describen unos compuestos que en parte son unos metabolitos de los compuestos que se describen en el documento WO 98/34947.

Una misión del presente invento es la de poner a disposición unos agentes antagonistas de receptores de progesterona competitivos muy potentes y por consiguiente proporcionar unas posibilidades alternativas de tratamiento de las enfermedades ginecológicas.

Se encontró que los compuestos conformes al invento son especialmente apropiados para la finalidad de resolver el problema planteado por esta misión.

El presente invento se refiere a unos derivados 17-hidroxi-17-pentafluoroetil-estra-4,9(10)-dieno-11-metilenoxialquilenarílicos con la Fórmula química general I:



en la que

el sustituyente de fenilo, que es portador de los radicales R^1 y R^2 , está unido al anillo de fenilo en la posición m o p,

5 n significa 0 ó 1,

R^1 significa hidrógeno, alquilo de C_1-C_{10} , CH_2OR^4 , CO_2R^5 , CN, arilo, heteroarilo,

R^2 significa hidrógeno, alquilo de C_1-C_{10} ,

X significa oxígeno, un grupo NOR^3 o $NNHSO_2R^3$,

R^3 significa hidrógeno, alquilo de C_1-C_{10} , arilo o aralquilo de C_7-C_{20} ,

10 R^4 significa hidrógeno, $-CH_2-CH_2-OH$, $CH_2CO_2R^5$,

R^5 significa hidrógeno o alquilo de C_1-C_{10} ,

así como sus estereoisómeros, solvatos, sales o solvatos de las sales, inclusive todas las modificaciones cristalinas, los clatratos con α -, β - o γ -ciclodextrina, así como los compuestos que están encapsulados con liposomas.

15 De acuerdo con una forma preferida de realización del invento, X se escoge entre el conjunto que comprende oxígeno, NOR^3 y $NNHSO_2R^3$. De acuerdo con otra forma de realización preferida adicional del invento, X representa oxígeno.

20 Los compuestos de la Fórmula general I conformes al invento pueden existir, en dependencia de su estructura, en unas formas estereoisómeras (enantiómeros, diastereoisómeros). El invento comprende por lo tanto los enantiómeros o diastereoisómeros y sus respectivas mezclas, inclusive los racematos. A partir de tales mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros, se pueden aislar de una manera conocida los componentes uniformes estereoisómeros.

25 Cada uno de los mencionados sustituyentes, que está situado junto al entramado fundamental del esteroide, puede presentarse tanto en una posición α como también en una posición β . Además de ello, también los sustituyentes que están situados junto al entramado fundamental del esteroide, que contienen un doble enlace y en los que el doble enlace lleva junto a cada átomo por lo menos un sustituyente que no es hidrógeno, pueden presentarse configurados tanto en forma E como también Z.

Siempre y cuando que los compuestos conformes al invento puedan presentarse en formas tautómeras, el presente invento abarca todas las formas tautómeras.

30 Como sales se prefieren en el marco del presente invento unas sales fisiológicamente inocuas de los compuestos conformes al invento. Sin embargo, están abarcadas también unas sales, que no son apropiadas para unos usos

farmacéuticos propiamente dichos, pero que se pueden utilizar por ejemplo para el aislamiento o la purificación de los compuestos conformes al invento.

Unas sales fisiológicamente inocuas de los compuestos conformes al invento abarcan - cuando está contenida una función de carácter básico - unas sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, en particular de ácidos inorgánicos, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, p.ej. unas sales del ácido clorhídrico, del ácido bromhídrico, del ácido sulfúrico, del ácido fosfórico, del ácido metanosulfónico, del ácido etanosulfónico, del ácido toluenosulfónico, del ácido bencenosulfónico, del ácido naftalenodisulfónico, del ácido acético, del ácido trifluoroacético, del ácido propiónico, del ácido láctico, del ácido tartárico, del ácido málico, del ácido cítrico, del ácido fumárico, del ácido maleico y del ácido benzoico.

Unas sales fisiológicamente inocuas de los compuestos conformes al invento abarcan - cuando está contenida una función de carácter ácido - unas sales de metales alcalinos, unas sales de metales alcalino-térreos o unas sales de amonio, tal como ellas se pueden obtener por reacción con unas correspondientes bases inorgánicas u orgánicas. A modo de ejemplo y de manera preferida, se han de mencionar unas sales de metales alcalinos (p.ej. unas sales de sodio y de potasio), unas sales de metales alcalino-térreos (p.ej. unas sales de calcio y de magnesio) y unas sales de amonio, que se derivan del amoníaco o de unas aminas orgánicas con 1 hasta 16 C-átomos, tales como, a modo de ejemplo y de manera preferida, etil-amina, dietil-amina, trietil-amina, etil-diisopropil-amina, monoetanol-amina, dietanol-amina, trietanol-amina, dicitclohexil-amina, dimetilaminoetanol, procaina, dibencil-amina, N-metil-morfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metil-piperidina, N-metil-glucamina, D-metil-glucamina, etil-glucamina, 1,6-hexadiazina, glucosamina, N-metil-glicina, 2-amino-1,3-propanodiol, tris-hidroximetil-aminometano y 1-amino-2,3,4-butanotriol.

Como solvatos se designan en el marco del invento aquellas formas de los compuestos conformes al invento, que en un estado sólido o líquido muestran una formación de aductos con unas moléculas de disolventes. El disolvente puede presentarse en tal caso en una relación estequiométrica o también no estequiométrica. En el caso de unos solvatos estequiométricos, se habla también de hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-, etc. -solvatos. Los hidratos son una forma especial de los solvatos, en cuyos casos la coordinación se efectúa con agua.

Además de ello, el presente invento abarca también unos profármacos de los compuestos conformes al invento. El concepto de "profármacos" abarca unos compuestos que, durante su periodo de tiempo de permanencia en el cuerpo, se convierten químicamente en unos compuestos conformes al invento, por ejemplo mediante unos procesos enzimáticos o hidrolíticos.

En el marco del presente invento, los sustituyentes, siempre y cuando que no se especifique otra cosa distinta, tienen el siguiente significado:

Un alquilo representa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1-6 átomos de carbono, tal como por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, isobutilo, terc.-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

Un arilo representa un radical carbocíclico aromático desde mono- hasta tricíclico, sustituido o sin sustituir, tal como por ejemplo fenilo, naftilo, que puede estar sustituido una vez, dos veces o múltiples veces con un halógeno (F, Cl, Br, I), OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, NH₂, NH(alquilo de C₁-C₁₀), N(alquilo de C₁-C₁₀)₂, en particular con N(CH₃)₂, NO₂, N₃, CN, alquilo de C₁-C₁₀, perfluoro-alquilo de C₁-C₁₀, acilo de C₁-C₁₀ o aciloxi de C₁-C₁₀,

Un heteroarilo representa un radical aromático, mono- o bicíclico, que tiene por regla general de 5 hasta 10, de manera preferida de 5 hasta 6 átomos de anillo y hasta 5, de manera preferida hasta 4 heteroátomos tomados de la serie formada por S, O y N, a modo de ejemplo y de manera preferida representa benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, oxazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, quinolilo o tetrazolilo, que eventualmente puede estar sustituido una vez con alquilo de C₁-C₄.

