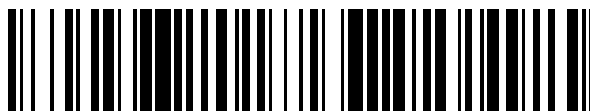


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 715**

51 Int. Cl.:

C07J 41/00 (2006.01)

C07J 43/00 (2006.01)

A61K 31/567 (2006.01)

A61P 5/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2011 E 11702458 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2015 EP 2534166**

54 Título: **Agentes antagonistas de receptores de progesterona**

30 Prioridad:

10.02.2010 DE 102010007722

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

03.07.2015

73 Titular/es:

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

**Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 539 715 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

Agentes antagonistas de receptores de progesterona

5 El invento se refiere a unos derivados 17-hidroxi-17-pentafluoroetil-estra-4,9(10)-dieno-11-arílicos de la Fórmula I con un efecto antagonizante de progesterona y a unos procedimientos 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.

10 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.

20 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 e in vivo en una rata (terminación de un embarazo temprano).

25 Unos compuestos que tienen un efecto antagonista en un receptor de progesterona (agentes antagonistas competitivos de receptores de progesterona) se conocen desde 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 europea WO 98/34947 y en la cita de Fuhrmann y colaboradores, J. Med. Chem. 43, 5010 - 5016 (2000).

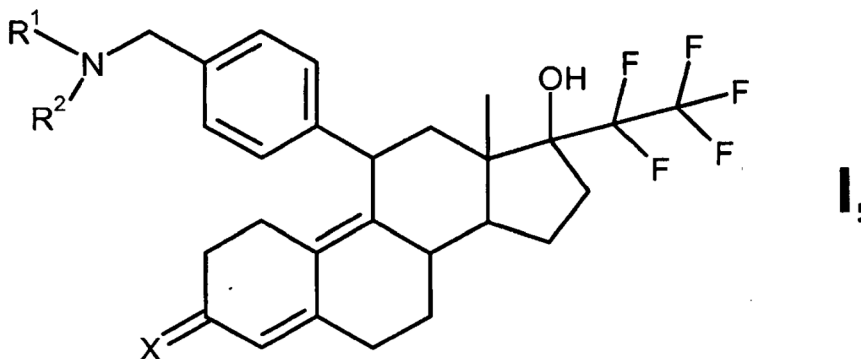
30 Como sustituyente en posición 4 que está situado junto al anillo de 11 β -fenilo se ha escogido, en diferentes agentes antagonistas de receptores de progesterona clínicos y preclínicos, la funcionalidad dimetilamino (p.ej. mifepristona, onapristona, ulipristal y proellex). Una ventaja del átomo de nitrógeno de carácter básico es por ejemplo, una solubilidad aumentada, en especial en un medio acuoso ácido. Tal como se describió múltiples veces, mediante una descomposición metabólica de uno o ambos grupos metilo situados junto al átomo de nitrógeno se ponen en libertad unos compuestos con un grupo NH₂ aromático. Estos metabolitos de anilina pueden tener unos efectos colaterales potenciales. La onapristona es un agente antagonista de receptores de progesterona con una funcionalidad dimetilamino, que se encontraba en la fase de estudios clínicos. En el caso de algunos pacientes se observaron ciertas anomalías en unos ensayos de la función hepática, que finalmente han conducido a la suspensión de los estudios clínicos. También para la mifepristona, que es el único agente antagonista de receptores de progesterona que se encuentra en el mercado, que asimismo lleva un grupo dimetilamino en la posición 4 del radical 11 β -fenilo, se describieron unas elevadas actividades de transaminasas. Para ambos compuestos, la onapristona y la mifepristona, se encontraron unos compuestos con una desmetilación parcial o completa como metabolitos principales. Hace poco tiempo se publicaron unas informaciones de que un tratamiento con proellex en unas dosificaciones más altas conduce asimismo a una inducción de las enzimas hepáticas.

45 Una misión del presente invento es poner a disposición unos agentes antagonistas competitivos de receptores de progesterona, muy potentes, que tengan las ventajas de un átomo de nitrógeno de carácter básico en la posición 4 del radical 11 β -fenilo, pero no pueden formar anilinas libres de ningún tipo como metabolitos y por consiguiente proporcionar unas posibilidades alternativas de tratamiento de enfermedades ginecológicas.

50 El problema planteado por esta misión se resolvió introduciendo un grupo metileno entre el grupo amino y el radical 11 β -fenilo. Los compuestos de la reivindicación general 1 son, por lo tanto, especialmente apropiados con el fin de resolver el problema planteado por esta misión. Mientas que algunos de los compuestos que se mencionan dentro de la reivindicación 1 muestran una potencia antagonista junto al receptor de progesterona que ha sido ligeramente reducida en comparación con las anilinas análogas, se encontró de manera sorprendente que la incorporación de unas funciones carbonilo o de unas funciones sulfonilo, en una determinada distancia con respecto a la posición 11 β del entramado de esteroide, conduce a una manifiesta elevación de la potencia antagonista. Algunos de estos compuestos muestran también, en unos ensayos in vivo preclínicos, una muy fuerte actividad antagonista de los receptores de progesterona y una sobresaliente selectividad, en particular frente al receptor de glucocorticoides. Estos compuestos son por lo tanto preferidos. Han de mencionarse especialmente los compuestos que se describen

en los Ejemplos experimentales 3, 11, 12, 13, 14 y 17, habiéndose encontrado unas sobresalientes propiedades in vivo en unos ensayos preclínicos, en especial para los compuestos que se han descrito en los Ejemplos 11 y 12.

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



5

en la que
R¹ y R²

son iguales o diferentes y significan
hidrógeno,

10

un radical alquilo de C₁-C₁₀ eventualmente sustituido con dimetilamino,
un radical arilo de 6-10 miembros, que eventualmente está sustituido una vez, dos veces o múltiples veces
con un halógeno (-F, -Cl, -Br, -I), -OH, -O-alquilo, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo,
-C(O)N-dialquilo, -C(O)NH-arilo, -C(O)NH-heteroarilo, -NH₂, -NH(alquilo de C₁-C₁₀), -N(alquilo de C₁-C₁₀)₂,
en particular con -N(CH₃)₂, -NHC(O)-alquilo, -NO₂, -N₃, -CN, -alquilo de C₁-C₁₀, perfluoro-alquilo de C₁-C₁₀,
-acilo de C₁-C₁₀, -aciloxi de C₁-C₁₀, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo o -SO₂N-dialquilo,

15

un radical heteroarilo de 5-10 miembros, que eventualmente está sustituido una vez, dos veces o múltiples
veces con los sustituyentes del radical arilo de 6-10 miembros que más arriba se han mencionado,
un radical arilalquilo de C₁-C₆, que eventualmente está sustituido junto al anillo de arilo una vez, dos veces o
múltiples veces con los sustituyentes del radical arilo de 6-10 miembros que más arriba se han mencionado,
o un radical heteroarilalquilo de C₁-C₆, que eventualmente está sustituido junto al anillo de heteroarilo una
vez, dos veces o múltiples veces con los sustituyentes del radical arilo de 6-10 miembros que más arriba se
han mencionado,

20

o sino
R¹ y R²

25

son en común una parte componente de un anillo de 3-10 miembros, que está sustituido eventualmente
junto al carbono con alquilo, carboxilo, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, arilalquilo,
heteroarilalquilo o aminoalquilo o respectivamente junto al nitrógeno con alquilo, alcanoílo, carboxilo,
alcocarbonilo, fenilo, fenilalquilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, sulfonilo, benzóilo, alquilsulfonilo,
arilsulfonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, arilalquilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo y
aminoalquilo, que eventualmente contiene átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre, que pueden estar
oxidados eventualmente para formar el sulfóxido o la sulfona, pudiendo estar condensado con el anillo de 3-
10 miembros eventualmente un radical aromático,

30

X
R³ representa un átomo de oxígeno o NOR³ o NNHSO₂R³,
está seleccionado entre el conjunto que comprende hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₀, arilo
y sus sales, solvatos o solvatos de las sales, inclusive todas las modificaciones cristalinas.

35

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

40

Cada uno de los mencionados sustituyentes junto al entramado fundamental del esteroide puede presentarse tanto
en una posición α como también en una posición β.

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

45

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.

5 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. 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.

10 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, procaína, 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-butanoltriol.

20 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.

30 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.

35 El radical alquilo puede estar eventualmente sustituido con una dialquil de C₁-C₄-amina, en particular con la dimetil-amina.

Un arilo representa un radical carbocíclico aromático desde mono- hasta tricíclico, sustituido o sin sustituir, tal como por ejemplo fenilo o naftilo.

40 El radical arilo puede estar sustituido una vez, dos veces o múltiples veces con un halógeno (-F, -Cl, -Br, -I), -OH, -O-alquilo, -CO₂H, -CO₂-alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo, -C(O)N-dialquilo, -C(O)NH-arilo, -C(O)NH-heteroarilo, -NH₂, -NH-(alquilo de C₁-C₁₀), -N-(alquilo de C₁-C₁₀)₂, en particular con -N(CH₃)₂, -NHC(O)-alquilo, -NO₂, -N₃, -CN, -alquilo de C₁-C₁₀, -perfluoro-alquilo de C₁-C₁₀, -acilo de C₁-C₁₀, -aciloxi de C₁-C₁₀, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo o -SO₂N-dialquilo.

45 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, y 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.

50 El radical heteroarilo puede estar sustituido una vez, dos veces o múltiples veces con un halógeno (-F, -Cl, -Br, -I), -OH, -O-alquilo, -CO₂H, -CO₂-alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo, -C(O)N-dialquilo, -C(O)NH-arilo, -C(O)NH-heteroarilo, -NH₂, -NH-(alquilo de C₁-C₁₀), -N-(alquilo de C₁-C₁₀)₂, en particular con -N(CH₃)₂, -NHC(O)-alquilo, -NO₂, -N₃, -CN, -alquilo de C₁-C₁₀, -perfluoro-alquilo de C₁-C₁₀, -acilo de C₁-C₁₀, -aciloxi de C₁-C₁₀, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo o -SO₂N-dialquilo.

55 Un arilaquilo 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 los de bencilo, feniletilo, naftilmetilo y naftiletilo.

La parte de arilo del radical arilalquilo puede estar sustituida una vez, dos veces o múltiples veces con un halógeno (-F, -Cl, -Br, -I), -OH, -O-alquilo, -CO₂H, -CO₂-alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo, -C(O)N-dialquilo, -C(O)NH-arilo, -C(O)NH-heteroarilo, -NH₂, -NH-(alquilo de C₁-C₁₀), -N-(alquilo de C₁-C₁₀)₂, en particular con -N(CH₃)₂, -NHC(O)-alquilo, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo de C₁-C₁₀, perfluoro-alquilo de C₁-C₁₀, acilo de C₁-C₁₀, aciloxi de C₁-C₁₀, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo o -SO₂N-dialquilo.

Un heteroarilalquilo representa unos grupos heteroarilalquilo, teniendo el heteroarilo el significado más arriba definido, y que pueden contener en la cadena de alquilo 1-8, de manera preferida 1-4 átomos de carbono. Como radicales heteroarilalquilo entran en consideración por ejemplo los de furilmetilo, tieniletilo o piridilpropilo.

La parte de heteroarilo del radical heteroarilalquilo puede estar sustituida una vez, dos veces o múltiples veces con un halógeno (-F, -Cl, -Br, -I), -OH, -O-alquilo, -CO₂H, -CO₂-alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo, -C(O)N-dialquilo, -C(O)NH-arilo, -C(O)NH-heteroarilo, -NH₂, -NH-(alquilo de C₁-C₁₀), -N-(alquilo de C₁-C₁₀)₂, en particular con -N(CH₃)₂, -NHC(O)-alquilo, -NO₂, -N₃, -CN, alquilo de C₁-C₁₀, perfluoro-alquilo de C₁-C₁₀, acilo de C₁-C₁₀, aciloxi de C₁-C₁₀, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo o -SO₂N-dialquilo.

