

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 336**

51 Int. Cl.:

**C07J 31/00** (2006.01)  
**A61K 31/58** (2006.01)  
**C07J 33/00** (2006.01)  
**C07J 71/00** (2006.01)  
**C07J 3/00** (2006.01)  
**A61P 5/44** (2006.01)  
**C07J 43/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2001 E 10010647 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2348030**

54 Título: **19-norpregnadienodiona 17- $\alpha$ -sustituída, 11- $\beta$ -sustituída-4-arilo y 21-sustituída como agentes antiprogestacionales**

30 Prioridad:

**17.03.2000 US 526855**

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

**22.09.2015**

73 Titular/es:

**THE GOVERNMENT OF THE UNITED STATES OF AMERICA AS REPRESENTED BY THE SECRETARY OF THE DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (100.0%)  
National Institutes of Health Office of Technology Transfer 6011 Executive Boulevard Suite 325  
Rockville, MD 20852-3804, US**

72 Inventor/es:

**KIM, HYUN K.;  
BLYE, RICHARD P.;  
RAO, PEMMARAJU N.;  
CESSAS, JAMES W. y  
ACOSTA, CARMIE K.**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

**ES 2 546 336 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**

19 - norpregnadienodiona 17- $\alpha$ -sustituida-11- $\beta$ -sustituida-4-arilo y 21-sustituida como agentes antiprogestacionales

5

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere generalmente al campo de los esteroides y, en particular, a nuevos análogos de 19-norpregnadienodiona 17- $\alpha$ -sustituida, 11- $\beta$ -sustituida-4-arilo y 21-sustituida que poseen actividad antiprogestacional con actividad antigluocorticoide mínima.

10

**Antecedentes de la invención**

Ha habido numerosos intentos durante las últimas décadas para preparar esteroides con actividad antihormonal. Estos fueron razonablemente exitosos en los casos en los que estaban implicados antiestrógenos y antiandrógenos. Sin embargo, el descubrimiento de esteroides antiprogestacionales y antigluocorticoides ha demostrado ser una tarea formidable para el químico de esteroides. Generalmente se ha reconocido durante algunos años, sin embargo, que los esteroides antiprogestacionales podrían aplicabilidad en el control de la población, mientras que los antigluocorticoides serían extremadamente valiosos en el tratamiento de, por ejemplo, el síndrome de Cushing y otras afecciones caracterizadas por la producción endógena excesiva de cortisona. En la última década, en gran medida gracias a los esfuerzos de Teutsch, *et al.* del grupo de Roussel-Uclaf en Francia, se ha sintetizado una serie de derivados de 19-nortestosterona con una fuerte afinidad por los receptores de progesterona y glucocorticoides y con una actividad antiprogestacional y antigluocorticoide *in vivo*. Este importante descubrimiento reveló la existencia de un bolsillo en los receptores de progesterona/gluocorticoides que es capaz de acomodar un 11 $\beta$ -sustituyente grande en derivados seleccionados de 19-nortestosterona. Mediante la selección adecuada de dicho sustituyente se obtuvieron esteroides con propiedades antihormonales.

15

20

25

Los estudios pioneros de Teutsch, *et al.* en la síntesis de esteroides antiprogestacionales y antigluocorticoides se resume en un artículo de revisión reciente (G. Teutsch en Adrenal Steroid Antagonism. Ed. M. K. Agarwal, Water de Gruyter and Co., Berlín, 1984. págs. 43-75) que describe el trabajo que condujo al descubrimiento de RU-38.486, el primer esteroide de este tipo seleccionado para desarrollo clínico. Se descubrió que RU-38.486 de mifepristona era un agente antiprogestacional/contragestativo eficaz cuando se administró durante las etapas tempranas del embarazo (IPPF Medical Bulletin 20; N° 5, 1986). Además de estas propiedades antiprogestacionales, la mifepristona tiene una actividad antigluocorticoide muy significativa y se usó satisfactoriamente por Nieman, *et al.*, J. Clin. Endocrinology Metab., 61:536, (1985)) en el tratamiento del síndrome de Cushing. En común con la gran mayoría de análogos de hormonas esteroideas, la mifepristona muestra además una serie de propiedades biológicas. Por lo tanto, por ejemplo, muestra propiedades inhibitoras del crecimiento hacia células de cáncer de mama humanas T47Dco insensibles a estrógenos (Horwitz, Endocrinology, 116:2236, 1985). Las pruebas experimentales sugieren que los productos metabólicos derivados de la mifepristona contribuyen a sus propiedades antiprogestacionales y antigluocorticoides (Heikinheimo, *et al.*, J. Steroid Biochem., 26:279 (1987)). El documento WO-A-99/45022 divulga 11  $\beta$ -fenil-pregna-4,9-dieno-3,20-dionas antiprogestacionales con un sustituyente piperidina en el grupo fenilo.