Un aralquilo representa unos grupos aralquilo, que en el anillo pueden contener hasta 14 átomos de carbono, de manera preferida 6-10 átomos de carbono, y en la cadena de alquilo pueden contener 1-8, de manera preferida 1-4, átomos de carbono. Como radicales arilalquilo entran en consideración por ejemplo bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo o piridilpropilo. Los anillos pueden estar sustituidos una vez o múltiples veces con un halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, NH₂, NH(alquilo de C₁-C₁₀), N(alquilo de C₁-C₁₀)₂, NO₂, N₃, CN, alquilo de C₁-C₂₀, perfluoro-alquilo de C₁-C₁₀, acilo de C₁-C₂₀ o aciloxi de C₁-C₂₀.

Cuando ciertos radicales están sustituidos en los compuestos conformes al invento, los radicales, siempre y cuando que no se especifique otra cosa distinta, pueden estar sustituidos una vez o múltiples veces. En el marco del presente invento es válido el hecho de que para todos los radicales, que aparecen múltiples veces, sus significados

son independientes unos de otros. Es preferida una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes. Es muy especialmente preferida la sustitución con un sustituyente.

Son preferidos unos compuestos de la Fórmula (I),

en la que

- 5 el sustituyente de fenilo, que es portador de los radicales R^1 y R^2 , está unido al anillo de fenilo en la posición p y
- n significa 0 ó 1,
- R^1 significa hidrógeno, alquilo de C_1 - C_{10} , CH_2OR^4 , CO_2R^5 , CN, arilo o heteroarilo,
- R^2 significa hidrógeno o alquilo de C_1 - C_4 ,
- 10 R^3 significa hidrógeno, alquilo de C_1 - C_4 , arilo o aralquilo de C_7 - C_{12} ,
- R^4 significa hidrógeno, $-CH_2-CH_2-OH$ o $CH_2CO_2R^5$,
- R^5 significa hidrógeno o alquilo de C_1 - C_4 , y
- X significa oxígeno, un grupo NOR^3 o $=NNHSO_2R^3$,

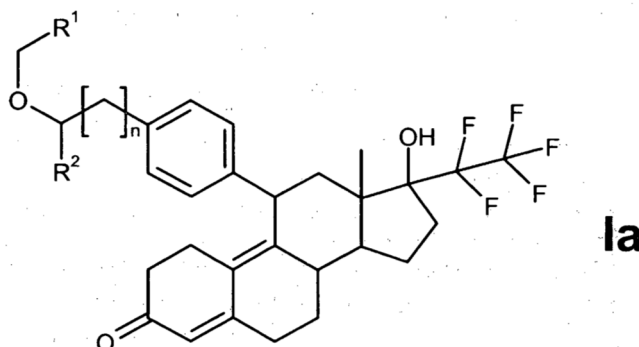
15 así como sus estereoisómeros, solvatos, sales o solvatos de las sales, inclusive todas las modificaciones cristalinas, los clatratos con α -, β - o γ -ciclodextrina, así como los compuestos que están encapsulados con liposomas.

Son especialmente preferidos unos compuestos de la Fórmula I, en la que R^1 significa hidrógeno, alquilo de C_1 - C_4 , CH_2OR^4 , CO_2R^5 , CN, arilo o heteroarilo.

20 Son especialmente preferidos asimismo unos compuestos de la Fórmula I, en la que R^2 significa hidrógeno, metilo o etilo. El radical R^2 preferido puede en presentarse este caso tanto en la configuración R como también en la configuración S, así como en cualquier relación de mezclado apropiada.

Son especialmente preferidos, por lo demás, unos compuestos de la Fórmula I, en la que X significa oxígeno.

Son muy especialmente preferidos unos compuestos de la Fórmula Ia



25 en la que

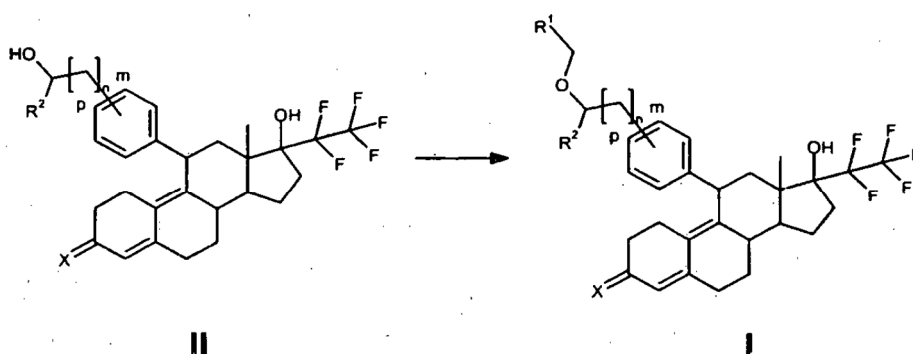
n significa 0 ó 1

R^1 significa -H, $-CH_2OH$, $-COOH$, $-COOC(CH_3)_3$, -CN o 2-metil-benzotiazol-5-ilo

R² significa -H o -CH₃

así como sus estereoisómeros, solvatos, sales o solvatos de las sales, inclusive todas las modificaciones cristalinas, los clatratos con α -, β - o γ -ciclodextrina, así como los compuestos que están encapsulados con liposomas.

- Los compuestos que se mencionan seguidamente son particularmente preferidos (adicionalmente se incluye una remisión a los ejemplos de síntesis que se describen más adelante).
- 5 (8S,11R,13S,14S,17S)-17-Hidroxi-11-{4-[(1RS)-1-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-fenil}-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona (Ejemplo 1)
- (8S,11R,13S,14S,17S)-17-Hidroxi-11-[4-((1RS)-1-metoxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona (Ejemplo 1)
- 10 Éster terc.-butilico de ácido {(1RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etoxi}-acético (Ejemplo 2)
- Ácido {3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-prop-2-iniloxi}-acético (Ejemplo 3)
- 15 Éster terc.-butilico de ácido {2-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etoxi}-acético (Ejemplo 4)
- {(RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etoxi}-acetónitrilo (Ejemplo 5)
- Ácido {2-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etoxi}-acético (Ejemplo 6)
- 20 (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-fenil}-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona (Ejemplo 7)
- (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-11-[4-[(RS)-1-(2-metil-benzotiazol-5-ilmetoxi)-etil]-fenil]-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona (Ejemplo 8).
- 25 Las definiciones de radicales, indicadas en particular en las respectivas combinaciones o respectivamente unas combinaciones preferidas de radicales, se reemplazan, independientemente de las respectivas combinaciones de los radicales que se indican, arbitrariamente también por unas definiciones de radicales de otra combinación distinta.
- Son muy especialmente preferidas unas combinaciones de dos o más de los intervalos preferentes más arriba mencionados.
- 30 Se encontró que los compuestos o respectivamente los derivados conformes al invento tienen un buen efecto antagonizante de la progesterona. En varios estudios clínicos se encontró que el tratamiento con unos agentes antagonistas de receptores de progesterona (mifepristona, asoprisnil o proellex) puede conducir a una importante y significativa contracción de los fibroides uterinos y a una reducción significativa de los síntomas que están asociados con estos fibroides uterinos. Además, se mostró en unos estudios clínicos que, mediando un tratamiento con los mencionados agentes antagonistas de receptores de progesterona, se pueden reducir manifestamente también los síntomas (en particular los dolores) causados por una endometriosis.
- 35 El invento se refiere además a un procedimiento para la preparación de compuestos de la Fórmula I, caracterizado porque unos compuestos de la Fórmula II, tal como se describirá con más detalle en los Ejemplos 1, 2, 4a, 5 y 8, se eterifican, eventualmente los ésteres contenidos en R¹ se saponifican como se se describirá con mayor detalle en los Ejemplos 3 y 6 y unos grupos protectores eventualmente presentes eventualmente en X, se disocian, tal como se se describirá con más detalle en los Ejemplos 4 y 7. La preparación de los compuestos conformes al invento se puede explicar mediante el siguiente esquema de síntesis.
- 40