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.

Para unos compuestos, en los que R¹ y R² son en común una parte componente de un anillo eventualmente sustituido, este anillo puede ser de 3-10 miembros y llevar junto al átomo de nitrógeno que está presente solamente átomos de carbono o sino hasta 2 otros heteroátomos. Como tales otros heteroátomos hay que mencionar especialmente nitrógeno eventualmente sustituido, oxígeno y azufre oxidado eventualmente. Como sustituyentes junto a un carbono entran en consideración unos grupos alquilo, unos grupos carboxilo, unos grupos alquilcarboxilo, unos grupos alquilcarbonilo, unos grupos aminocarbonilo, unos grupos arilalquilo, unos grupos heteroarilalquilo o unos grupos aminoalquilo. Como sustituyentes junto a un nitrógeno entran en consideración especialmente unos grupos alquilo, unos grupos alcanóilo, unos grupos alquilcarboxilo, unos grupos carboxilo, unos grupos fenilo, unos grupos fenilalquilo, piridinilos, pirimidinilos, pirazinilos, unos grupos sulfonilo, unos grupos benzoilo, alquil- o arilsulfonilo, aminocarbonilo, arilalquilo, heteroarilalquilo y aminoalquilo. Los átomos de azufre en el anillo pueden estar oxidados para dar el sulfóxido o la sulfona. Junto al anillo de 3-10 miembros puede estar condensado eventualmente un radical aromático.

Como anillos, que son formados en común por R¹ y R², se han de mencionar especialmente los de piperidinas, piperazinas, morfolinis, diazapanos, tiomorfolinas, dióxido-tiomorfolinas y tetrahidropirroles.

Un heterociclilo en el sentido del invento es un sistema anular mono- o bicíclico no aromático que tiene por lo menos un heteroátomo o un heterogrupo. Como heteroátomos pueden presentarse unos átomos de nitrógeno, unos átomos de oxígeno y/o unos átomos de azufre. Como heterogrupos pueden presentarse los -S(O)- y/o -S(O)₂.

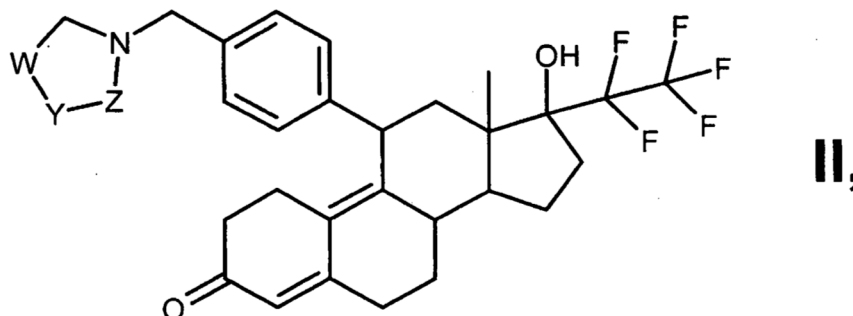
Un heterocicilalquilo representa unos grupos heterocicilalquilo, teniendo el heterociclilo los significados más arriba definidos, y que pueden contener en la cadena de alquilo 1-6, de manera preferida 1-4, átomos de carbono. Como radicales heterocicilalquilo entra en consideración por ejemplo el de pirrolidinoetilo.

Un anillo de heterociclilo monocíclico de acuerdo con el presente invento puede tener de 3 a 8, de manera preferida de 5 a 8, de manera especialmente preferida 5 ó 6 átomos de anillo. A modo de ejemplo de radicales heterociclilo monocíclicos con 5 átomos de anillo se han de mencionar: los de pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo y tetrahidrofuranilo. A modo de ejemplo de radicales heterociclilo monocíclicos con 6 átomos de anillo se han de mencionar: los de piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo y tiomorfolinilo.

Un radical heterociclilo bicíclico de acuerdo con el presente invento puede tener de 5 a 12, de manera preferida de 8 a 10 átomos de anillo. Se prefieren unos radicales heterociclilo saturados monocíclicos de 5 a 8 miembros que tienen hasta dos heteroátomos, tomados de la serie formada por O, N y S. Se prefieren especialmente los de morfolinilo, piperidinilo y pirrolidinilo.

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.

Son asimismo preferidos unos derivados 17-hidroxi-17-pentafluoroetil-estra-4,9(10)-dien-11-arílicos con la Fórmula química general II:



en la que

- 5 Z significa -CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-,
 W significa -CH₂-,
 Y significa -CHR⁴-, -NR⁵-, -O- o -SO₂- o
 W e Y son en común una parte componente de un anillo aromático adyacentemente condensado
 10 R⁴ y R⁵ significan hidrógeno, alquilo de C₁-C₄-, -(CH₂)_m-fenilo-, -(CH₂)_m-piridinilo-, -(CH₂)_m-pirazinilo-, -(CH₂)_m-NR⁷R⁸-,
 -(CH₂)_m-C(O)-R⁶ con m = 0, 1, 2 ó 3 o -SO₂-alquilo de C₁-C₄-,
 R⁶ significa -OH, alquilo de C₁-C₄-, -O-alquilo de C₁-C₄-, fenilo o -NR⁷R⁸ y
 R⁷, R⁸ independientemente uno de otro, significan hidrógeno o alquilo de C₁-C₄ o en común son una parte
 componente de un anillo de 5 a 7 miembros
 y sus sales, solvatos o solvatos de sales, inclusive todas las modificaciones cristalinas,
- 15 en particular los compuestos:
 (11β,17β)-17-Hidroxi-11-{4-[(4-metil-piperazin-1-il)metil]fenil}-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 2)
 4-{4-[(11β,17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}piperazina-1-carboxilato de terc.-butilo
 (Ejemplo 3)
 (11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 4)
 20 1-{4-[(11β,17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}piperidina-4-carboxilato de metilo
 (Ejemplo 5)
 4-{4-[(11β,17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}-1,4-diazepano-1-carboxilato de
 terc.-butilo (Ejemplo 6)
 (11β,17β)-17-Hidroxi-11-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 7)
 25 (11β,17β)-11-{4-[(1,1-Dióxidotiormorfolin-4-il)metil]fenil}-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 (Ejemplo 8)
 (11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 10)
 (11β,17β)-11-{4-[(4-Acetil-piperazin-1-il)metil]fenil}-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 11)
 (11β,17β)-17-Hidroxi-11-{4-[(4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil]fenil}-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 30 (Ejemplo 12)
 (11β,17β)-11-{4-[(4-Benzoil-piperazin-1-il)metil]fenil}-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 13)
 (11β,17β)-11-{4-[(4-(2,2-Dimetil-propanoil)piperazin-1-il)metil]fenil}-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 (Ejemplo 14)
 Ácido 1-{4-[(11β,17β)-17-hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}piperidina-4-carboxílico
 35 (Ejemplo 15)
 (11β,17β)-11-[4-(1,4-Diazepan-1-ilmetil)fenil]-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 16)
 (11β,17β)-11-{4-[(4-Acetil-1,4-diazepan-1-il)metil]fenil}-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 (Ejemplo 17)
 (11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-{4-[(4-fenil-piperazin-1-il)metil]fenil}estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 25)
 40 (11β,17β)-11-{4-(3,4-Dihidro-isoquinolin-2(1H)-ilmetil)fenil}-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 (Ejemplo 30)
 (11β,17β)-11-{4-[(4-Bencil-piperazin-1-il)metil]fenil}-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 31)

(11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-(4-{{4-(2-fenil-etil)piperazin-1-il}metil}fenil)estra-4,9-dien-3-ona
(Ejemplo 34)

(11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-(4-{{4-(pirazin-2-il)piperazin-1-il}metil}fenil)estra-4,9-dien-3-ona
(Ejemplo 35)

5 (11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-[4-{{4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piperazin-1-il}metil}fenil]estra-4,9-dien-3-ona
(Ejemplo 36)

(11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-(4-{{4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il}metil}fenil)estra-4,9-dien-3-ona
(Ejemplo 37)

(11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-[4-{{4-fenil-piperidin-1-il}metil}fenil]estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 41)

10 4-{{4-[(11β,17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}-N,N-dimetil-piperazina-1-carboxamida
(Ejemplo 42)

(11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-(4-{{4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il}metil}fenil)estra-4,9-dien-3-ona
(Ejemplo 43)

15 (11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-(4-{{4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il}metil}fenil)estra-4,9-dien-3-ona
(Ejemplo 44)

2-(4-{{4-[(11β,17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}piperazin-1-il}-N-metil-acetamida
(Ejemplo 45)

(11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 46)

20 (11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-(4-{{4-(piridin-4-il)piperazin-1-il}metil}fenil)estra-4,9-dien-3-ona
(Ejemplo 50) y

(11β,17β)-11-[4-{{4-[2-(Dimetilamino)etil]piperazin-1-il}metil}fenil]-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
(Ejemplo 51).

25 Son preferidos especialmente unos compuestos de la Fórmula II, en los que o bien alquilo de C₁-C₄ representa metilo y/o en los que Z significa: -CH₂-CH₂- e Y significa: -NR⁵-, en particular aquellos en los que adicionalmente R⁵ representa: -C(O)-R⁶ y sus sales, solvatos o solvatos de sales, inclusive todas las modificaciones cristalinas.

Son asimismo preferidos los compuestos de la Fórmula general II en los que

Z significa -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-,

W significa -CH₂-,

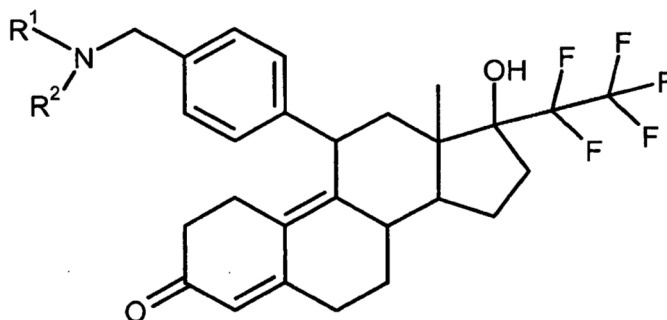
30 Y significa -CHR⁴-, -NR⁵-,

R⁴ y R⁵ significan -C(O)-R⁶ o -SO₂-alquilo de C₁-C₄ y

R⁶ significa -OH, alquilo de -C₁-C₄, -O-alquilo de C₁-C₄,

y sus sales, solvatos o solvatos de sales, inclusive todas las modificaciones cristalinas.

35 Son asimismo preferidos unos derivados 17-hidroxi-17-pentafluoroetil-estra-4,9(10)-dien-11-arílicos con la Fórmula química general III:



III,

en la que
R¹ y R²

40 son iguales o diferentes e independientemente unos de otros significan hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, di-alquil de C₁-C₄-amino-alquilo de C₁-C₄, un radical fenilo o alquil de C₁-C₄-fenilo sustituido eventualmente con un halógeno, alcoxi de C₁-C₄, -SO₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)O-alquilo de C₁-C₄, -NH-C(O)-alquilo de C₁-C₄ o -C(O)-NH-fenilo, o un radical piridilo o alquil de C₁-C₄-piridilo sustituido eventualmente con un halógeno, alcoxi de C₁-C₄, -SO₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)O-alquilo de C₁-C₄, -NH-C(O)-alquilo de C₁-C₄ o -C(O)-NH-fenilo y sus sales, solvatos o solvatos de sales, inclusive todas las modificaciones cristalinas.