30

35

40

De manera ideal, con fines contraceptivos, sería ventajoso tener compuestos que posean actividad antiprogestacional sin (o con mínima) actividad antigluocorticoide. Aunque ha habido una serie de intentos para modificar la estructura de mifeprestona para obtener la separación de la actividad antiprogestacional de la actividad antigluocorticoide, este objetivo no se ha logrado aún del todo. Como tales, sigue habiendo una necesidad en la técnica para el desarrollo de nuevos esteroides que posean actividad antiprogestacional con una actividad antigluocorticoide mínima.

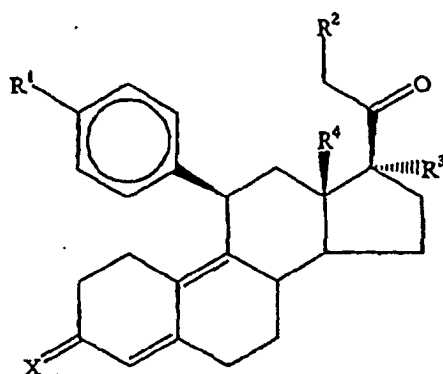
45

50

**Descripción de la invención**

La presente invención proporciona nuevos esteroides que poseen una potente actividad antiprogestacional con mínima actividad antiglu cocorticoide. Más particularmente, la presente invención proporciona compuestos que tienen la fórmula general :

55



I

en la que: R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup> y X son tal como se describen en las reivindicaciones.

- 5 Tal como se ha explicado anteriormente, los compuestos de la presente invención poseen una potente actividad antiprogestacional con una mínima actividad antigluco corticoide y, por lo tanto, son adecuados para su uso a largo plazo en el tratamiento de endocrinopatías u otras afecciones en tejidos sensibles a esteroides. Las afecciones específicas para su tratamiento incluyen, pero sin limitación, endometriosis (Kettel, L.M., et al., Fertil Steril, 56:402-407; Murphy, A.A., et al., Fertil Steril, 6:3761-766; Grow, D.R., et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 81:1933-1939)
- 10 leiomioma uterino (Murphy, A.A., et al., anteriormente citado; Murphy, A.A., et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 76:513-517), fibrosis uterina (Brogden, R.N., et al., Drugs, 45:384:409), meningioma (Brogden, R.N., et al., anteriormente citado; Poisson, M., et al., J. Neurooncol., 1:179-189; Carroll, R.S., et al., Cancer Res., 53:1312-1316; Mahajan, D.K. y London, S.N., Fertil Steril, 68:967-976 (1997)), y cáncer de mama metastásico (Brogden, R.N., et al., Id.; Rochefort, H., Trends in Pharmacol. Sci., 8:126-128; Horwitz, K.B., Endocr. Rev., 13:146-163 (1992) Mahajan, D.K. y London., S.N., Id.). Otros usos incluyen, pero sin limitación, contracepción (Wood, A.J.J., N. engl. J. Med., 329:404-412 (1993); Ulmann, A., et al., Sci. Amer., 262:42-48 (1990)), contracepción postcoital de emergencia (Reel, J.R., et al., Contraception, 58:129-136 (1998)) e inducción de la maduración del cuello de útero.

20 Como tal, además de proporcionar compuestos de Fórmula I, la presente invención proporciona métodos en los que los compuestos de Fórmula I se usan ventajosamente, entre otras cosas, para antagonizar a la progesterona endógena; para inducir la menstruación; para tratar la endometriosis; para tratar la dismenorrea; para tratar tumores dependientes de hormonas endocrinas (por ejemplo, cáncer de mama, leiomiomas uterinos, etc.); para tratar meningiomas; para tratar fibroides uterinos; para inhibir la proliferación endometrial uterina; para inducir la maduración del cuello del útero; para inducir el parto, y para contracepción.