Los compuestos obtenidos de la Fórmula general I, en la que X representa un átomo de oxígeno, se pueden transformar, por reacción con el hidrocloreuro de hidroxilamina, con unos hidrocloreuros de alquiloaminas o con unas sulfonilhidrazinas, en presencia de una amina terciaria, a unas temperaturas que están comprendidas entre -20 y +40°C, en sus correspondientes oximas o sulfonilhidrazonas configuradas E/Z (Fórmula general I con X en el significado de =NOR³, =NNHSO₂R³). Unas bases terciarias apropiadas son por ejemplo la trimetilamina, la trietilamina, la piridina, la N,N-dimetil-aminopiridina, el 1,5-diaza-biciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y el 1,5-diaza-biciclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU), siendo preferida la piridina. Un Ejemplo análogo se describe por ejemplo en el documento WO 98/24801.

Las definiciones de radicales que se indican de un modo general, expuestas más arriba o en intervalos preferentes, son válidas tanto para los productos finales de la Fórmula (I) como también, de un modo correspondiente, para las sustancias de partida o respectivamente para los productos intermedios que se necesitan en cada caso para la preparación.

Siempre y cuando que la preparación de los compuestos de partida no haya sido descrita aquí, entonces éstos son conocidos por un experto en la especialidad o se pueden preparar de una manera análoga a la de unos compuestos conocidos o a la de unos procedimientos que aquí se describen. Las mezclas de isómeros se pueden separar de acuerdo con unos métodos usuales, tales como por ejemplo una cristalización, una cromatografía o una formación de sales para dar los compuestos individuales.

La preparación de las sales se efectúa de un modo usual, reuniendo una solución de los compuestos que tienen la Fórmula química general I con la cantidad equivalente o con un exceso de una base o de un ácido, que se encuentra eventualmente en el estado de una solución, eventualmente se separa el precipitado o se trata a la solución de un modo usual.

Los compuestos resultantes de la Fórmula (I) se hacen reaccionar eventualmente con los/las correspondientes disolventes y/o bases o ácidos para dar sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Los compuestos conformes al invento muestran un valioso perfil de efectos farmacológicos, farmacocinéticos y farmacodinámicos, que no era previsible.

Ellos son apropiados por lo tanto para la utilización como un medicamento destinado al tratamiento y/o a la profilaxia de enfermedades en los casos de seres humanos y animales.

La actividad farmacéutica de los compuestos conformes al invento se puede explicar mediante su efecto como agentes antagonistas de receptores de progesterona, es decir su efecto antagonizante junto a un receptor de progesterona.

Otro objeto del presente invento es el empleo de los compuestos conformes al invento para el tratamiento y/o la profilaxia de unas enfermedades que se basan en procesos hiperproliferativos dependientes de hormonas, de manera preferida de enfermedades ginecológicas, en particular de los fibroides uterinos, de la endometriosis o de los carcinomas de mama dependientes de hormonas.

Otro objeto del presente invento es la utilización de los compuestos conformes al invento para el tratamiento y/o la profilaxia de unas enfermedades, en particular de las enfermedades que se han mencionado con anterioridad.

Otro objeto del presente invento son los compuestos conformes al invento para la utilización en un procedimiento destinado al tratamiento y/o a la profilaxia de los fibroides uterinos, de la endometriosis y de los carcinomas de mama dependientes de hormonas.

Otro objeto del presente invento es la utilización de los compuestos conformes al invento para la producción de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la profilaxia de unas enfermedades, en particular de las enfermedades que se han mencionado con anterioridad.

5 Otro objeto del presente invento es un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxia de unas enfermedades, en particular de las enfermedades que se han mencionado con anterioridad, mediando utilización de 0,1-100 mg de los compuestos conformes al invento por día y por cada paciente en el caso del tratamiento de los fibroides uterinos o de la endometriosis y para el uso contraceptivo, o respectivamente de 0,1-500 mg de los compuestos conformes al invento por día y por cada paciente en el caso de enfermedades tumorales (p.ej. en el de meningiomas o tumores dependientes de hormonas tales como p.ej. un carcinoma de mama) y en el caso de una contracepción de emergencia.

Otro objeto del presente invento son unos medicamentos, que contienen por lo menos un compuesto conforme al invento y por lo menos una o varias otras sustancias activas, en particular para el tratamiento y/o la profilaxia de las enfermedades que se han mencionado con anterioridad.

15 Para el tratamiento de las enfermedades tumorales se pueden administrar, o bien al mismo tiempo o de manera secuencial, p.ej. las siguientes sustancias activas o clases de sustancias activas: SERMs, SERDs, antiestrógenos, agentes inhibidores de la aromatasa, agentes inhibidores de cinasas, agentes inhibidores de la angiogénesis y/o agentes citostáticos.

20 Para el tratamiento de los fibroides uterinos o de la endometriosis, los compuestos conformes al invento se pueden combinar al mismo tiempo o de una manera secuencial con unos agentes gestágenos o con unas combinaciones de agentes estrógenos y gestágenos.

25 En los documentos WO 96/15794 (de Spicer y colaboradores, de Balance Pharm. Inc.), WO 96/03130 (de Stöckermann y colaboradores, de Schering AG) y PCT/EP2009/003249 (de Möller y colaboradores, de Bayer Schering Pharma AG) se divulgan unos regímenes de agentes antagonistas de receptores de progesterona y de agentes gestágenos. Para el tratamiento de los fibroides uterinos y de la endometriosis son bien apropiados unos regímenes - que eventualmente se repiten - en los que el agente antagonista de receptores de progesterona se administra durante un período de tiempo de dos a cuatro meses, seguido por la administración del agente gestágeno a lo largo de un período de tiempo de una a cuatro semanas. Es especialmente bien apropiada la administración durante 84 días - que eventualmente se repite - del agente antagonista de receptores de progesterona seguida por la administración durante 14 días del agente gestágeno.

30 Para el tratamiento de unos trastornos que están asociados con la menopausia, entra en cuestión una administración simultánea o secuencial de los compuestos conformes al invento p.ej. con SERMs, SERDs y agentes estrógenos.

35 Unos agentes moduladores de receptores de estrógenos selectivos (del alemán Selektive Estrogenrezeptormodulatoren, con el acrónimo SERM) son unos medicamentos que confieren su efecto a través de unos receptores de estrógenos, pero no provocan un efecto antagonista en todos los tejidos. A ellos pertenecen, entre otros, el clomifeno, el raloxifeno, el tamoxifeno, el torimifeno, el bazedoxifeno, el lasofoxifeno y el ormeloxifeno.

40 Unos agentes desestabilizadores de receptores de estrógenos selectivos (del alemán Selektive Estrogenrezeptordestabilisatoren con el acrónimo SERD) son unos medicamentos que antagonizan a los receptores de estrógenos ("antiestrógenos puros" sin ningún componente de efecto estrógeno) y conducen a una descomposición parcial del receptor (por ejemplo el fulvestrant, el ZK-703 y el ZK-253 [de Hoffmann J y colaboradores J Natl Cancer Inst 2004, 96:210-218] así como los compuestos que se describen en los documentos WO 98/007740, WO 99/33855 y WO 03/045972).