Son preferidos además de ello unos derivados 17-hidroxi-17-pentafluoroetil-estra-4,9(10)-dien-11-arílicos con la Fórmula química general III:

en la que

R¹ significa hidrógeno o alquilo de C₁-C₄ y

R² significan hidrógeno,

alquil de C₁-C₄

dimetilamino-alquilo de C₁-C₄,

un radical fenilo eventualmente sustituido con un halógeno, alcoxi, -SO₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)O-alquilo de C₁-C₄, -NH-C(O)-alquilo de C₁-C₄ o -C(O)-NH-fenilo,

alquil de C₁-C₄-fenilo,

piridilo o

alquil de C₁-C₄-piridilo,

y sus sales, solvatos o solvatos de sales, inclusive todas las modificaciones cristalinas..

Son preferidos además de ello unos derivados 17-hidroxi-17-pentafluoroetil-estra-4,9(10)-dien-11-arílicos con la Fórmula química general III en la que R¹ significa hidrógeno, metilo o etilo, así como sus sales, solvatos o solvatos de sales, inclusive todas las modificaciones cristalinas..

Son preferidos además de ello unos derivados 17-hidroxi-17-pentafluoroetil-estra-4,9(10)-dien-11-arílicos con la Fórmula química general III en la que

R² significa -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, un radical -(CH₂)_n-fenilo eventualmente sustituido en el anillo de fenilo con Cl-, -OCH₃, -SO₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)OCH₃, -NH-C(O)CH₃ o -C(O)-NH-fenilo o un radical -(CH₂)_n-piridilo con n = 0, 1 ó 2

y sus sales, solvatos o solvatos de sales, inclusive todas las modificaciones cristalinas.

Son preferidos asimismo unos derivados 17-hidroxi-17-pentafluoroetil-estra-4,9(10)-dien-11-arílicos con la Fórmula química general III en la que

R¹ significa hidrógeno, metilo o etilo, y

R² significa -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, un radical -(CH₂)_n-fenilo eventualmente sustituido en el anillo de fenilo con Cl-, -OCH₃, -SO₂NH₂, -CO₂CH₃, -C(O)OCH₃, -NH-C(O)CH₃ o -C(O)-NH-fenilo o un radical -(CH₂)_n-piridilo con n = 0, 1 ó 2.

Son asimismo preferidos unos derivados 17-hidroxi-17-pentafluoroetil-estra-4,9(10)-dien-11-arílicos con la Fórmula química general III, a saber:

(11β, 17β)-11-{4-[(Dimetilamino)metil]fenil}-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 1)

(11β, 17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-(4-[[2-fenil-etil]amino]metil)fenil)estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 9)

4-({4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}amino)benzenosulfonamida

(Ejemplo 18)

(11β, 17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-(4-[[piridin-3-ilamino]metil]fenil)estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 19)

(11β, 17β)-11-[4-(Anilino)metil]fenil]-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 20)

(11β, 17β)-17-Hidroxi-11-(4-[[2-metoxi-fenil]amino]metil)fenil)-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 21)

(11β, 17β)-17-Hidroxi-11-(4-[[3-metoxi-fenil]amino]metil)fenil)-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 22)

(11β, 17β)-11-(4-[[4-Clorofenil]amino]metil)fenil)-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 23)

(11β, 17β)-11-{4-[(Dietilamino)metil]fenil}-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 24)

(11β, 17β)-17-Hidroxi-11-(4-[[metil(piridin-4-ilmetil)amino]metil]fenil)-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona

(Ejemplo 26)

(11β, 17β)-11-[4-[[2-(Dimetilamino)etil](metil)amino]metil]fenil]-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona

(Ejemplo 27)

2-({4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}amino)benzoato de metilo

(Ejemplo 28)

4-({4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}amino)benzoato de metilo

(Ejemplo 29)

4-({4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}amino)benzamida (Ejemplo 32)

(11β, 17β)-17-Hidroxi-11-(4-[[metil(2-fenil-etil)amino]metil]fenil)-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 33)

N-[4-({4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}amino)fenil]acetamida

(Ejemplo 38)

3-({4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}amino)benzoato de metilo

(Ejemplo 39)

3-({4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}amino)benzenosulfonamida

(Ejemplo 40)

(11β, 17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-(4-[[piridin-4-ilmetil]amino]metil)fenil)estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 47)

(11β, 17β)-17-Hidroxi-11-(4-[[metil(fenil)amino]metil]fenil)-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 48)

2-({4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}amino)benzamida (Ejemplo 49)

(11β, 17β)-17-Hidroxi-11-[4-({metil[2-(piridin-2-il)etil]amino]metil}fenil)-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona

(Ejemplo 52)

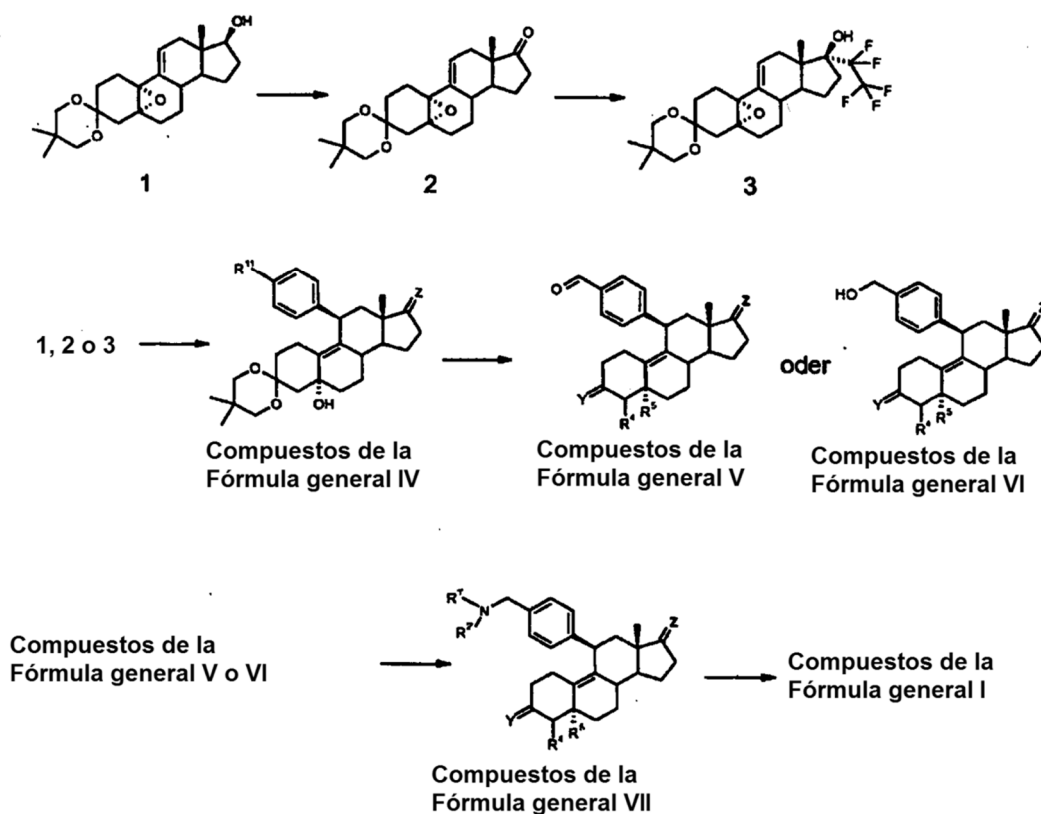
3-({4-[(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}amino)benzamida (Ejemplo 53)
 4-({4-[(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}amino)-N-fenil-benzamida
 (Ejemplo 54).

5 Se encontró que los compuestos o respectivamente 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 con estos fibroides uterinos.

10 Además se mostró, en unos estudios clínicos, que, mediando un tratamiento con los agentes antagonistas de receptores de progesterona se pueden reducir manifiestamente también los síntomas (en particular los dolores) causados por una endometriosis.

Los compuestos de la Fórmula general I así como sus sales fisiológicamente compatibles y farmacéuticamente aceptables se pueden formular de acuerdo con unos procedimientos conocidos por un experto en la especialidad, siendo preferidas unas formas de dosificación orales, que han de ser administradas una vez por día.

15 *Esquema 1*



Una recopilación acerca de la preparación de compuestos de la Fórmula general I se muestra en el Esquema 1. La preparación de los compuestos con la Fórmula química general I se efectúa partiendo del (5'R, 8'S, 10'R, 13'S, 14'S, 17'S)-5,5,13'-trimetil-1',2',7',8',12',13',14',15',16',17'-decahidro-6'H-espiro[1,3-dioxan-2,3'-[5,10]epoxiciclopenta[a]-fenantren]-17'-ol (Compuesto 1, Esquema 1) (para su preparación véase la cita de *Tetrahedron Lett.* 26, 2069-2072 (1985) por analogía a los procedimientos que se han descrito en los documentos WO 98/34947 y WO 2008/058767. Después de una oxidación del grupo hidroxilo en la posición 17 del entramado de esteroide (Compuesto 2, Esquema 1) se efectúa introducción de la cadena lateral 17 α -pentafluoroetilo junto a los correspondientes compuestos de 17-ceto de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en los documentos WO 98/34947 y WO 2008/058767 (Compuesto 3, Esquema 1). La introducción del sustituyente 11 β -fenilo se efectúa a través de una reacción por adición conjugada de unos reactivos de aril-Grignard o aril-litio mediando una catálisis con cobre. Por lo general, los compuestos 1, 2 ó 3 se pueden aprovechar como material de partida para la introducción del sustituyente 11 β -fenilo. Por introducción del sustituyente 11 β -fenilo, se obtienen unos compuestos de la Fórmula general IV, en los que Z representa un grupo carbonilo eventualmente protegido, o representa un 17 β -OH / 17 α -H o 17 β -OH / 17 α -C₂F₅ y R¹¹ representa un aldehído protegido, un grupo R¹²O-CH₂ o una agrupación R¹,R²N-CH₂. Los R¹,R²N pueden tener los significados que ya se han descrito para compuestos de la Fórmula I, estando los grupos funcionales eventualmente protegidos. R¹² representa o bien un átomo de hidrógeno o un grupo protector, siendo preferidos los

grupos protectores sililo. En el caso de que el sustituyente 11β -fenilo sea introducido partiendo del compuesto 1 ó 2, la oxidación del grupo 17-hidroxi para formar la cetona y la introducción del radical 17α -pentafluoroetilo se efectúan en un momento posterior.

5 Partiendo de unos compuestos de la Fórmula general IV, en los que R^{11} representa un aldehído protegido, de acuerdo con unos métodos conocidos por un experto en la especialidad se disocia el grupo grupo protector de aldehído, de manera tal que se obtienen unos compuestos de la Fórmula general V, en los que Z puede tener los significados que ya se han mencionado. La disociación del grupo protector de aldehído puede efectuarse en unas condiciones de reacción, en las que también el grupo protector de cetol en la posición 3 del entramado de esteroide es disociado para dar la cetona, pero también en unas condiciones ácidas débiles, en las que se conserva el grupo protector situado junto a la posición 3. Partiendo de unos compuestos de la Fórmula IV, en los que R^{11} representa un grupo $R^{12}O-CH_2$, se disocia un grupo protector de alcohol eventualmente presente, de manera tal que se obtienen unos compuestos de la Fórmula general VI. Los compuestos de la Fórmula general V o VI se aprovechan entonces para la introducción de la función amino. Partiendo de unos aldehídos de la Fórmula general V se efectúa la introducción a través de unas aminaciones en condiciones reductoras. Las aminas empleadas para esto pueden ser primarias o secundarias y pueden llevar eventualmente grupos protectores. Si la introducción del grupo amino se efectúa partiendo de unos alcoholes de la Fórmula general IV, entonces el grupo hidroxi es transformado en primer lugar en un grupo lábil apropiado y éste es sustituido entonces mediante una reacción con las correspondientes aminas. Como grupos lábiles entran en cuestión, junto a cloro, bromo o yodo, en especial los tosilatos o mesilatos.