25 Otras características, objetos y ventajas de la invención y sus realizaciones preferidas se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

### Breve descripción de los dibujos

30 Las figuras 1 a 11 ilustran los esquemas sintéticos usados para preparar los compuestos de Fórmula I.

### Descripción detallada de la invención y realizaciones preferidas

35 En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos como se han definido previamente.

Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse de varias formas usando modernas técnicas de síntesis de química orgánica. Típicamente, los compuestos de la presente invención se preparan usando los esquemas sintéticos indicados en las figuras 4 y 6-9. En general, hay cinco etapas estratégicas que son útiles en la síntesis de los agentes antiprogestacionales de la presente invención. Son: (1) Sustitución de C21; (2) construcción de la cadena lateral de 17 $\alpha$ -hidroxi-20-cetona pregnano con la configuración natural a través de la reacción SNAP; (3) modificación del resto 17 $\alpha$ -hidroxi; (4) síntesis regioespecífica del epóxido y adición de grignard del 1,4-conjugado de una diversidad de compuestos arilo 4-sustituídos; y (5) descetalización en C3 y 20 y deshidratación concomitante en C5. Cada una de estas cinco etapas estratégicas se describe con más detalle a continuación en el presente documento. Además, en la Sección de Ejemplos se expone una descripción más detallada de los protocolos sintéticos usados para preparar los compuestos de la presente invención. Será evidente para los expertos en la técnica que las etapas particulares usadas, o combinación de etapas, variarán dependiendo del compuesto que se sintetice. Las figuras 1-3, 5, 10, 11 y las partes correspondientes de la descripción a continuación, desvelan la síntesis de compuestos relacionados con los de la invención que ilustran técnicas sintéticas útiles en la síntesis de

50 los compuestos de la invención.

#### 1. Sustitución en 21

En realizaciones particulares, varios grupos funcionales diferentes, tales como F, Cl, Br, Me, hidroxilo, alcoxi (por ejemplo, metoxi, etoxi, etc.), aciloxi (es decir, formiloxi, acetoxi, propioniloxi, etc.), cipioniloxi, metoxiacetoxi y aciltio, se han introducido en C-21 del compuesto inicial 17 $\alpha$ -acetoxi-11 $\beta$ -(4-*N,N*-dimetilaminofenil)-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (CDB-2914 o C-21H o **69B**) usando los esquemas sintéticos expuestos en las **figuras 1, 2 y 3**. Por ejemplo, se usó un Proceso de Anelación Nucleófila de Silicio (SNAP) sobre la 17 $\beta$ -cianhidrina (**5**) para preparar todos los compuestos 21-halogenados con la excepción del compuesto 21-fluoro. Este compuesto, sin embargo, se obtuvo fácilmente haciendo reaccionar el 21-mesilato con KF en acetonitrilo en presencia de un éter de corona. Además, el compuesto 17 $\alpha$ -acetoxi-21-ol (**41**) se obtuvo selectivamente a partir del derivado de etoxietilidendióxido (**18**) por medio de hidrólisis tamponada, mientras que el derivado de 17 $\alpha$ -ol-21-acetato (**8**) se preparó haciendo reaccionar el compuesto 21-halo con KOAc. Es interesante apuntar que tanto el 21-acetato como el 17 $\alpha$ -acetato produjeron el 17 $\alpha$ ,21-diol (**9**) por una metanólisis catalizada con base. Después, este 17 $\alpha$ ,21-diol se convirtió fácilmente en el 17 $\alpha$ ,21-diacetato (**15**) por un procedimiento de anhídrido mixto. Con respecto a la síntesis del 17 $\alpha$ -acetoxi-21-cipionato (**40**), el grupo hidroxilo de C-21 del 17 $\alpha$ ,21-diol (**9**) se convirtió primero en el cipionato correspondiente (**39**) y después se acetiló el grupo 17 $\alpha$ -OH. El 17 $\alpha$ -acetoxi-21-tioacetato (**17**) se obtuvo por reacción del compuesto 21-yodo generado *in situ* a partir del compuesto de bromo correspondiente (**7B**), con tioacetato potásico seguido de acetilación del 17 $\alpha$ -alcohol como se muestra en el esquema sintético indicado en la **figura 1**.

Además, el análogo de 21-metilo (**28**) se preparó siguiendo la ruta sintética indicada en la **figura 2**. Las reacciones clave en este esquema son (1) la conversión de la 17 $\alpha$ -cianhidrina en el 17 $\alpha$ -trimetilsililoxi, 17 $\alpha$ -aldehído, y (2) la creación del esqueleto de 21-metilprogesterona (**21**  $\rightarrow$  **22**).