Los agentes antiestrógenos son unos compuestos que antagonizan al receptor de estrógenos, por ejemplo el fulvestrant.

45 Los agentes inhibidores de la aromatasa inhiben a la enzima aromatasa y por consiguiente a la aromatización de agentes andrógenos en agentes estrógenos. A ellos pertenecen, entre otros, el anastrozol, el letrozol, el exemestano, el vorozol, el formestano y el fadrozol.

Los agentes inhibidores de cinasas inhiben a unas enzimas que transfieren un radical de fosfato desde el ATP a otros substratos, allí en particular a unos grupos hidroxilo, p.ej. el sorafenib (nexavar) o el imatinib (gleevec).

50 Los agentes inhibidores de la angiogénesis, p.ej. la avastina, reducen o respectivamente bloquean el abastecimiento de los vasos sanguíneos y por consiguiente la circulación sanguínea a través de un tumor.

Los agentes citostáticos. p.ej. el cis-platino, el taxol, el taxotere, el sagopilón o el ixabepilón son unas sustancias naturales o sintéticas, que inhiben el crecimiento de las células o que impulsan a las células tumorales a la apoptosis.

5 Como agentes gestágenos se entienden en el sentido del presente invento ya sea la progesterona natural propiamente dicha o bien unos derivados sintéticos que, igual a como lo hace la progesterona propiamente dicha, se fijan al receptor de progesterona y que inhiben la ovulación en unas dosificaciones, que están situadas por encima de la dosis inhibidora de la ovulación. Como ejemplos de los derivados sintéticos se han de mencionar la drospirenona, el gestodeno, el levonorgestrel, el acetato de ciproterona, el desogestrel y el 3-ceto-desogestrel, la noretisterona, el acetato de noretisterona y el dienogest.

10 En el caso de unas combinaciones de agentes gestágenos y estrógenos se trata de las combinaciones de sustancias activas, que están contenidas en los agentes contraceptivos orales de por sí conocidos, por ejemplo el yasmin, el fernovan, el triquilar, el marvelón, el YAZ, etc.,

15 Los compuestos conformes al invento pueden actuar por vía sistémica y/o local. Para esta finalidad, ellos pueden ser aplicados de una manera apropiada, tal como p.ej. por la vía oral, intrauterina, intravaginal, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como un implante o respectivamente un dispositivo de stent.

La vía intrauterina significa en este caso en particular la aplicación mediante un IUS (acrónimo de intrauterine system = sistema intrauterino) o un IUD (acrónimo de intrauterine device = dispositivo intrauterino). La aplicación por vía intravaginal puede efectuarse, entre otras cosas, mediante un IVR (anillo vaginal).

20 Las formas de aplicación intrauterinas o intravaginales (compárese p.ej. el documento WO 01/47490, en particular desde la página 1, línea 10 hasta la página 5, línea 13 y desde la página 7, línea 19 hasta la página 58, línea 6, o anillos vaginales: el documento WO 06/010097, en particular desde la página 10, línea 22 hasta la página 14, línea 28) pueden contener en este caso los compuestos conformes al invento y unos polímeros que no son siliconas y/o que son del tipo de siliconas, en particular también unos elastómeros basados en siloxanos (compárese el documento WO 01/47490, en particular desde la página 7, línea 19 hasta la página 15, línea 15).

Para estas vías de aplicación, los compuestos conformes al invento se pueden administrar en unas apropiadas formas de aplicación.

30 Para la aplicación por vía oral son apropiadas unas formas de aplicación de acuerdo con el estado de la técnica que funcionan rápidamente y entregan los compuestos conformes al invento en una forma modificada, que contienen los compuestos conformes al invento en una forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta, tal como p.ej. la de tabletas (tabletas no revestidas y revestidas, por ejemplo con unos revestimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de un modo retardado o son insolubles, que controlan la puesta en libertad del compuesto conforme al invento), la de tabletas que se desintegran rápidamente en la cavidad bucal o la de películas y obleas, la de películas y materiales liofilizados, la de cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina duras o blandas), o las de grageas, granulados, gránulos comprimidos (pellets), polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones).

35 La aplicación por vía parenteral puede realizarse mediando evitación de una etapa de resorción (p.ej. por la vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o mediando intercalamiento de una resorción (p.ej. por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la aplicación por vía parenteral son apropiados como formas de aplicación, entre otros, unos preparados para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, materiales liofilizados o polvos estériles.

40 Para las otras vías de aplicación, son apropiadas p.ej. unas formas medicamentosas para inhalación (entre otras, las de inhaladores de polvos y nebulizadores), unas gotas, soluciones o pulverizaciones nasales; unas tabletas que se han de aplicar por vía lingual, sublingual o bucal, unas películas/oblas o cápsulas, unos supositorios, unos preparados para los oídos o los ojos, unas cápsulas vaginales, unas suspensiones acuosas (unas lociones o mezclas agitables), unas suspensiones lipófilas, unas pomadas, unas cremas, unos sistemas terapéuticos transdérmicos (tales como por ejemplo unos parches o emplastos), una leche, unas pastas, unas espumas, unos polvos para esparcir, unos implantes o unos dispositivos de stent.

45 Los compuestos conformes al invento pueden ser transformados en las formas de aplicación que se han reseñado. Esto puede efectuarse de una manera de por sí conocida por mezcla con unas sustancias auxiliares inertes, no tóxicas y farmacéuticamente apropiadas. Entre estas sustancias auxiliares se cuentan, entre otras, unas sustancias de soporte o de vehículo (por ejemplo una celulosa microcristalina, la lactosa o el manitol), unos disolventes (p.ej. unos poli(etilenglicoles) líquidos), unos agentes emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo el dodecilsulfato de sodio o el oleato de un polioxisorbitán), unos agentes aglutinantes, por ejemplo una poli(vinilpirrolidona), unos polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo una albúmina), unos agentes estabilizadores

(p.ej. unos agentes antioxidantes, tales como por ejemplo el ácido ascórbico), unos colorantes (p.ej. unos pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo unos óxidos de hierro) y unos agentes correctores del sabor y/o del olor.

Otro objeto del presente invento son unos medicamentos, que contienen por lo menos un compuesto conforme al invento, usualmente en común con una o varias sustancias auxiliares inertes, no tóxicas, farmacéuticamente apropiadas, así como su utilización para la finalidades mencionadas con anterioridad.

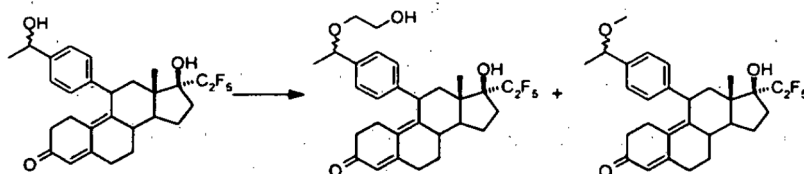
A pesar de todo, puede ser eventualmente necesario apartarse de las cantidades y proporciones mencionadas, y ciertamente en dependencia del peso corporal, de la vía de aplicación y del comportamiento individual frente a la sustancia activa, del tipo del preparado y del momento o respectivamente del intervalo en el que se efectúa la aplicación. Así, en algunos casos puede ser suficiente contentarse con menos que la cantidad mínima antes mencionada, mientras que en otros casos debe de sobrepasarse el límite superior mencionado. En el caso de la aplicación de unas cantidades o proporciones mayores, puede ser recomendable distribuir a éstas en varias tomas individuales a lo largo del día.