20 A partir de los compuestos de la Fórmula general VII se pueden preparar entonces unos compuestos de la Fórmula general I. Para esto, unos grupos protectores eventualmente presentes son disociados así como los radicales R^1 y R^2 son eventualmente modificados ulteriormente. Como reacciones de los radicales R^1 y R^2 se han de mencionar en especial unas oxidaciones o reducciones, unas esterificaciones, unas saponificaciones, unas alquilaciones, unas acilaciones de valencias libres junto al nitrógeno así como unas formaciones de sulfonamidas.

25 Como grupos protectores de cetales o protectores de acetales se han de mencionar por ejemplo el grupo etilendioxi o el grupo 2,2-Dimetil-propilen-1,2-dioxi. Los grupos hidroxi son protegidos por ejemplo en forma de metoximetil-, metoxietil-, tetrahidropiranyl-, bencil- o silil-éteres.

Al realizar el desdoblamiento del 3-cetal para dar el grupo 3-ceto del entramado de esteroide, se elimina eventualmente un grupo 5α -hidroxi todavía presente, de manera tal que resultan unos compuestos de la Fórmula general I.

30 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 desolución, eventualmente se separa el precipitado o la solución se trata de un modo usual.

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

40 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.

45 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.

50 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 en 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 unos procesos hiperproliferativos dependientes de hormonas, de

manera preferida de unas 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.

- 5 Otro objeto del presente invento son los compuestos conformes al invento para su 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.

10 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.

15 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 femenina 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 femenina en el caso de enfermedades tumorales (p.ej. meningiomas o tumores dependientes de hormonas tales como p.ej. un carcinoma de mama) y en el caso de una contracepción de emergencia.

20 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.

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.

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

30 En los documentos WO 96/15794 (de Spicer y colaboradores, de Balance Pharm. Inc.), WO 96/03130 (de Stöckemann 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.

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

- 40 Los SERMs (acrónimo de Selective Estrogen Receptor Modulators = agentes moduladores de receptores de estrógenos selectivos) son aquellos compuestos que, de un modo selectivo para ciertos tejidos, tienen ya sea un efecto antiestrógeno o respectivamente estrógeno, que por ejemplo en el útero inhiben el efecto del agente estrógeno, pero en los huesos, sin embargo, tienen un efecto neutro o similar al del agente estrógeno. Son ejemplos de ellos el clomifeno, el raloxifeno, el tamoxifeno, el torimifeno, el bazedoxifeno, el lasofoxifeno y el ormeloxifeno.

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

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

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

5 Los agentes inhibidores de cinasas son 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).

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 o el taxotere, son unas sustancias naturales o sintéticas, que inhiben el crecimiento de las células o respectivamente la división celular.

10 Como agentes gestágenos se entienden en el sentido del presente invento ya sea la progesterona natural propiamente dicha o bien unos derivados sintéticos, que al 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.

15

En el caso de unas combinaciones a base 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 femovan, el triquilar, el marvelon, el YAZ, etc.,

20 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[ria], intravaginal, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como un implante o respectivamente un dispositivo de stent.

25 La vía intrauterina[ria] 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 maneras, mediante un IVR/VRS (acrónimo de Intra-Vaginalring/Vaginalringsystem = sistema de anillo intravaginal y de anillo vaginal).

30 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 para los 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 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.

35 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 o 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 u obleas, la de películas o 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).

40

45 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).

50 Para las otras vías de aplicación, son apropiadas p.ej. unas formas medicamentosas para inhalación (entre otras, las de inhaladores de polvos y nebulizadores), las de gotas, soluciones o pulverizaciones nasales; unas tabletas que se han de aplicar por vía lingual, sublingual o bucal, unas películas u obleas o unas cápsulas, unos supositorios, unos preparados para los oídos o los ojos, unas cápsulas vaginales, unas suspensiones acuosas (unas lociones o unas 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.

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 mezcladura 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 las finalidades que se han mencionado con anterioridad.

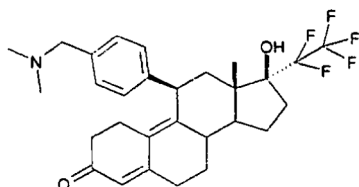
A pesar de todo, puede ser eventualmente necesario apartarse de las cantidades y de las proporciones mencionadas, y ciertamente en dependencia del peso corporal, de la vía de aplicación, del comportamiento individual frente a la sustancia activa, del tipo del preparado y del momento o respectivamente 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 administraciones 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 del tipo de líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen.

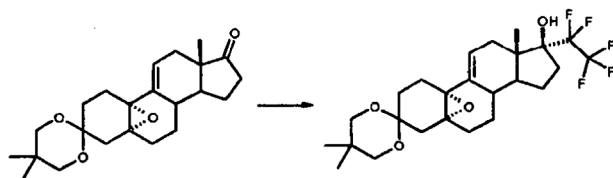
Los siguientes Ejemplos sirven para la explicación del invento, sin limitar a éste de ninguna de las maneras.

Ejemplo 1:

(11 β ,17 β)-11-{4-[Dimetilamino)-metil]fenil}-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona



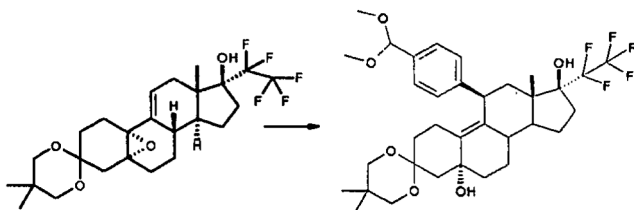
- 30 a) (5'R,8'S,10'R,13'S,14'S,17'S)-5,5,13'-Trimetil-17'-(pentafluoroetil)-1',2',7',8',12',13',14',15',16',17'-decahidro-6'H-espiro[1,3-dioxan-2,3'-[5,10]epoxiciclopenta[a]fenantren]-17'-ol



A 116 g del pentafluoroyodoetano condensado en 500 ml de tolueno absoluto se les añadieron a -70°C 50 g de la (5'R,8'S,10'R,13'S,14'S)-5,5,13'-trimetil-1',2',6',7',8',12',13',14',15',16'-decahidro-17'H-espiro[1,3-dioxan-2,3'-[5,10]-epoxiciclopenta[a]fenantren]-17'-ona (para su preparación véase la cita de *Tetrahedron Lett.* 26, 2069-2072 (1985). A esto se le añadieron 290 ml de una solución 1,5 molar de un compuesto complejo de metil-litio y bromuro de litio en dietil-éter a la misma temperatura. A continuación, se agitó posteriormente durante una hora a 0°C. Luego la mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío. El producto en bruto se disolvió en 200 ml de acetona y se reunió con 450 ml de agua. El producto precipitado se separó por filtración y se secó en vacío. Rendimiento 61,6 g

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6,04 brd (1 H); 3,60 d (1 H); 3,35-3,50 m (3H); 2,51 dbr (1 H); 1,06 s (3H); 0,93 s (3H); 0,85 s (3H).

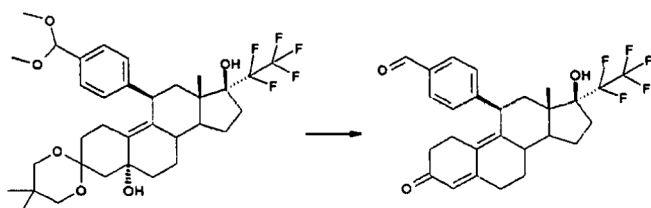
5 1b) (5R,8S,11R,13S,14S,17S)-11-[4-(Dimetoximetil)fenil]-5',5',13-trimetil-17-(pentafluoroetil)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxano]-5,17(4H)-diol



10 1,48 g de virutas de magnesio se suspendieron en 5 ml de THF (tetrahidrofurano) y se reunieron mediando agitación con 50 μl de dibromoetano. A la suspensión se le añadió a 40°C una solución de 10,18 ml de 1-bromo-4-(dimetoximetil)benceno en 70 ml de THF y después de esto se agitó posteriormente durante una hora a 50°C. A continuación, la solución resultante se enfrió a 0°C. Se añadieron 40 mg de CuCl y se dejó agitar posteriormente a 0°C durante otros 15 minutos. Después de esto, una solución de 5 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 1a) se añadió a 50 ml de THF. Luego se dejó que la mezcla de reacción llegase a 23°C mediando agitación durante aproximadamente 3 horas, y a continuación se agitó posteriormente a esta temperatura durante 10 horas. A continuación, se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl a la mezcla de reacción mediando enfriamiento externo. Se agitó posteriormente durante otros 30 minutos y luego se extrajo múltiples veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en presencia de gel de sílice. Se obtuvieron 6,4 g del compuesto del título.

15 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,32 d (2H); 7,21 d (2H); 5,36 s (1H); 4,43 s (1H); 4,32 dbr (1H); 3,39-3,58 m (4H); 3,31 s (6H); 1,03 s (3H); 0,86 s (3H); 0,51 s (3H).

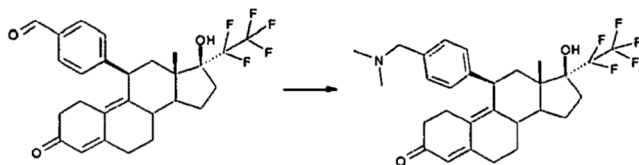
c) 4-[(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]benzaldehído



25 3,5 g del compuesto que se ha descrito en el Ejemplo 1b) se disolvieron en 55 ml de ácido acético al 70 %. Se dejó agitar posteriormente durante 16 horas a 30°C. A continuación, la mezcla de reacción se vertió sobre agua. Se dejó agitar posteriormente durante otras 5 horas. Después de esto se filtró. El residuo se lavó con agua, se secó y se purificó mediante una cromatografía en presencia de gel de sílice. Se obtuvieron 2,2 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 9,99 s (1H); 7,80 d (2H); 7,37 d (2H); 5,80 sbr (1H); 4,51 dbr (1H); 0,58 s (3H).

d) (11 β ,17 β)-11-[4-[(Dimetilamino)-metil]fenil]-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona

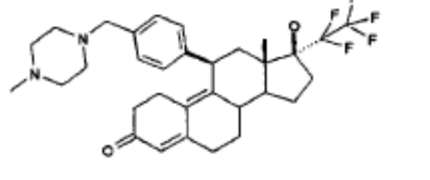
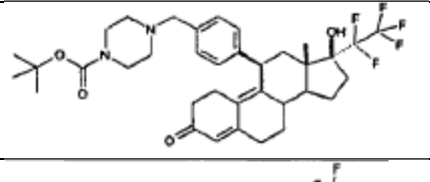
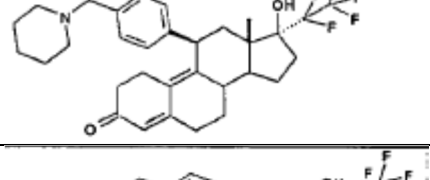
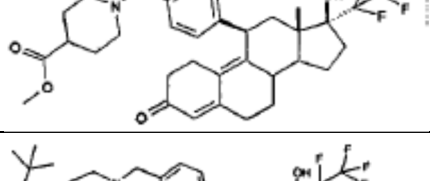
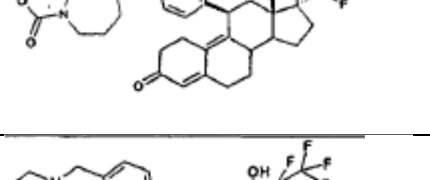
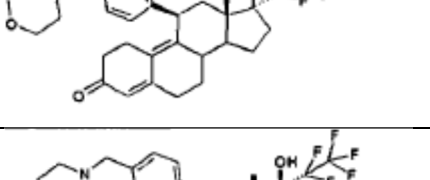
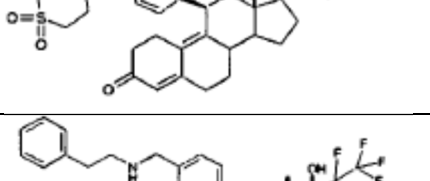
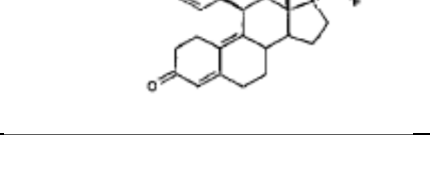


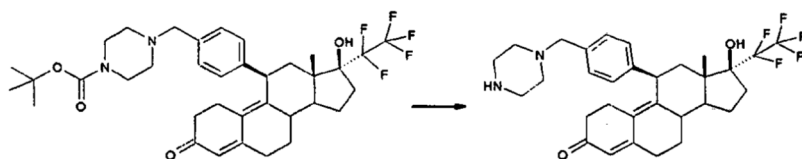
30 A una solución de 200 mg del compuesto que se ha descrito dentro de 1c) en 3 ml de diclorometano se le añadieron 0,4 ml de una solución 2 molar de dimetilamina en THF. Se dejó agitar posteriormente a 23°C durante 15 minutos y luego se añadieron 171 mg de triacetoxiborohidruro de sodio. A continuación se dejó agitar posteriormente a 23°C durante 20 horas. Después de esto, la mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada de

hidrógenocarbonato de sodio. Se extrajo múltiples veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación en vacío. El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en presencia de gel de sílice. Se obtuvieron 131 mg del compuesto del título.