Además, el análogo de 21-metoxi (**38**) se obtuvo siguiendo el esquema sintético indicado en la **figura 3**. La etapa clave de este esquema es la reacción del 17 $\alpha$ ,21-diol protegido en C-3 y C-20 con sal tetrafluoroborato de trimetiloxonio de Meerwein en presencia de la base menos nucleófila, estéricamente más impedida, 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno, como esponja de protones para metilar selectivamente el grupo 21-hidroxilo menos impedido. La posterior epoxidación del compuesto 21-metoxi bruto (**34**) produjo una mezcla 2:1 de epóxidos  $\alpha$  y  $\beta$  como se demostró mediante análisis por <sup>1</sup>H RMN. El epóxido en bruto (**35**) se sometió directamente a la adición de Grignard conjugada catalizada con cobre (I) y, asumiendo que un 66% del epóxido en bruto era el epóxido deseado, la hidrólisis y la acetilación dieron el compuesto 21-metoxi (**38**) con una pureza del 98%. Siguiendo procedimientos similares, se obtuvo el compuesto 21-etoxi (**46**) usando la sal tetrafluoroborato de trietiloxonio. El tratamiento del 21-acetato (**15**) y el compuesto 21-metoxi (**38**) con hidroxilamina HCl seguido de ajuste del valor del pH a pH 7 proporcionó las 3-oximas deseadas, **47** y **48**, respectivamente, en forma de una mezcla de isómeros *syn* y *anti*. En estas condiciones, la cetona C-20 estéricamente impedida estaba intacta, tal como se demostró mediante espectroscopía de IR.

Además, usando métodos similares a los que se han descrito anteriormente, se sintetizaron fácilmente grupos funcionales adicionales, tales como propioniloxi-(**126a**), 2-metoxiacetoxi-(**126b**), metilcarbonato-(**126c**), 2-(*N,N*-dimetilamino)acetoxi-(**133**) y tiocianato-(**138**) (véanse, por ejemplo, las **figuras 10 y 11**). Su metodología sintética es sencilla. Todos estos compuestos se obtuvieron a partir de la 17 $\alpha$ ,21-dihidroxi-11 $\beta$ -[4-(*N,N*-dimetilamino)fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona preparada previamente (**9** en la **figura 1** o **124** en la **figura 11**). El análogo de C21-(1-etenil)oxi (**129**) se obtuvo a partir de C17 $\alpha$ -acetoxi-21-ol (**128**) por reacción con etil vinil éter en presencia de trifluoroacetato de mercurio (II). El compuesto **128**, a su vez, se obtuvo a partir de la hidrólisis del orto éster 17 $\alpha$ ,21-cíclico (**18** en la **figura 1** o **127** en la **figura 11**). La reacción del C17 $\alpha$ ,21-diol (**9** en la **figura 1** o **124** en la **figura 11**) con cloroformiato de metilo en piridina dio el carbonato de metilo en C21 (**125c**). La posterior acetilación en C17 condujo al compuesto diana **126c** (véase la **figura 11**). El tratamiento del C17 $\alpha$ ,21-diol (**9** o **124**) con cloruro de metoxiacetilo seguido de acetilación, proporcionó **126b** (véase la **figura 11**). La síntesis del análogo de 21-tiocianato (**138**), que se ilustra en la **figura 11**, implicó la preparación del 21-mesilato (**136**) seguido de tiocianación en C21 (**137**) usando el procedimiento modificado de Abramson, H.N., y col. (J. Pharm. Sci. 65: 765-768 (1976)). La posterior acetilación en C17 condujo al compuesto diana (**138**). El análogo de 21-(*N,N*-dimetilamino)acetoxi (**133**) se obtuvo preparando el 21-cloroacetato (**130**), acetilación del 17 $\alpha$ -OH (**131**) y conversión de este último en el 21-yodoacetato (**132**) seguido de la reacción de **132** con dimetilamina (véase la **figura 10**). Esta orden de secuencia no dio como resultado la hidrólisis del grupo 21-éster. Se advierte que no es satisfactorio intentar la preparación del 21-yodoacetato (**132**) directamente a partir del diol (**124**).

El 17 $\alpha$ ,21-diformiato (**139**), que se ilustra en la **figura 10**, se sintetizó por formilación catalizada con ácido perclórico del 17 $\alpha$ ,21-diol (**124**) siguiendo el procedimiento de Oliveto, E.P., y col. (J. Am. Chem. Soc., 77: 3564-3567 (1955)). El análisis por RMN de este material indicó una mezcla 55:45 del 17 $\alpha$ ,21-diformiato (**139**) resonando a 8,029 (s, C17-OCHO) y 8,165 ppm (s, C21-OCHO), respectivamente y el 21-monoformiato (**140**) a 8,172 ppm (s, C21-OCHO). Por lo tanto, la separación cromatográfica fue esencial para obtener el 17 $\alpha$ ,21-diformiato puro (**139**).

La síntesis de los derivados de 17 $\alpha$ ,21-dimetoxi (**113a**, **113b**, **133c** y **133d**) se consiguió por oxidación en C-21 para producir el derivado de 21-hidroxilo (**107**) del compuesto 17 $\alpha$ -metoxi (**94**) siguiendo una modificación del procedimiento indicado por Moriarty, R.M. y col., J. Chem. Soc. Chem. Commun., 641-642 (1981), y Velerio, y col., Steroids, 60: 268-271 (1995). La posterior O-metilación proporcionó el intermedio clave 17 $\alpha$ ,21-dimetoxi (**108**).