Los datos porcentuales en los siguientes ensayos y Ejemplos son unos tantos por ciento en peso, siempre y cuando que no se indique otra cosa distinta; las partes son unas partes en peso. Las relaciones de disolventes, las relaciones de diluciones y los datos de concentraciones de las soluciones líquidas/líquidas se refieren en cada caso al volumen.

Los siguientes Ejemplos sirven para la explicación del invento sin limitar a éste de ninguna de las maneras

Ejemplo 1:

(8S,11R,13S,14S,17S)-17-Hidroxi-11-[4-[(1RS)-1-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona (A) y (8S,11R,13S,14S,17S)-17-Hidroxi-11-[4-[(1RS)-1-metoxi-etil]-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-on (B)



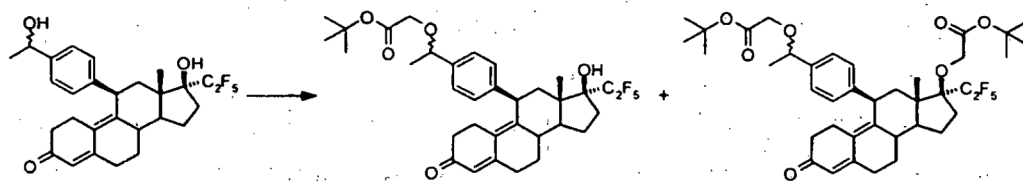
La solución de 1,0 g (1,96 mmol) de la (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-[(RS)-1-hidroxi-etil]-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona (compárese el documento WO 98/34947, Ej. 13, página 22) en 10 ml de diclorometano se mezcló con 0,55 ml del etilenglicol, 0,43 ml del ortoformiato de trimetilo y 20 mg del ácido p-toluenosulfónico monohidrato, y se agitó durante 48 horas a 23°C. Se reunió con una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se extrajo múltiples veces con diclorometano y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo que se había obtenido después de una filtración y de una eliminación de los disolventes, se purificó por cromatografía. Se aislaron 277 mg (26 %) del compuesto del título A así como 192 mg (19 %) del compuesto del título B, en cada caso en forma de una espuma incolora.

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,59 (3H), 1,44 (3H), 1,41-1,54 (2H), 1,74-1,85 (3H), 1,97-2,10 (2H), 2,13 (1H), 2,25-2,64 (9H), 2,75 (1H), 3,40 (2H), 3,68 (2H), 4,43 (2H), 5,78 (1H), 7,14 (2H), 7,22 (2H) ppm.

¹H-RMN (CDCl₃) de B: δ = 0,60 (3H), 1,42 (3H), 1,38-1,54 (2H), 1,73-1,87 (3H), 2,01-2,14 (2H), 2,24-2,65 (9H), 2,75 (1H), 3,21 (3H), 4,27 (1H), 4,46 (1H), 5,79 (1H), 7,17 (2H), 7,22 (2H) ppm.

Ejemplo 2

Éster terc.-butílico de ácido {(1RS)-1-[4-[(8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il]-fenil]-etoxi}-acético (A) y éster terc.-butílico de ácido {(8S,11R,13S,14S,17S)-11-[4-[(RS)-1-terc.-butoxicarbonilmetoxi-etil]-fenil]-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-iloxi}-acético (B)



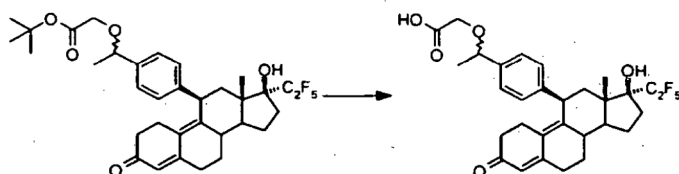
La solución de 500 mg (0,98 mmol) de la (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-((RS)-1-hidroxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona en 1,5 ml del diclorometano se reunió con 0,81 ml del éster terc.-butílico del ácido bromoacético, 2,3 ml de una solución al 50 % de hidróxido de potasio, así como con 13 mg del hidrógenosulfato de tetrabutil-amonio, y se agitó durante 2 horas a 23°C. Se diluyó con agua y con diclorometano, se acidificó por medio de la adición de un ácido clorhídrico 4 molar y se extrajo con diclorometano. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo que se había obtenido después de una filtración y una eliminación de los disolventes, se purificó por cromatografía. Se aislaron 155 mg (21 %) del compuesto del título A, así como 84 mg (14 %) del compuesto del título B, en cada caso como una espuma incolora.

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,64 (3H), 1,50 (9H), 1,53 (3H), 1,43-1,57 (2H), 1,78-1,91 (3H), 2,06-2,16 (2H), 2,28-2,69 (9H), 2,79 (1H), 3,78 (1H), 3,92 (1H), 4,49 (1H), 4,56 (1H), 5,83 (1H), 7,19 (2H), 7,29 (2H) ppm.

¹H-RMN (CDCl₃) de B: δ = 0,69 (3H), 1,44 (9H), 1,50 (9H), 1,52 (3H), 1,39-1,59 (2H), 1,77-1,96 (2H), 2,03-2,15 (2H), 2,28-2,85 (10H), 3,76 (1H), 3,91 (1H), 4,11 (2H), 4,47 (1H), 4,55 (1H), 5,82 (1H), 7,20 (2H), 7,28 (2H) ppm.

Ejemplo 3

Ácido {(RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etoxi}-acético

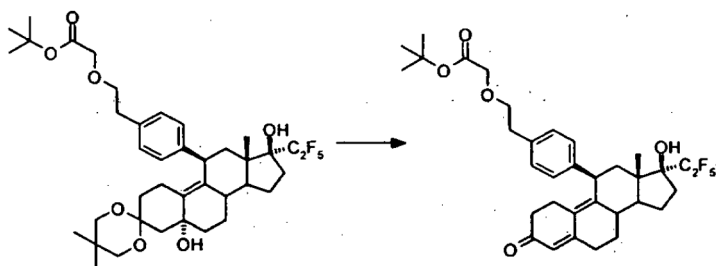


La solución de 57 mg (91 μmol) del compuesto A, preparado de acuerdo con el Ejemplo 2, en 1 ml de tetrahidrofurano, se reunió con 0,4 ml de una solución acuosa al 5 % de hidróxido de litio y se agitó durante 1 hora a 23°C. Se reunió con 250 μl de una lejía de sosa 1 molar y con 0,5 ml de metanol y se siguió agitando durante otras 2 horas. Se acidificó mediante la adición de un ácido clorhídrico 1 molar, se saturó con cloruro de sodio, se extrajo múltiples veces con acetato de etilo y los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo que se había obtenido después de una filtración y de una eliminación de los disolventes se purificó por cromatografía. Se aislaron 37 mg (71 %) del compuesto del título.

¹H-RMN (CD₃OD): δ = 0,58 (3H), 1,42 (3H), 1,37-1,54 (2H), 1,70-1,82 (3H), 2,09 (1H), 2,18-2,47 (5H), 2,55-2,72 (4H), 2,81 (1H), 3,29 (2H), 3,54-3,74 (2H), 4,45-4,55 (2H), 5,73 (1H), 7,21 (2H), 7,26 (2H) ppm.