5 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,30 d (2H); 7,11 d (2H); 5,78 sbr (1 H); 4,44 dbr (1 H); 3,32-3,44 m (2H); 2,75 m (1 H); 0,58 s (3H).

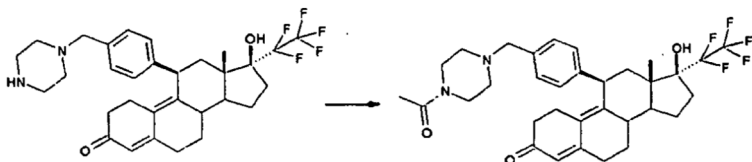
Los Ejemplos 2-9 se sintetizaron por analogía al Ejemplo 1 a partir del compuesto que se ha descrito dentro de 1c) y de la respectiva amina:

Ej.	Estructura	Nombre	$^1\text{H-RMN}$
2		(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-{4-[(4-metil-piperazin-1-il)metil]fenil}-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,30 d (2H); 7,10 d (2H); 5,77 sbr (1H); 4,44 dbr (1H); 3,46 m (2H); 2,73 m (1H); 2,27 s (3H); 0,59 s (3H),
3		4-{4-[(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-pentafluoroetil]estra-4,9-dien-11-il]bencil}piperazin-1-carboxilato de terc.-butilo	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,20 d (2H); 7,11 d (2H); 5,77 sbr (1H); 4,44 dbr (1 H); 3,35-3,47 m (10 H); 1,46 s (9H); 0,58 s (3H),
4		(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]estra-4,9-dien-3-ona	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,21 d (2H); 7,09 d (2H); 5,78 sbr (1H); 4,44 dbr (1H); 3,42 m (2H); 2,73 m (1H); 0,59 s (3H),
5		1-{4-[(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}piperidina-4-carboxilato de metilo	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,18 d (2H); 7,10 d (2H); 5,78 sbr (1H); 4,45 dbr (1 H); 3,67 m (5H); 3,43 m (2H); 2,70-2,90 m (4H); 0,60 s (3H),
6		4-{4-[(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}-1,4-diazepan-1-carboxilato de terc.-butilo	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,21 d (2H); 7,10 d (2H); 5,78 sbr (1 H); 4,44 dbr (1 H); 3,58 m (2H); 3,38-3,53 m (5H); 2,73 m (1H); 2,50-2,68 m (8H); 1,48 s (9H); 0,58 s (3H),
7		(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,21 d (2H); 7,11 d (2H); 5,77 sbr (1H); 4,44 dbr (1 H); 3,62-3,76 m (4H); 3,45 m (2H); 2,72 m (1H); 2,48-2,68 m (3H); 0,59 s (3H),
8		(11 β ,17 β)-11-[4-[(1,1-Dióxidotiomorfolin-4-il)metil]fenil]-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona	$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,20 d (2H); 7,13 d (2H); 7,13 d (2H); 5,78 sbr (1H); 4,45 dbr (1H); 3,61 m (2H); 3,05 m (4H); 2,96 m (4H); 2,73 m (1 H); 0,59 s (3H),
9		(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-[4-[(2-fenil-etil)amino]metil]fenil]estra-4,9-dien-3-ona	$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,27 d (2H); 7,18 m (5H); 7,09 d (2H); 5,78 sbr (1H); 4,43 dbr (1H); 3,76 m (2H); 2,92 m (2H); 2,83m (2H); 2,71 m (1H); 0,58 s (3H),

Ejemplo 10: (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-[4-(piperazin-1-il-metil)fenil]estra-4,9-dien-3-ona

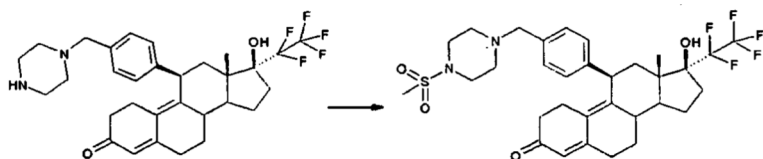
A una solución de 180 mg del compuesto que se ha descrito dentro del Ejemplo 3 en 3 ml de diclorometano se le añadieron 0,5 ml de ácido trifluoroacético. Se dejó agitar posteriormente a 23°C durante 40 minutos y luego la mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. A continuación se dejó agitar posteriormente durante otros 30 minutos y a continuación se extrajo varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación en vacío. El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en presencia de gel de sílice. Se obtuvieron 87 mg de del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,20 d (2H); 7,10 d (2H); 5,77 sbr (1 H); 4,43 dbr (1H); 3,38-3,52 m (2H); 2,80-2,92 m (4H); 2,72 m (1 H); 0,58 s (3H).

Ejemplo 11: (11 β ,17 β)-11-{4-[(4-Acetil-piperazin-1-il)metil]fenil}-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona

A una solución de 80 mg del compuesto que se ha descrito dentro del Ejemplo 10 en 2,5 ml de diclorometano se le añadieron 0,4 ml de trietilamina. Se enfrió a 0°C y se añadieron 14 μ l del anhídrido de ácido acético. A continuación se dejó llegar a 23°C y se agitó posteriormente durante 1 hora. Luego la mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Se dejó agitar posteriormente durante otros 30 minutos y a continuación se extrajo múltiples veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación en vacío. El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en presencia de gel de sílice. Se obtuvieron 80 mg de del compuesto del título.

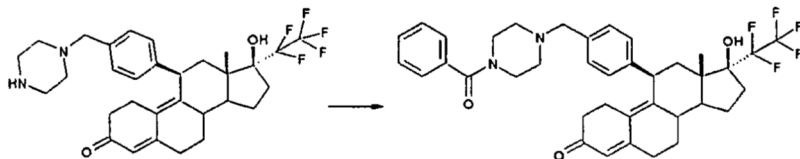
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,20 d (2H); 7,12 d (2H); 5,78 sbr (1H); 4,45 dbr (1H); 3,38-3,50 m (4H); 2,75 m (1 H); 2,06 s (3H); 0,59 s (3H).

Ejemplo 12: (11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-(4-[[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]metil]fenil)-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona

A una solución de 96 mg del compuesto que se ha descrito dentro del Ejemplo 10 en 3 ml de THF se le añadieron 71 μ l de trietilamina. Se enfrió a 0°C y se añadieron 20 μ l de cloruro de ácido metanosulfónico. A continuación se dejó llegar a 23°C y se agitó posteriormente durante 1 hora. Luego la mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Se dejó agitar posteriormente durante otros 30 minutos y a continuación se extrajo múltiples veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación en vacío. El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en presencia de gel de sílice. Se obtuvieron 82 mg de del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,20 d (2H); 7,13 d (2H); 5,79 sbr (1H); 4,45 dbr (1H); 3,50 m (2H); 3,15-3,35 m (4H); 2,78 s (3H); 0,59 s (3H).

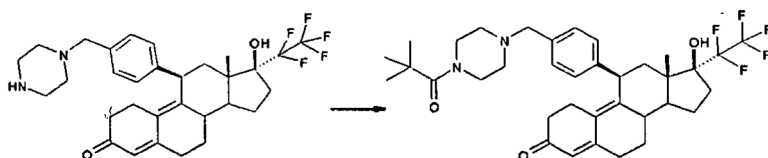
Ejemplo 13: (11 β ,17 β)-11-[4-[(4-Benzoil-piperazin-1-il)metil]fenil]-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona



A una solución de 300 mg del compuesto que se ha descrito dentro del Ejemplo 10 en 10 ml de THF se le añadieron 0,22 ml de trietilamina. Se enfrió a 0°C y se añadieron 93 μ l de cloruro de benzoilo. A continuación se dejó llegar a 23°C y se agitó posteriormente durante 1 hora. Luego la mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Se dejó agitar posteriormente durante otros 30 minutos y a continuación se extrajo múltiples veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación en vacío. El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en presencia de gel de sílice. Se obtuvieron 290 mg de del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,33-7,47 m (5H); 7,20 d (2H); 7,11 d (2H); 5,77 sbr (1 H); 4,45 dbr (1H); 3,68-3,92 m (2H); 3,49 m (2H); 3,34-3,52 m (2H); 2,73 m (1H); 0,58 s (3H).

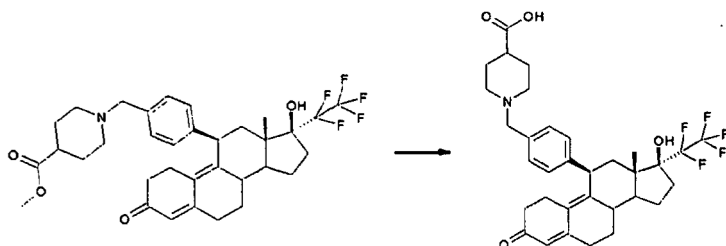
Ejemplo 14: (11 β ,17 β)-11-(4-[[4-(2,2-Dimetil-propanoíl)piperazin-1-il]metil]fenil)-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona



A una solución de 300 mg del compuesto que se ha descrito dentro del Ejemplo 10 en 10 ml de THF se le añadieron 0,22 ml de trietilamina. Se enfrió a 0°C y se añadieron 98 μ l de cloruro de pivaloilo. A continuación se dejó llegar a 23°C y se agitó posteriormente durante 1 hora. Luego la mezcla de reacción se vertió sobre una solución acuosa saturada de hidrógenocarbonato de sodio. Se dejó agitar posteriormente durante otros 30 minutos y a continuación se extrajo múltiples veces con diclorometano. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron por evaporación en vacío. El producto en bruto se purificó mediante una cromatografía en presencia de gel de sílice. Se obtuvieron 241 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,21 d (2H); 7,11 d (2H); 5,78 sbr (1H); 4,43 dbr (1H); 3,55-3,70 m (4H); 3,46 m (2H); 2,74 m (1 H); 1,25 s (9H); 0,59 s (3H).