(véase la **figura 8**). La reducción de la 20-cetona (**108**) para dar el 20 $\xi$ -ol (**109**) seguido de epoxidación en C5 y C10, adición de Grignard conjugada catalizada con cobre (I) al 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epóxido (**110**), oxidación selectiva del alcohol secundario, 20 $\xi$ -ol (**111**) usando IBX para dar la 20-cetona (**112**), hidrólisis y acetilación, condujo a los derivados 17 $\alpha$ ,21-dimetoxi diana (**113**).

5

## 2. Proceso de Anelación Nucleófila con Silicio (SNAP)

Como se ha descrito en el presente documento, la sililación de cetal de  $\beta$ -cianhidrina con cloruro de halometildimetilsililo proporcionó el cloro o bromometildimetilsilil éter. La reacción SNAP reductora proporcionó la cadena lateral de 17 $\alpha$ -hidroxi-20-cetopregnano con la configuración natural en C17 (Livingston, D.A., y col., J. Am. Chem. Soc., 112: 6449-6450 (1990); Livingston, D.A., Adv. Med. Chem., 1: 137-174 (1992); Patente de Estados Unidos N° 4.092.693, que se expidió a Livingston, D.A., y col. (1 de mayo de 1990); Patente de Estados Unidos N° 4.977.255, que se expidió a Livingston, D.A., et al. (11 de diciembre de 1990). Como alternativa, la formación del halometildimetilsilil éter, seguido de tratamiento con diisopropilamida de litio, proporcionó los 17 $\alpha$ -hidroxi-20-cetopregnanos 21-sustituídos

10

15

## 3. Sustitución en 17 $\alpha$

Todos los 17 $\alpha$ -ésteres ilustrados en las **figuras 4-11** se prepararon a partir de sus precursores de 17 $\alpha$ -hidroxi. Con la excepción del 17 $\alpha$ -formiato (**69A**) y el 17 $\alpha$ ,21-diformiato (**139**), todos los 17 $\alpha$ -ésteres también se obtuvieron por un procedimiento de anhídrido mixto (Carruthers, N.I. y col., J. Org. Chem., 57: 961-965 (1992)).

20

El 17 $\alpha$ -metoxi esteroide (**93**) está disponible en grandes cantidades a partir de la 17 $\alpha$ -hidroxidienodiona (**92**) que conduce a una nueva serie de agentes antiprogesteronales, tales como los compuestos **97** y **113**. La metilación del grupo 17 $\alpha$ -hidroxi se realizó de la manera más eficaz usando yoduro de metilo y óxido de plata con acetonitrilo como codisolvente como se describe en el procedimiento general de Finch, y col. (J. Org. Chem., 40: 206-215 (1975)). Se han presentado otras síntesis de 17 $\alpha$ -metoxi esteroides en la bibliografía (véase, por ejemplo, Numazawa, M. y Nagaoka, M., J. Chem. Soc. Commun., 127-128 (1983); Numazawa, M. y Nagaoka, M., J. Org. Chem., 50: 81-84 (1985); Glazier, E.R., J. Org. Chem., 27: 4397-4393 (1962)).

25

30

El compuesto de 17 $\alpha$ -metoximetilo (**91**) se obtuvo con un rendimiento global del 0,7 % mediante la secuencia de 14 etapas ilustrada en la **figura 5** partiendo de éster metílico de estrona (**77**). No se realizó ningún intento de optimización del rendimiento. La estrategia general implicaba: (1) Construcción de la cadena lateral de 20-cetopregnano; (2) formación del acetato de 17,20-enol y posterior alquilación con bomometil metil éter; (3) elaboración del 3-cetal-5(10),9(11)-dieno; (4) epoxidación; (5) adición conjugada de Grignard; y (6) hidrólisis.

35

## 4. 11 $\beta$ -Ariol-4-sustitución

La introducción de una diversidad de grupos fenilo 4-sustituídos en C11 $\beta$  en 19-norprogesterona requiere el 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epóxido. Se sabe que la epoxidación de **2**, **23**, **34**, **42**, **50**, **88**, **94**, **99**, **109** y **119** es problemática (véase, Wiechert, R. y Neef, G., J. Steroid Biochem., 27: 851-858 (1987)). El procedimiento desarrollado por Teutsch, G., y col. (Adrenal Steroid Antagonism (Agarwal, M.K., ed.), 43-75, Walter de Gruyter & Co., Berlín, N.Y. (1984)), es decir, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y hexacloro o fluoroacetona, resultó ser regioselectivo, pero no altamente estereoselectivo. Se formó una mezcla de 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epóxido y el isómero 5 $\beta$ ,10 $\beta$  correspondiente en una proporción de aproximadamente 3:1. Sin embargo, la reducción de la C20-cetona (**108**) para dar el C20-ol (**109**) antes de la epoxidación dio como resultado una proporción 9:1 del 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epóxido deseado.