Ejemplo 4

Éster terc.-butílico de ácido {2-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etoxi}-acético

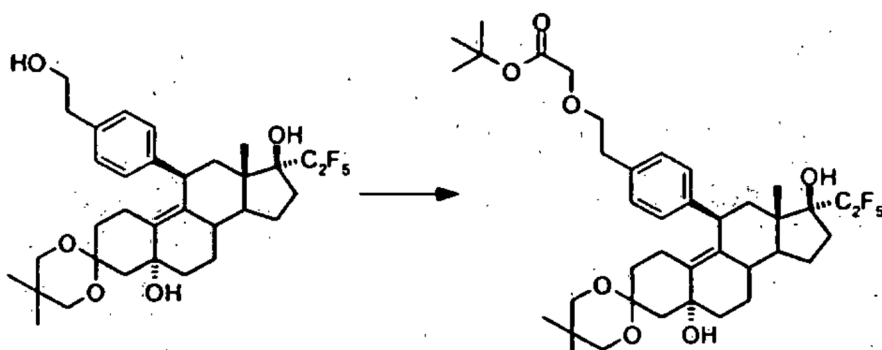


La solución de 90 mg (0,1 mmol) del compuesto que se preparará de acuerdo con el Ejemplo 4a, en 2,4 ml de acetona se reunió con 160 µl de un ácido clorhídrico 4 N y se agitó durante 2 horas a 23°C. Se vertió en una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio, se extrajo múltiples veces con diclorometano, los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y el residuo, que se había obtenido después de una filtración y de una eliminación de los disolventes, se purificó por cromatografía. Se aislaron 37 mg (60 %) del compuesto del título como una espuma incolora.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,59 (3H), 1,47 (9H), 1,40-1,53 (2H), 1,74-1,86 (3H), 2,05, (2H), 2,23-2,63 (9H), 2,72 (1H), 2,91 (2H), 3,72 (2H), 3,96 (2H), 4,42 (1H), 5,77 (1H), 7,09 (2H), 7,15 (2H) ppm.

10 Ejemplo 4a

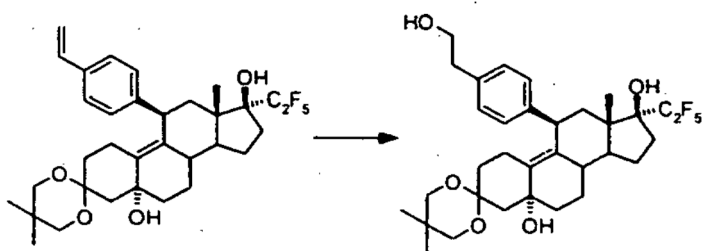
Éster terc-butílico de ácido 2-[4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-5',5',13-trimetil-17-pentafluoroetil-2,3,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-espiro[ciclopenta[a]fenantreno-3,2'-[1,3]dioxano]-11-il)-fenil]-etoxi]-acético



15 Por analogía al Ejemplo 2 se hicieron reaccionar 250 mg (0,41 mmol) del compuesto que se había preparado según el Ejemplo 4b y después de un tratamiento y de una purificación se aislaron 181 mg (61 %) del compuesto del título como una espuma incolora.

Ejemplo 4b

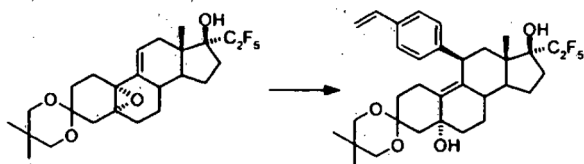
(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-11-[4-(2-Hidroxi-etil)-fenil]-5',5',13-trimetil-17-pentafluoroetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-espiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxano]-5,17-diol



A la solución de 2,0 g (3,35 mmol) del compuesto que se preparará según el Ejemplo 4c en 20 ml de tetrahidrofurano se le añadieron gota a gota 25 ml de una solución 0,5 molar del 9-borabicyclo[3.3.1]nonano en tetrahidrofurano y se agitó durante 4 horas a 23°C. Se enfrió a 3°C, se reunió con 11 ml de una solución al 5 % de hidróxido de sodio y con 2,9 ml de una solución al 30 % de peróxido de hidrógeno y se agitó durante una noche. Se extrajo múltiples veces con acetato de etilo, se lavó con agua y con una solución saturada de tiosulfato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo que se había obtenido después de una filtración y de una eliminación de los disolventes se purificó por cromatografía. Se aislaron 1,5 g (73 %) del compuesto del título como una espuma incolora.

Ejemplo 4c

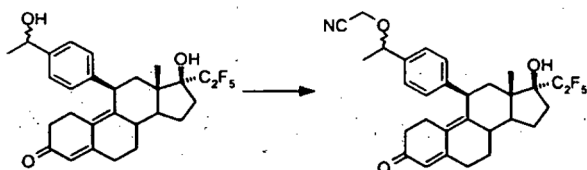
- 10 (5R,8S,11R,13S,14S,17S)-11-(4-Etenilfenil)-5',5',13-trimetil-17-(pentafluoroetil)-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-espiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxano]-5,17-diol



A partir de 2,22 g de virutas de magnesio y de una solución de 11,95 ml del 4-bromo-estireno en 75 ml de tetrahidrofurano se preparó el reactivo de Grignard, mediando un ligero calentamiento a 30-50°C y eventualmente mediando la adición de un cristal de yodo. Se enfrió a 5°C, se reunió con 117 mg del cloruro de cobre(I) y se añadió gota a gota la solución de 15 g (30,5 mmol) del (5R,8S,10R,13S,14S,17S)-17-(pentafluoroetil)-5,10-epoxi-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,12,13,14,15,16,17-tridecahidro-espiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-17-ol, que se había preparado de acuerdo con el procedimiento que se describió en el documento de solicitud de patente alemana DE 102006054535, en 150 ml. Se agitó todavía durante 1 hora a 23°C, se diluyó con el éster etílico de ácido acético y se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo todavía múltiples veces con el éster etílico de ácido acético, los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El material sólido, que se había obtenido después de una filtración y de una eliminación de los disolventes, se recrystalizó a partir de hexano y se aislaron 16,6 g (91 %) del compuesto del título como un material sólido incoloro.

25 Ejemplo 5

{{(RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-Hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etoxi}-acetonitrilo

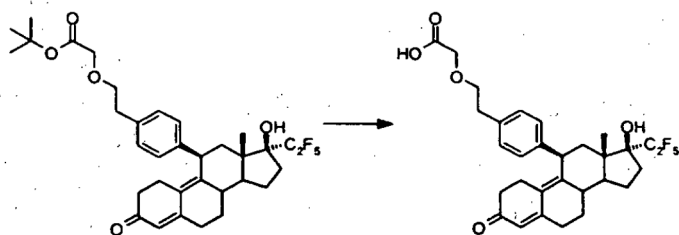


- 30 Por analogía al Ejemplo 2 se hicieron reaccionar 250 mg (0,39 mmol) de la (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-((RS)-1-hidroxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona mediando utilización del bromo-acetonitrilo, y después de un tratamiento y de una purificación se aislaron 16 mg (8 %) del compuesto del título como una espuma incolora..

¹H-RMN (CDCl₃): δ =0,59 (3H), 1,38-1,57 (2H), 1,50 (3H), 1,73-1,87 (3H), 2,02-2,12 (2H), 2,22-2,64 (9H), 2,75 (1H), 3,89+3,94 (1H), 4,14+4,19 (1H), 4,46 (1H), 4,61 (1H), 5,79 (1H), 7,19 (2H), 7,25 (2H) ppm.