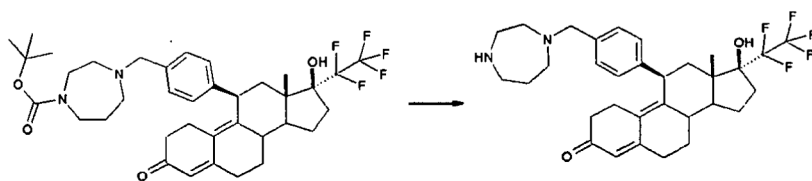
Ejemplo 15: Ácido 1-{4-[(11 β ,17 β)-17-hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}piperidina-4-carboxílico



A una solución de 200 mg del compuesto que se ha descrito dentro del Ejemplo 5 en 5 ml de metanol se le añadieron 0,52 ml de una solución acuosa 2 molar de hidróxido de sodio. Se dejó agitar posteriormente a 23°C durante 48 horas y luego la mezcla de reacción se diluyó con 5 ml de agua. A continuación se enfrió a 0°C y se acidificó por adición de 0,15 ml de ácido clorhídrico 2 normal. El producto precipitado se separó por filtración, se secó y se purificó mediante una cromatografía en presencia de gel de sílice. Se obtuvieron 50 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,25 d (2H); 7,14 d (2H); 5,74 sbr (1H); 4,40 dbr (1H); 3,83 d (2H); 3,70 d (2H); 2,90-3,21 m (2H); 2,70 m (1 H); 1,25 s (9H); 0,58 s (3H).

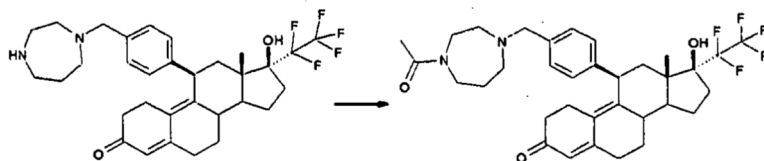
Ejemplo 16: (11 β ,17 β)-11-[4-(1,4-Diazepan-1-ilmetil)fenil]-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona



De una manera análoga a la del Ejemplo 10, a partir de 170 mg del compuesto que se ha descrito dentro del Ejemplo 6 por reacción con el ácido trifluoroacético en diclorometano se obtienen 63 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,22 d (2H); 7,10 d (2H); 5,78 sbr (1 H); 4,43 dbr (1 H); 3,60 m (2H); 0,57 s (3H).

5 **Ejemplo 17:** (11 β ,17 β)-11-[4-[(4-Acetil-1,4-diazepan-1-il)metil]fenil]-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona



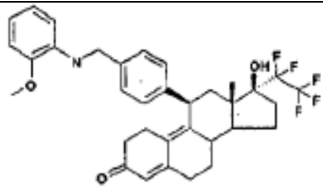
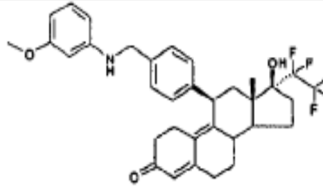
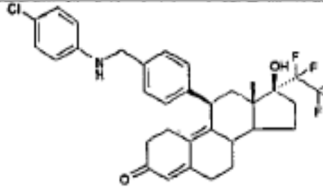
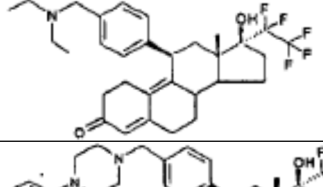
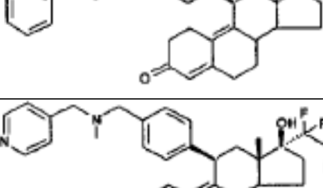
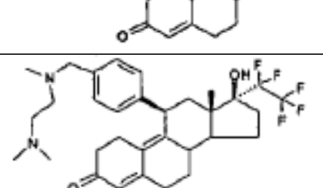
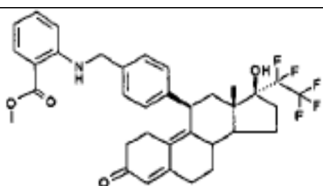
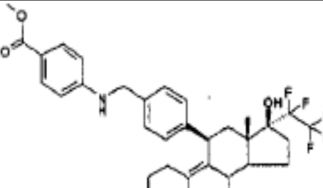
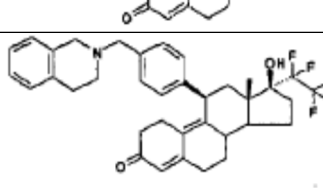

De una manera análoga a la del Ejemplo 11, a partir de 45 mg del compuesto que se ha descrito dentro del Ejemplo 16 por reacción con el anhídrido de ácido acético en diclorometano se preparan 27 mg del compuesto del título.

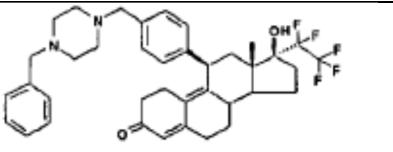
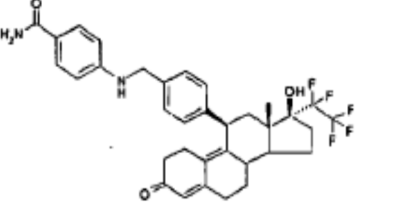
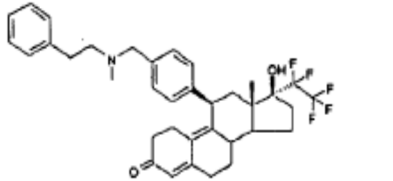
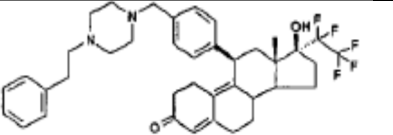
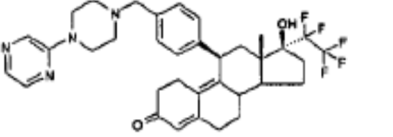
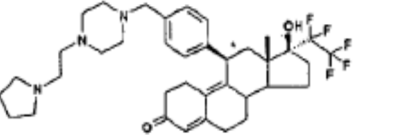
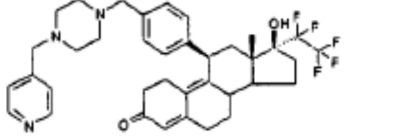
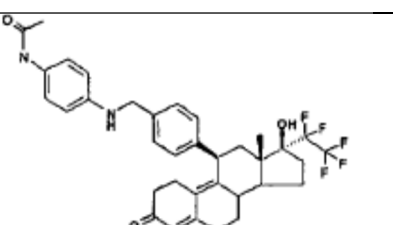
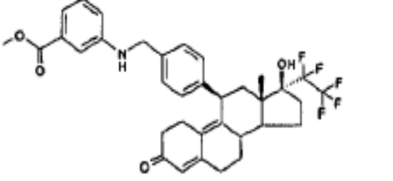
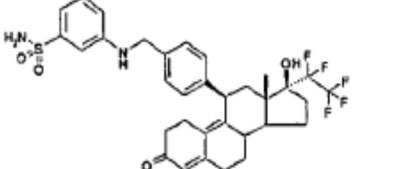
10 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,21 d (2H); 7,11 d (2H); 5,79 sbr (1H); 4,42 dbr (1H); 3,55-3,70 m (4H); 3,42-3,55 m (2H); 2,75 m (1 H); 2,10 s (3H); 0,57 s (3H).

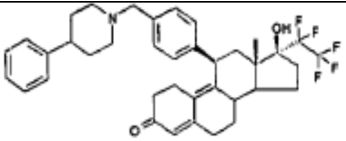
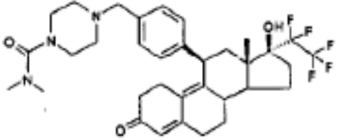
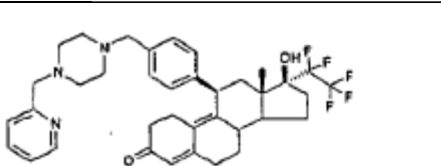
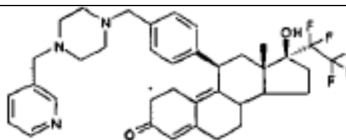
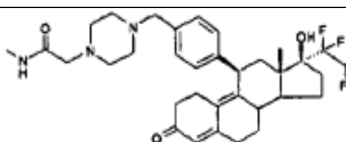
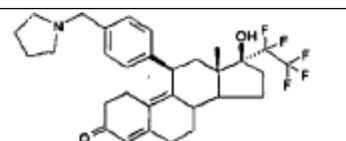
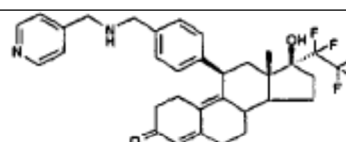
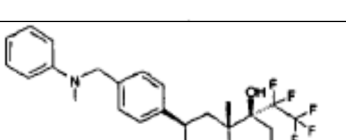
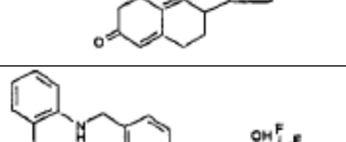
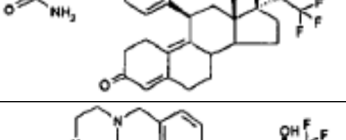
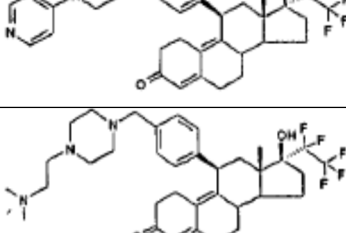
Los Ejemplos 18-54 se prepararon de acuerdo con la siguiente prescripción mediante una síntesis paralela:

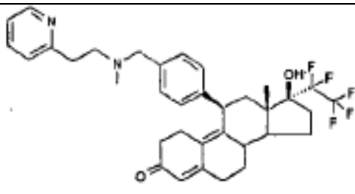
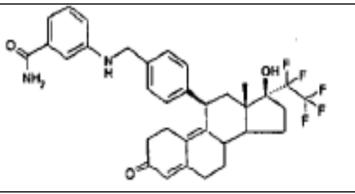
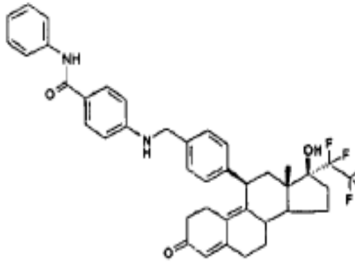
15 0,6 ml de una suspensión 0,67 molar de triacetoxiborohidruro de sodio se dispusieron previamente en 1,2-dicloroetano. Se añadieron 0,4 ml de una solución 0,5 molar del compuesto que se ha descrito dentro de 1c) en 1,2-dicloroetano y después de esto 0,5 ml de una solución 0,5 molar de la respectiva amina en THF. A continuación se dejó agitar posteriormente a 50°C durante 12 horas. Después de esto la mezcla de reacción se reunió con 2,5 ml de acetato de etilo y con 1,5 ml de una solución acuosa al 10 % de hidróxido de sodio. La fase orgánica se separó y se concentró por evaporación. Los productos en bruto se purificaron mediante una HPLC y se analizaron por una HPLC-MS (Waters Acquity Ultra Performance LC, longitud de onda con el detector de fila de fotodiodos 210-350 nm, columna Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm , 2,1x50 mm, temperatura de la columna 60 °C, gradiente 1-99 % acetonitrilo en 0,1 % de una mezcla de ácido fórmico y agua, caudal 0,8 ml/min., período de tiempo de elución 2 min.).

Ej.	Estructura	Nombre	HPLC-MS (MH ⁺ , RT)
18		4-({4-[(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]-bencil}amino)bencenosulfonamida	652, 1,30 min.
19		(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-[4-[(piridin-3-ilamino)metil]fenil]estra-4,9-dien-3-ona	574, 1,04 min.
20		(11 β ,17 β)-11-[4-(Anilino)metil]fenil]-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona	573, 1,48 min.