40

45

El tratamiento de los 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epóxidos con 3-5 equivalentes de reactivos de Grignard preparados a partir de diversos bromuros de arilo 4-sustituídos (véase, Yur'ev, Y.K., y col., Izvest. Akad. Nauk. S.S.S.R., Otdel Khim Nauk, 166-171 (CA 45: 10236f, (1951)); Wolfe, J.P. y Buchwald, S.L., J. Org. Chem., 62: 6066-6068 (1997); Veradro, G., y col., Synthesis, 447-450 (1991); Jones, D.H., J. Chem. Soc. (C), 132-137 (1971); Detty y col., J. Am. Chem. Soc., 105: 875-882 (1983), y Rao, P.N. y col., Steroids, 63: 523-550 (1998)) en presencia de cloruro de cobre (I) como catalizador proporcionó los fenil esteroides 11 $\beta$ -4-sustituídos deseados. Debe apreciarse que el 4-bromotioanisol se adquirió en la Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin). Se proporcionaron pruebas de la 11 $\beta$ -orientación del sustituyente fenilo 4-sustituído por el desplazamiento forzado del grupo metilo C18 ( $\delta$  = 0,273 - 0,484 ppm en CDCl<sub>3</sub>), que está de acuerdo con las observaciones de Teutsch (véase, Teutsch, G. y Belanger, A., Tetrahedron Lett., 2051-2054 (1979)).

50

55

La presencia de una 20-cetona no protegida dio como resultado bajos rendimientos o mezclas de productos de Grignard indeseables. Esto se solucionó por reducción de la 20-cetona (el análisis de este material por RMN indicó un único isómero; no se realizó ningún trabajo adicional para la identificación de este único isómero) antes de la epoxidación y posterior oxidación del 20-alcohol mediante el uso de ácido yodoxibenzoico (IBX) (Dess, D.B. y Martin, J.C., J. Org. Chem., 48: 4155-4156 (1983); Frigerio, M. y Santagostino, M., Tetrahedron Letters, 35: 8019-8022 (1994); y Frigerio, M. y col., J. Org. Chem., 60: 7272-7276) después de la adición de Grignard (véase la **figura 8**).

60

En el caso de las **figuras 5 y 6**, el grupo C3-cetona se protegió como un monoetilenocetal, y se descubrió que la C20-cetona estaba intacta cuando se siguió la reacción de Grignard durante el procedimiento multietapa. Para la síntesis de los derivados de 17 $\alpha$ ,21-diacetoxi (**figura 7**), la estrategia fue realizar la adición conjugada antes de la reacción SNAP usando el proceso multietapa descrito en el presente documento.

5

## 5. Descetalización

La descetalización con deshidratación concomitante en C-5 en medio ácido se llevó a cabo suavemente para proporcionar la 4,9-dieno-3,20-diona.

10

Bastante sorprendentemente, los compuestos de Fórmula I poseen una potente actividad antiprogestacional con una mínima actividad antiglucocorticoide. Como resultado de su actividad antiprogestacional, los compuestos de Fórmula I pueden usarse ventajosamente, *entre otras cosas*, para antagonizar a la progesterona endógena; para inducir la menstruación; para tratar la endometriosis; para tratar la dismenorrea; para tratar tumores dependientes de hormonas endocrinas; para tratar meningiomas; para tratar leiomiomas uterinos; para tratar fibroides uterinos; para inhibir la proliferación endometrial uterina; para inducir el parto; para inducir la maduración del cuello del útero; para terapia hormonal; y para contracepción.

15

Más particularmente, los compuestos que tienen actividad antiprogestacional se caracterizan por antagonizar los efectos de la progesterona. Como tales, los compuestos de la presente invención son particularmente valiosos en el control de las irregularidades hormonales en el ciclo menstrual, para controlar la endometriosis y la dismenorrea, y para inducir la menstruación. Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse como un método para proporcionar terapia hormonal bien solos o en combinación con sustancias estrogénicas en mujeres postmenopáusicas, o en mujeres cuya producción de hormonas ováricas está de otro modo comprometida.