35 Ejemplo 6

Ácido {2-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etoxi}-acético

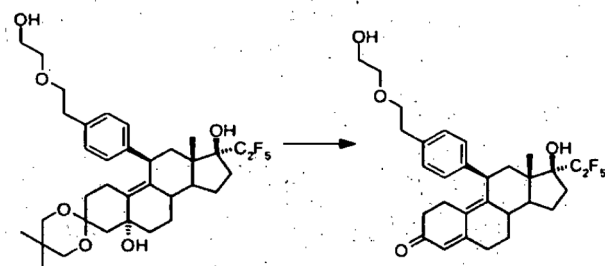


La solución de 32 mg (51 μ mol) del compuesto que se había preparado de acuerdo con el Ejemplo 4, en 1,4 ml de diclorometano, se reunió con 140 μ l del ácido trifluoroacético y se agitó durante 2,5 horas a 23°C. Se reunió con tolueno, se concentró por evaporación y el residuo se purificó por cromatografía. Se aislaron 25,8 mg (89 %) del compuesto del título como una espuma incolora.

^1H -RMN (CD_3OD): δ = 0,58 (3H), 1,36-1,54 (2H), 1,70-1,82 (3H), 2,08 (1H), 2,18-2,46 (5H), 2,54-2,90 (7H), 3,64 (2H), 3,84 (2H), 4,48 (1H), 5,73 (1H), 7,13 (2H), 7,17 (2H) ppm.

Ejemplo 7

(8S,11R,13S,14S,17S)-17-Hidroxi-11-{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-fenil}-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-3-ona

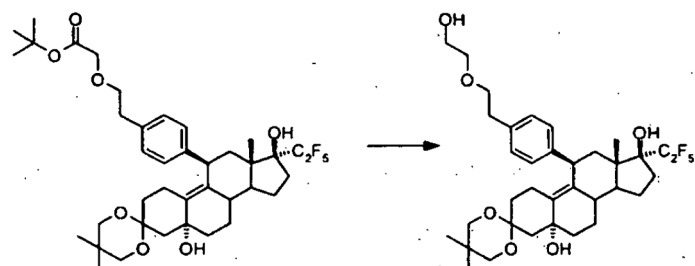


Por analogía al Ejemplo 4 se hicieron reaccionar 64 mg (58 μ mol) del compuesto que se había preparado de acuerdo con el Ejemplo 7a y después de un tratamiento y de una purificación se aislaron 12 mg (38 %) del compuesto del título como una espuma incolora.

^1H -RMN (CDCl_3): δ = 0,59 (3H), 1,40-1,55 (2H), 1,73-1,92 (4H), 2,05 (1 H), 2,22 (1H), 2,24-2,63 (9H), 2,73 (1H), 2,86 (2H), 3,53 (2H), 3,63-3,74 (4H), 4,43 (1H), 5,78 (1H), 7,09 (2H), 7,13 (2H) ppm.

Ejemplo 7a

(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-11-{4-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etil]-fenil}-5',5',13-trimetil-17-pentafluoroetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-espiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-5,17-diol

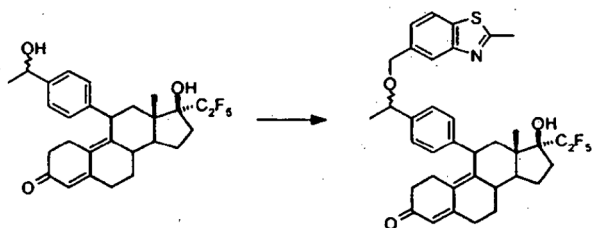


La solución de 83 mg (91 μ mol) del compuesto que se había preparado de acuerdo con el Ejemplo 4a, en 2 ml de tolueno, se reunió a 0°C con 310 μ l de una solución 1 molar del diisobutil-hidruo de aluminio en tolueno. Después de 1 hora se vertió en una solución saturada de cloruro de amonio, se extrajo múltiples veces con acetato de etilo,

los extractos orgánicos reunidos se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo que se había obtenido después de una filtración y una eliminación de los disolventes se purificó por cromatografía. Se aislaron 58 mg (97 %) del compuesto del título como una espuma incolora.

Ejemplo 8

- 5 **(8S,11R,13S,14S,17S)-17-Hidroxi-13-metil-11-{4-[(RS)-1-(2-metil-benzotiazol-5-ilmetoxi)-etil]-fenil}-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona**



- 10 Por analogía al Ejemplo 2 se hicieron reaccionar 500 mg (0,98 mmol) de la (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-((RS)-1-hidroxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona mediante utilización de 5-bromometil-2-metil-benzotiazol y después de un tratamiento y de una purificación se aislaron 157 mg (24 %) de los compuestos del título como una espuma incolora.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,61+0,63 (3H), 1,47 (3H), 1,39-1,57 (2H), 1,73-1,88 (3H), 2,01-2,14 (2H), 2,26-2,66 (9H), 2,77 (1H), 2,92+2,93 (3H), 4,38-4,55 (4H), 5,79 (1H), 7,17 (2H), 7,25-7,33 (3H), 7,74-7,85 (2H) ppm.

- 15 **Ejemplo 9: Efecto antagonista de un receptor de progesterona en transfectantes estables de células de neuroblastomas humanos (células SK-N-MC) con el receptor de progesterona A o de progesterona B humano y con una construcción artificial del reportero de MN-LUC.**

- 20 Unas células SK-N-MC (células de neuroblastomas humanos), que son transfectadas establemente con unos plásmidos, que expresan el receptor de progesterona B humano (pRChPR-B-neo) o el receptor de progesterona A humano (pRChPR-A-neo), y una construcción artificial de reportero (pMMTV-LUC), se incubaron durante 24 horas o bien en ausencia (testigo negativo) o en presencia de unas cantidades crecientes del respectivo compuesto de ensayo (0,01 nmol/l, 0,1 nmol/l, 1 nmol/l, 10 nmol/l, 100 nmol/l y 1 pmol/l) con el fin de determinar la actividad agonista. Como testigo positivo de la inducción del gen reportero se trataron las células con el agente gestágeno sintético promegestona (0,01 nmol/l, 0,1 nmol/l, 1 nmol/l, 10 nmol/l, 100 nmol/l y 1 pmol/l). Para la determinación de la actividad antagonista, las células fueron tratadas con 0,1 nmol/l de promegestona y adicionalmente con unas cantidades crecientes del respectivo compuesto de ensayo (0,01 nmol/l, 0,1 nmol/l, 1 nmol/l, 10 nmol/l, 100 nmol/l y 1 pmol/l). La actividad del gen reportero de LUC (LUC = luciferasa) se determinó en los materiales lisados de células y se midió como RLU (acrónimo de relative light units = unidades de luz relativas). Todos los valores de las mediciones se indican como % de actividad y como concentraciones CE₅₀ o respectivamente CI₅₀.

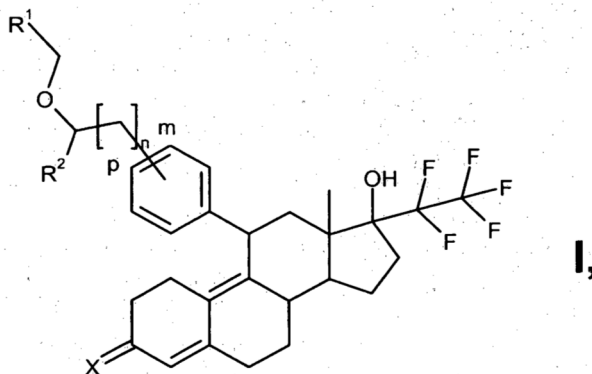
- 30 a) Actividad agonista: Ninguno de los mencionados compuestos de ensayo muestra una actividad agonista.
b) Actividad antagonista: Todos los mencionados compuestos muestran una actividad antagonista al 100 %. La intensidad de la acción antagonista de los compuestos se recopila en la Tabla 1.