21		(11β,17β)-17-Hidroxi-11-(4-[[3-metoksi-fenil]amino]metil)fenil)-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona	603, 1,51 min.
22		(11β,17β)-17-Hidroxi-11-(4-[[3-metoksi-fenil]amino]metil)fenil)-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona	603, 1,47 min.
23		(11β,17β)-11-(4-[[4-cloro-fenil]amino]metil)fenil)-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona	607, 1,55 min.
24		(11β,17β)-11-(4-[[di-etil-amino]metil]fenil)-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona	553, 1,02 min.
25		(11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-(4-[[4-fenil-piperazin-1-il]metil]fenil)estra-4,9-dien-3-ona	642, 1,10 min.
26		(11β,17β)-17-Hidroxi-11-(4-[[metil(piridin-4-ilmetil)amino]metil]fenil)-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona	602, 0,99 min.
27		(11β,17β)-11-(4-[[2-(di-metil-amino)etil]-(metil)amino]metil]fenil)-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona	582, 0,89 min.
28		2-({4-[(11β,17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]-bencil}amino)benzoato de metilo	631, 1,59 min.
29		4-({4-[(11β,17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]-bencil}amino)benzoato de metilo	631, 1,46 min.
30		(11β,17β)-11-(4-(3,4-Dihidro-isoquinolin-2(1H)-ilmetil)fenil)-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona	613, 1,07 min.

31		(11β,17β)-11-[(4-benzil-piperazin-1-il)-metil]fenil]-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona	656, 1,09 min.
32		4-({4-[(11β,17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]-bencil}amino)benzamida	616, 1,26 min.
33		(11β,17β)-17-Hidroxi-11-(4-{{metil(2-fenil-etil)-amino}metil}fenil)-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona	615, 1,09 min.
34		(11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-(4-{{4-(2-fenil-etil)-piperazin-1-il}-metil}fenil)estra-4,9-dien-3-ona	670, 1,10 min.
35		(11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-(4-{{4-(pirazin-2-il)piperazin-1-il}-metil}fenil)estra-4,9-dien-3-ona	644, 1,02 min.
36		(11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-[4-{{4-[2-(pirrolidin-1-il)etil]piperazin-1-il}-metil}fenil]estra-4,9-dien-3-ona	663, 0,86 min.
37		(11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-(4-{{4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il}-metil}fenil)estra-4,9-dien-3-ona	657, 0,88 min.
38		N-[4-({4-[(11β,17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]-bencil}amino)fenil]acetamida	630, 1,26 min.
39		3-({4-[(11β,17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]-bencil}amino)benzoato de metilo	631, 1,48 min.
40		3-({4-((11β,17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il)-bencil}amino)benzenosulfonamida	652, 1,31 min.

41		(11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-{4-[(4-fenil-piperidin-1-il)metil]fenil}estra-4,9-dien-3-ona	641, 1,11 min.
42		4-{4-[(11β,17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]-bencil}-N,N-dimetil-piperazin-1-carboxamida	637, 1,00 min.
43		(11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-{4-[[4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il]-metil]fenil}estra-4,9-dien-3-ona	657, 0,94 min.
44		(11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-{4-[[4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il]-metil]fenil}estra-4,9-dien-3-ona	657, 0,91 min.
45		2-{4-[(11β,17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]-bencil}piperazin-1-il}-N-metil-acetamida	637, 0,97 min.
46		(11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-{4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil}estra-4,9-dien-3-ona	551, 1,02 min.
47		(11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-{4-[[piridin-4-ilmetil]amino]metil}fenil}estra-4,9-dien-3-ona	588, 0,96 min.
48		(11β,17β)-17-Hidroxi-11-{4-[[metil(fenil)amino]metil]fenil}-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona	587, 1,55 min.
49		2-({4-[(11β,17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]-bencil}amino)benzamida	616, 1,38 min.
50		(11β,17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-{4-[[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]-metil]fenil}estra-4,9-dien-3-ona	643, 0,87 min.
51		(11β,17β)-11-{4-[(4-[2-(dimetilamino)etil]-piperazin-1-il]metil]fenil}-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona	637, 0,85 min.

52		(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-11-[4-({metil-[2-(piridin-2-il)-etil]-amino}metil)-fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona	616, 1,04 min.
53		3-({4-[(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il)-bencil]amino}benzamida	616, 1,29 min.
54		4-({4-[(11 β ,17 β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il)-bencil]amino}-N-fenil-benzamida	692, 1,41 min.

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 MTV-LUC.

- 5 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 μ mol/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 μ mol/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 μ mol/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.

a) Actividad agonista:

Ninguno de los mencionados compuestos de ensayo muestra una actividad agonista.

b) Actividad antagonista:

- 20 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 IC ₅₀ [nM]	PR-B IC ₅₀ [nM]	Ej.	PR-A IC ₅₀ [nM]	PR-B IC ₅₀ [nM]	Ej.	PR-A IC ₅₀ [nM]	PR-B IC ₅₀ [nM]
1	7,5	8,2	26	4,65	n.d.	51	64,7	n.d.
2	3,5	2,8	27	3,52	n.d.	52	6,50	n.d.
3	0,11	0,15	28	5,05	n.d.	53	0,84	n.d.
4	1,4	2,1	29	1,19	n.d.	54	1,28	n.d.
5	1,2	0,99	30	2,35	n.d.			
6	0,33	0,3	31	4,52	n.d.			
7	0,1	0,1	32	0,78	n.d.			
8	0,1	0,3	33	5,57	n.d.			
9	1,3	0,98	34	5,55	n.d.			
10	0,88	0,12	35	0,68	n.d.			
11	0,095	0,095	36	33,7	n.d.			
12	0,17	0,1	37	2,33	n.d.			
13	0,092	0,1	38	0,66	n.d.			
14	0,1	0,094	39	1,77	n.d.			
15	53	60	40	0,49	n.d.			
16	2,7	2,8	41	11,2	n.d.			
17	0,56	0,57	42	0,52	n.d.			
18	0,51	n.d.	43	2,88	n.d.			
19	0,94	n.d.	44	3,06	n.d.			
20	1,64	n.d.	45	1,65	n.d.			
21	6,06	n.d.	46	37,4	n.d.			
22	2,52	n.d.	47	2,71	n.d.			
23	2,07	n.d.	48	1,28	n.d.			
24	51	n.d.	49	1,29	n.d.			
25	3,06	n.d.	50	1,20	n.d.			

n.d. significa: no determinado)

Ensayo abortivo en ratas hembras

- 5 El efecto antagonista de los compuestos conformes al invento se ensayó en ratas embarazadas (a razón de 6 ratas por grupo) en los días 5 hasta 7 después del coito (= post coitum) en condiciones habituales de cría y alimentación.

Después de un emparejamiento con éxito, los animales embarazados (había presencia de espermias en el frote vaginal en el día 1 del embarazo = d1 p.c.) se distribuyeron aleatoriamente y se dividieron en los grupos de tratamiento y testigo. Los animales recibieron entonces por vía subcutánea u oral en cada caso 0,15; 0,5; 1,5 o 5 mg/kg del compuesto de ensayo o 1,0 ml/kg de un vehículo.

- 10 (Benzoato de bencilo/aceite de ricino: 1+4 [v/v]) por día desde el día 5 hasta el día 7 (d5 - d7 p.c.).

La autopsia se llevó a cabo en el día 9 (d9 p.c.). Como magnitud característica del efecto antagonista del agente antagonista de receptores de progesterona se investigó el útero para determinar la presencia de sitios de nidación. En tal caso se valoró como un aborto la completa falta, pero también la presencia de sitios de nidación patológicos, hemorrágicos o anormales por otro motivo en el día 9 (d9 p.c.). Los resultados de los ensayos se representan en la

- 15 Tabla 3. El compuesto de ensayo muestra un pleno efecto en todas las dosificaciones.

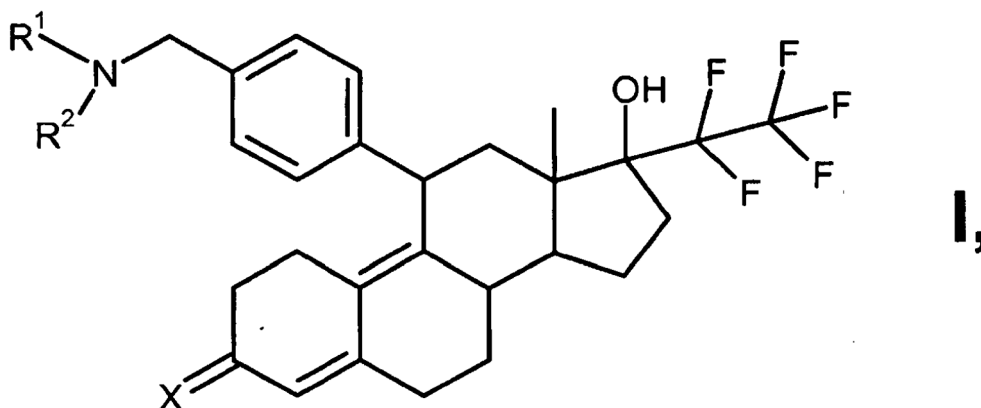
Tab.2: Resultados en la rata (terminación del embarazo temprano)

Compuesto de acuerdo con	Dosis diaria [mg/kg] p.o.	Abortos [%]
Vehículo		0
Ejemplo 11	0,5	100
(11 β ,17 β)-11-{4-[(4-Acetil-piperazin-1-il)metil]-fenil}-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona	1,5	100
	5,0	100
Ejemplo 12	0,5	100
(11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-(4-[[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]metil]-fenil)-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona	1,5	100
	5,0	100

p.o.: vía peroral

REIVINDICACIONES

1. Derivados 17-hidroxi-17-pentafluoroetil-estra-4,9(10)-dien-11-arílicos de la Fórmula química general I:



5 en la que
R¹ y R²

son iguales o diferentes y significan
hidrógeno,

un radical alquilo de C₁-C₁₀ eventualmente sustituido con dimetilamino,

10 un radical arilo de 6-10 miembros, que eventualmente está sustituido una vez, dos veces o múltiples veces
con un halógeno (-F, -Cl, -Br, -I), -OH, -O-alquilo, -C(O)OH, -C(O)O-alquilo, -C(O)NH₂, -C(O)NH-alquilo,
-C(O)N-dialquilo, -C(O)NH-arilo, -C(O)NH-heteroarilo, -NH₂, -NH(alquilo de C₁-C₁₀), -N(alquilo de C₁-C₁₀)₂,
en particular con -N(CH₃)₂, -NHC(O)-alquilo, -NO₂, -N₃, -CN, -alquilo de C₁-C₁₀, -perfluoro-alquilo de C₁-C₁₀,
-acilo de C₁-C₁₀, -aciloxi de C₁-C₁₀, -SO₂NH₂, -SO₂NH-alquilo o -SO₂N-dialquilo,

15 un radical heteroarilo de 5-10 miembros, que eventualmente está sustituido una vez, dos veces o múltiples
veces con los sustituyentes del radical arilo de 6-10 miembros que más arriba se han mencionado,
un radical arilalquilo de C₁-C₆, que eventualmente está sustituido junto al anillo de arilo una vez, dos veces o
múltiples veces con los sustituyentes del radical arilo de 6-10 miembros que más arriba se han mencionado,
o un radical heteroarilalquilo de C₁-C₆, que eventualmente está sustituido junto al anillo de heteroarilo una
vez, dos veces o múltiples veces con los sustituyentes del radical arilo de 6-10 miembros que más arriba se
han mencionado,