20

25

Además, los compuestos de la presente invención pueden usarse para el control de la fertilidad durante la totalidad del ciclo reproductivo. Para la contracepción a largo plazo, los compuestos de la presente invención pueden administrarse bien de manera continua o periódica dependiendo de la dosis. Además, los compuestos de la presente invención son particularmente valiosos como contraceptivos postcoitales, para hacer que el útero sea hostil a la implantación, y como agentes contraceptivos de "una vez al mes".

30

Una utilidad importante adicional para los compuestos de la presente invención se encuentra en su capacidad para frenar el crecimiento de tumores dependientes de hormonas y/o tumores presentes en tejidos que responden a hormonas. Dichos tumores incluyen, pero sin limitación, tumores de riñón, mama, endometrio, ováricos y de próstata, *por ejemplo*, cánceres, que se caracterizan por poseer receptores de progesterona y puede esperarse que respondan a los compuestos de esta invención. Además, dichos tumores incluyen meningiomas. Otras utilidades de los compuestos de la presente invención incluyen el tratamiento de la enfermedad fibroquística de mama y útero.

35

Los compuestos de la presente invención adecuados para su uso en el método anterior pueden identificarse fácilmente usando ensayos de exploración *in vitro* e *in vivo* conocidos y usados por los expertos en la materia. Por ejemplo, puede explorarse fácilmente un compuesto dado respecto de sus actividades antiprogestacionales usando, por ejemplo, la prueba de anti-McGinty y/o la prueba de anti-Clauberg descrita en los ejemplos. Además, puede explorarse fácilmente un compuesto dado respecto de su capacidad para unirse a los receptores de progesterona y/o glucocorticoides o para inhibir la ovulación usando los ensayos descritos en los ejemplos. Además, puede explorarse un compuesto dado respecto de su capacidad para inhibir el crecimiento de células tumorales (por ejemplo, crecimiento de tumores malignos, *es decir*, cáncer) o para suprimir la tumorigenicidad de células malignas *in vitro* o *in vivo*. Por ejemplo, pueden exponerse líneas de células tumorales a diversas concentraciones de un compuesto de interés, y puede medirse la viabilidad de las células en puntos temporales determinados usando, por ejemplo, el ensayo alamar Blue® (disponible comercialmente a través de BioSource, International de Camarillo, California). Pueden emplearse otros ensayos conocidos y usados por los expertos en la materia para identificar compuestos útiles en dichos métodos.

40

45

50

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

55

La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material transportador para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo de la enfermedad tratada, de la especie de mamífero, y del modo particular de administración. Por ejemplo, una dosis unitaria del esteroide puede contener preferentemente entre 0,1 miligramos y 1 gramo del principio activo. Una dosis unitaria más preferida es de entre 0,001 y 0,5 gramos. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado; la edad, peso corporal, estado de salud general, el sexo y alimentación del individuo que se esté tratando; del momento y ruta de administración; la tasa de excreción; otros fármacos que se hayan administrado previamente; y la gravedad de la enfermedad concreta que se someta a terapia, tal como se entiende por los expertos en la materia.

60

65

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por una diversidad de métodos. Por lo tanto, aquellos productos de la invención que sean activos por la tura oral pueden administrarse en soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, incluyendo comprimidos sublinguales e intrabucales, cápsulas de gelatina blanda, incluyendo las soluciones usadas en cápsulas de gelatina blanda, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones, píldoras, pastillas para chupar, trociscos, comprimidos, jarabes o elixires y similares. Los productos de la invención activos mediante administración parenteral pueden administrarse mediante inyección de depósito, implantes, incluyendo Silastic™ e implantes biodegradables, e inyecciones intramusculares e intravenosas.

Pueden prepararse composiciones de acuerdo con cualquier método conocido en la materia para la fabricación de composiciones farmacéuticas y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes y agentes conservantes. Son aceptables los comprimidos que contienen el principio activo mezclado con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglutinantes, tales como almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico y talco. Los comprimidos pueden no estar recubiertos o, como alternativa, pueden recubrirse mediante métodos conocidos para retrasar la disgregación y adsorción en el tracto gastrointestinal y por lo tanto proporcionan una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede utilizarse un material de retraso temporal, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo o con una cera.

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

Las suspensiones acuosas de la invención contienen el material activo en premezcla con los excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato sódico, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como fosfátidos que se producen naturalmente (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilen oxacetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno y sorbitol), o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán). La suspensión acuosa puede contener también uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más agentes colorantes, uno o más agentes aromatizantes y uno o más agentes edulcorantes, tales como sacarosa, aspartamo o sacarina. Las formulaciones oftálmicas, como se sabe en la técnica, se ajustarán respecto de su osmolaridad.