Tabla 1: Intensidad de efecto antagonista de los compuestos

Ej.	PR-A	PR-B
	CI ₅₀ [nM]	CI ₅₀ [nM]
1A	0,12	0,36
1B	0,1	0,1
2	0,1	0,12
3	13	9,8
4	0,1	0,1
5	0,1	0,1
6	3	12
7	0,1	0,1
8	0,06	0,1

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la Fórmula I



en la que

- 5 el sustituyente de fenilo, que es portador de los radicales R^1 y R^2 , está unido al anillo de fenilo en la posición m o p,
- n significa 0 ó 1,
- R^1 significa hidrógeno, alquilo de C_1-C_{10} , CH_2OR^4 , CO_2R^5 , CN, arilo o heteroarilo,
- R^2 significa hidrógeno o alquilo de C_1-C_{10} ,
- R^3 significa hidrógeno, alquilo de C_1-C_{10} , arilo o aralquilo de C_7-C_{20} ,
- 10 R^4 significa hidrógeno, $-CH_2-CH_2-OH$ o $CH_2CO_2R^5$,
- R^5 significa hidrógeno o alquilo de C_1-C_{10} , y
- X significa oxígeno, un grupo NOR^3 o $=NNHSO_2R^3$,

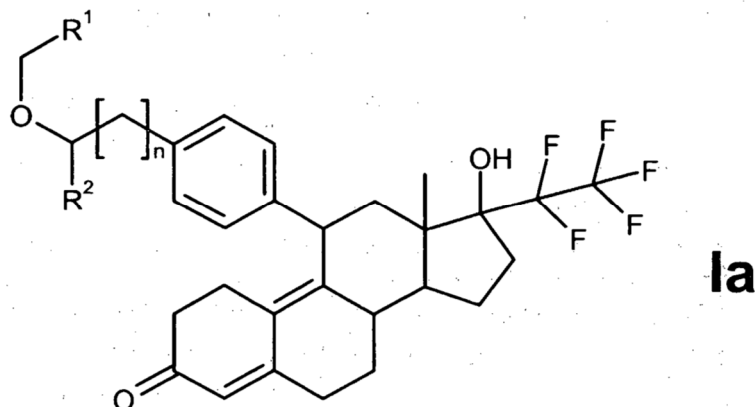
así como sus estereoisómeros, solvatos, sales o solvatos de las sales, inclusive todas las modificaciones cristalinas, los clatratos con α -, β - o γ -ciclodextrina, así como los compuestos que están encapsulados con liposomas.

- 15 2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 significa hidrógeno, alquilo de C_1-C_4 , CH_2OR^4 , CO_2R^5 , CN, arilo o heteroarilo.
3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^2 significa hidrógeno, metilo o etilo.
4. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X significa oxígeno.
5. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que
- 20 el sustituyente de fenilo, que es portador de los radicales R^1 y R^2 , está unido al anillo de fenilo en la posición p y
- n significa 0 ó 1,
- R^1 significa hidrógeno, alquilo de C_1-C_{10} , CH_2OR^4 , CO_2R^5 , CN, arilo o heteroarilo,
- R^2 significa hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 ,
- R^3 significa hidrógeno, alquilo de C_1-C_4 , arilo o aralquilo de C_7-C_{12} ,
- 25 R^4 significa hidrógeno, $-CH_2-CH_2-OH$ o $CH_2CO_2R^5$,
- R^5 significa hidrógeno o alquilo de C_1-C_4 , y

X significa oxígeno, un grupo NOR^3 o $\text{=NNHSO}_2\text{R}^3$,

así como sus estereoisómeros, solvatos, sales o solvatos de las sales, inclusive todas las modificaciones cristalinas, los clatratos con α -, β - o γ -ciclodextrina, así como los compuestos que están encapsulados con liposomas.

6. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la Fórmula la:



5

en la que

n significa 0 ó 1

R^1 significa -H, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CN}$ o 2-metil-benzotiazol-5-ilo

R^2 significa -H o $-\text{CH}_3$

10 así como sus estereoisómeros, solvatos, sales o solvatos de las sales, inclusive todas las modificaciones cristalina

7. Los compuestos de acuerdo con la reivindicación 1,
(8S,11R,13S,14S,17S)-17-Hidroxi-11-{4-[(1RS)-1-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-fenil}-13-metil-17-pentafluoroetil-
1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona,

15 (8S,11R,13S,14S,17S)-17-Hidroxi-11-[4-((1RS)-1-metoxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-
1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona,

Éster terc.-butílico de ácido {(1RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-
2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etoxi}-acético,

Ácido {3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-
dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-prop-2-inilo}-acético,

20 Éster terc.-butílico de ácido {2-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-
2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etoxi}-acético,

{(RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-Hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-
dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etoxi}-acetonitrilo,

25 Ácido {2-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-
dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etoxi}-acético,

(8S,11R,13S,14S,17S)-17-Hidroxi-11-{4-[2-(2-hidroxi-etoxi)-etil]-fenil}-13-metil-17-pentafluoroetil-
1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona,

(8S,11R,13S,14S,17S)-17-Hidroxi-13-metil-11-{4-[(RS)-1-(2-metil-benzotiazol-5-ilmetoxi)-etil]-fenil}-17-pentafluoroetil-
1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona,

8. Un compuesto tal como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 hasta 7, para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades.
9. Compuesto tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 hasta 7, para el tratamiento y/o la profilaxis de los fibroides uterinos (miomas, leiomiomas uterinos), de la endometriosis, de hemorragias graves de la menstruación, de meningiomas, de carcinomas de mama dependientes de hormonas y de trastornos asociados con la menopausia.
10. Compuesto tal como se ha definido en las reivindicaciones 1 hasta 7, para el control de la fertilidad y de la contracepción de emergencia.
11. Utilización de un compuesto como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 hasta 7, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la profilaxis de enfermedades.
12. Utilización de un compuesto como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 hasta 7, para la preparación de un agente destinado al control de la fertilidad y de la contracepción de emergencia.
13. Medicamento que contiene un compuesto como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 hasta 7, en combinación con una o varias sustancias auxiliares inertes, no tóxicas, farmacéuticamente apropiadas.
14. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 14, en combinación con una o varias otras sustancias activas.
15. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 15, estando seleccionada la otra sustancia activa entre el conjunto de los SERMs, SERDs, antiestrógenos, agentes inhibidores de la aromatasa, agentes inhibidores de cinasas, agentes inhibidores de la angiogénesis y/o agentes citostáticos.
16. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 15, estando seleccionada la otra sustancia activa entre el conjunto de los agentes gestágenos o de unas combinaciones de agentes gestágenos y estrógenos.
17. Medicamento de acuerdo con una de las reivindicaciones 15 hasta 17, para el tratamiento y/o la profilaxis de los fibroides uterinos (miomas, leiomiomas uterinos), de la endometriosis, de hemorragias graves de la menstruación, de meningiomas, de carcinomas de mama dependientes de hormonas y de trastornos asociados con la menopausia.