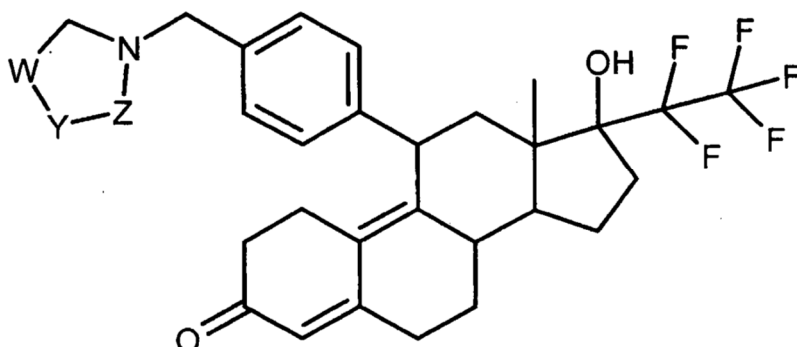
20 o sino
R¹ y R²

son en común una parte componente de un anillo de 3-10 miembros, que está sustituido eventualmente
25 junto al carbono con alquilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilo, arilalquilo,
heteroarilalquilo o aminoalquilo o respectivamente junto al nitrógeno con alquilo, alcanoílo, carboxilo,
alcóxicarbonilo, fenilo, fenilalquilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, sulfonilo, benzoílo, alquilsulfonilo,
arilsulfonilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, arilalquilo, heterociclilalquilo, heteroarilalquilo y
aminoalquilo, que eventualmente contiene átomos de nitrógeno, oxígeno o azufre que pueden estar
oxidados eventualmente para formar el sulfóxido o la sulfona, pudiendo estar condensado con el anillo de 3-
30 10 miembros eventualmente un radical aromático,

X representa un átomo de oxígeno o NOR³ o NNHSO₂R³,

R³ está seleccionado entre el conjunto que comprende hidrógeno, alquilo de C₁-C₁₀, arilo
y sus sales, solvatos o solvatos de las sales, inclusive todas las modificaciones cristalinas.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de la Fórmula general II:



II,

en la que

- 5 Z significa -CH₂-, -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-,
 W significa -CH₂-,
 Y significa -CHR⁴-, -NR⁵-, -O- o -SO₂- o
 W e Y son en común una parte componente de un anillo aromático adyacentemente condensado
 R⁴ y R⁵ significan hidrógeno, alquilo de C₁-C₄, -(CH₂)_m-fenilo, -(CH₂)_m-piridinilo, -(CH₂)_m-pirazinilo, -(CH₂)_m-NR⁷R⁸,
 -(CH₂)_m-C(O)-R⁶ con m = 0, 1, 2 ó 3 o -SO₂-alquilo de C₁-C₄,
 10 R⁶ significa -OH, alquilo de C₁-C₄, -O-alquilo de C₁-C₄, -fenilo o -NR⁷R⁸ y
 R⁷, R⁸ independientemente uno de otro, significan hidrógeno o alquilo de C₁-C₄ o en común son una parte
 componente de un anillo de 5 a 7 miembros
 y sus sales, solvatos o solvatos de sales, inclusive todas las modificaciones cristalinas,

15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2

en el que

- Z significa -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-,
 W significa -CH₂-,
 Y significa -CHR⁴-, -NR⁵-,
 20 R⁴ y R⁵ significan -C(O)-R⁶ o -SO₂-alquilo de C₁-C₄ y
 R⁶ significa -OH, alquilo de C₁-C₄, -O-alquilo de C₁-C₄,
 y sus sales, solvatos o solvatos de sales, inclusive todas las modificaciones cristalinas.

25 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1

en el que

R¹ y R²

- son iguales o diferentes e independientemente unos de otros significan hidrógeno, alquilo de C₁-C₄,
 di-alquil de C₁-C₄-amino-alquilo de C₁-C₄, un radical fenilo o un radical alquil de C₁-C₄-fenilo sustituido
 eventualmente con un halógeno, alcoxi de C₁-C₄, -SO₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)O-alquilo de C₁-C₄, -NH-C(O)-
 30 alquilo de C₁-C₄ o -C(O)-NH-fenilo o un radical piridilo o alquil de C₁-C₄-piridilo sustituido eventualmente con
 un halógeno, alcoxi de C₁-C₄, -SO₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)O-alquilo de C₁-C₄, -NH-C(O)-alquilo de C₁-C₄ o
 -C(O)-NH-fenilo,
 y sus sales, solvatos o solvatos de sales, inclusive todas las modificaciones cristalinas.

35 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4

en el que

R¹ significa hidrógeno o alquilo de C₁-C₄ y

R² significan hidrógeno,

dimetilamino-C₁-C₄-alquilo de C₁-C₄,

- 40 un radical fenilo eventualmente sustituido con un halógeno, alcoxi, -SO₂NH₂, -C(O)NH₂,
 -C(O)O-alquilo de C₁-C₄, -NH-C(O)-alquilo de C₁-C₄ o -C(O)-NH-fenilo,
 alquil de C₁-C₄-fenilo,
 piridilo o
 alquil de C₁-C₄-piridilo,

45 y sus sales, solvatos o solvatos de sales, inclusive todas las modificaciones cristalinas.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en el que R¹ significa hidrógeno, metilo o etilo,
 así como sus sales, solvatos o solvatos de sales, inclusive todas las modificaciones cristalinas.

50 7. Unos compuestos de acuerdo con la reivindicación 4 en los que R² significa -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂,
 un radical -(CH₂)_n-fenilo eventualmente sustituido en el anillo de fenilo con Cl-, -OCH₃, -SO₂NH₂, -C(O)NH₂,

-CO₂CH₃, -NH-C(O)CH₃ o -C(O)-NH-fenilo o un radical -(CH₂)_n-piridilo con n = 0, 1 ó 2, así como sus sales, solvatos o solvatos de sales, inclusive todas las modificaciones cristalinas.

8. Unos compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones 4, 6 ó 7 en los que

- 5 R¹ significa hidrógeno, metilo o etilo, y
 R² significa -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)₂, un radical -(CH₂)_n-fenilo eventualmente sustituido en el anillo de fenilo con Cl-, -OCH₃, -SO₂NH₂, -C(O)NH₂, -C(O)OCH₃, -NH-C(O)CH₃ o -C(O)-NH-fenilo o un radical -(CH₂)_n-piridilo con n = 0, 1 ó 2
 y sus sales, solvatos o solvatos de sales, inclusive todas las modificaciones cristalinas.

- 10 9. Los compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, a saber
 (11β, 17β)-11-{4-[(Dimetilamino)metil]fenil}-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-17-Hidroxi-11-{4-[(4-metil-piperazin-1-il)metil]fenil}-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 4-{4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}piperazina-1-carboxilato de terc.-butilo
 15 (11β, 17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-[4-(piperidin-1-ilmetil)fenil]estra-4,9-dien-3-ona
 1-{4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}piperidina-4-carboxilato de metilo
 4-{4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc.-butilo
 (11β, 17β)-17-Hidroxi-11-[4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 20 (11β, 17β)-11-{4-[(1,1-Dióxidotiomorfolin-4-il)metil]fenil}-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-(4-[[2-fenil-etil]amino]metil)fenil)estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-[4-(piperazin-1-ilmetil)fenil]estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-11-{4-[(4-Acetil-piperazin-1-il)metil]fenil}-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-17-Hidroxi-11-(4-[[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]metil]fenil)-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 25 (11β, 17β)-11-{4-[(4-Benzoil-piperazin-1-il)metil]fenil}-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-11-(4-[[4-(2,2-Dimetil-propanoil)piperazin-1-il]metil]fenil)-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 Ácido 1-{4-[(11β, 17β)-17-hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}piperidina-4-carboxílico
 (11β, 17β)-11-[4-(1,4-Diazepan-1-ilmetil)fenil]-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-11-{4-[(4-Acetil-1,4-diazepan-1-il)metil]fenil}-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 30 4-({4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}amino)bencenosulfonamida
 (11β, 17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-[4-[(piridin-3-ilamino)metil]fenil]estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-11-[4-(Anilino)metil]fenil]-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-17-Hidroxi-11-(4-[[2-metoxi-fenil]amino]metil]fenil)-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-17-Hidroxi-11-(4-[[3-metoxi-fenil]amino]metil]fenil)-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 35 (11β, 17β)-11-(4-[[4-Clorofenil]amino]metil]fenil)-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-11-{4-[(Diethylamino)metil]fenil}-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-[4-[(4-fenil-piperazin-1-il)metil]fenil]estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-17-Hidroxi-11-(4-[[metil(piridin-4-ilmetil)amino]metil]fenil)-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-11-[4-[[2-(Dimetilamino)etil](metil)amino]metil]fenil]-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 40 2-({4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}amino)benzoato de metilo
 4-({4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}amino)benzoato de metilo
 (11β, 17β)-11-[4-(3,4-Dihidro-isoquinolin-2(1H)-ilmetil)fenil]-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-11-{4-[(4-Bencil-piperazin-1-il)metil]fenil}-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 4-({4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}amino)benzamida
 45 (11β, 17β)-17-Hidroxi-11-(4-[[metil(2-fenil-etil)amino]metil]fenil)-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-(4-[[4-(2-fenil-etil)piperazin-1-il]metil]fenil)estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-[4-[[4-(pirazin-2-il)piperazin-1-il]metil]fenil]estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-[4-[[4-(2-pirrolidin-1-il)etil]piperazin-1-il]metil]fenil]estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-[4-[[4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il]metil]fenil]estra-4,9-dien-3-ona
 50 N-[4-({4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}amino)fenil]acetamida
 3-({4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}amino)benzoato de metilo
 3-({4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}amino)bencenosulfonamida
 (11β, 17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-[4-[(4-fenil-piperidin-1-il)metil]fenil]estra-4,9-dien-3-ona
 4-{{4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}-N,N-dimetil-piperazina-1-carboxamida
 55 (11β, 17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-(4-[[4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-il]metil]fenil)estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-(4-[[4-(piridin-3-ilmetil)piperazin-1-il]metil]fenil)estra-4,9-dien-3-ona
 2-{{4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}piperazin-1-il)-N-metil-acetamida
 (11β, 17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-[4-(pirrolidin-1-ilmetil)fenil]estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-(4-[[piridin-4-ilmetil]amino]metil]fenil)estra-4,9-dien-3-ona
 60 (11β, 17β)-17-Hidroxi-11-(4-[[metil(fenil)amino]metil]fenil)-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 2-{{4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}amino)benzamida
 (11β, 17β)-17-Hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-(4-[[4-(piridin-4-il)piperazin-1-il]metil]fenil)estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-11-[4-{{4-[[2-(Dimetilamino)etil]piperazin-1-il]metil]fenil]-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 (11β, 17β)-17-Hidroxi-11-[4-((metil[2-(piridin-2-il)etil]amino)metil]fenil)-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona
 65 3-{{4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}amino)benzamida
 4-{{4-[(11β, 17β)-17-Hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bencil}amino)-N-fenil-benzamida

10. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes para el tratamiento y la profilaxia de enfermedades.
- 5 11. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 9, para el tratamiento y la profilaxia de los fibroides uterinos, de la endometriosis, de las hemorragias graves de la menstruación, 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.
12. Utilización de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 9, para la producción de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la profilaxia de enfermedades.
- 10 13. Utilización de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 9, para la producción de un medicamento destinado al tratamiento y/o a la profilaxia de los fibroides uterinos, de la endometriosis, de los trastornos graves de la menstruación, 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.
- 15 14. Medicamento que contiene un compuesto como se ha definido en una de las reivindicaciones 1 - 9, en combinación con otra sustancia activa.
15. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 14 en combinación con una sustancia auxiliar inerte, no tóxica, apropiada farmacéuticamente.
- 20 16. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 15 para el tratamiento y/o la profilaxia de los fibroides uterinos, de la endometriosis, de las hemorragias graves de la menstruación, 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.