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

Los polvos y gránulos dispersables de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua pueden formularse a partir de los principios activos en premezcla con un agente dispersante, de suspensión y/o humectante, y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ilustran por aquellos divulgados anteriormente. Los excipientes adicionales, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes, también pueden estar presentes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de estas. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural, tales como goma arábiga y goma de tragacanto, fosfátidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y aromatizantes.

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

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión que se

han mencionado anteriormente. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, tal como una solución de 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua y solución de Ringer, y solución isotónica de cloruro sódico. Además, pueden emplearse de manera convencional aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite blando no volátil, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, pueden usarse igualmente ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

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

También pueden administrarse por las rutas intranasal, intraocular, intravaginal, e intrarrectal incluyendo supositorios, insufflaciones, polvos y formulaciones en aerosol.

Los productos de la invención que se administran preferentemente por vía tópica pueden administrarse como varillas aplicadoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, pomadas, pastas, gelatinas, tinturas, polvos, y aerosoles.

La invención se describirá en más detalla por medio de ejemplos específicos. Los siguientes que se refieren a los compuestos 63, 97b, 104a, 105a, 106a, 113c, 122a, 123a, 141 y 142b son realizaciones de la presente invención. Todos los demás ejemplos se desvelan únicamente con fines ilustrativos o comparativos.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra la preparación y las propiedades de 17 $\alpha$ -Acetoxi-11 $\beta$ -[4-(N-piperidino)fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (71) (**Figura 4**).

#### **Etapa 1. 3,20-bis-Etilendioxo-17 $\alpha$ -hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno (50):**

Una mezcla de 17 $\alpha$ -hidroxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (**92**, 10 g, 31,8 mmol), etilenglicol (11,10 g, 178,7 mmol), ortoformiato de trietilo recién destilado (14 g, 94,1 mmol) y ácido toluenosulfónico monohidrato (0,3 g, 1,58 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. El análisis por TLC (acetona al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) en ese momento indicó una reacción completa. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> sólido (~1 g) y la mezcla se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~100 ml) y se vertió en H<sub>2</sub>O. La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x). Las fracciones orgánicas se lavaron con H<sub>2</sub>O (3 x), se filtraron a través de sulfato sódico, se combinaron y se concentraron al vacío para dar 12 g del producto en bruto **50** en forma de una espuma de color amarillo. La cristalización de este material en bruto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH que contenía una traza de piridina dio 9,8 g del dicetal puro **50** en forma de un sólido de color amarillo claro con un rendimiento del 77 %; p.f. 169 °C-171 °C. FTIR (KBr, reflectancia difusa)  $\nu_{max}$  3484 y 2912 cm<sup>-1</sup>. RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,792 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 1,378 (s, 3 H, C21-CH<sub>3</sub>), 3,816 y 4,047 (m, 4 H, C20-cetal), 3,983 (s, 4 H, C3-cetal) y 5,555 (m, 1H, C11-CH=), MS (EI) m/z (intensidad relativa): 402 (M<sup>+</sup>, 100,0), 366 (2,5), 340 (20,8) 270 (59,9) y 99 (50,1).

#### **Etapa 2. 3,20-bis-Etilendioxo-17 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxi-19-norpregna-9(11)-eno (51):**

Se añadió peróxido de hidrógeno (30 %, 3,3 ml, 32,31 mmol) a una solución de hexafluoroacetona trihidrato (3,34 g, 16,17 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (53 ml) enfriada a 0 °C. Se añadió Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> sólido (1,48 g, 10,43 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Se añadió una solución del 3,20-dicetal (**50**, 6,0 g, 14,9 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 ml), enfriada previamente a 0 °C durante un periodo de 10 min y la mezcla de reacción se agitó durante una noche a 5 °C. El análisis por TLC (acetona al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) en ese punto indicó la ausencia del material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~100 ml) y se lavó con una solución al 10 % de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (2 x) y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x). Las fracciones orgánicas se filtraron a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se combinaron y se concentraron al vacío para dar 7 g de **51** de una espuma de color blanco. La trituración de la mezcla epóxido ( $\alpha$  y  $\beta$ ) con éter proporcionó 3,05 g del 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epóxido puro **51** en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 48,9 %; p.f. =172 °C-1,73 °C. FTIR (KBr, reflectancia difusa)  $\nu_{max}$  3439, 2950, 1705, 1642 y 1593 cm<sup>-1</sup>. RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,789 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 1,365 (s, 3 H, C21-CH<sub>3</sub>), 3,810 - 4,094 (m, 8 H, C3- y C20-cetales) y 6,013 (m, 1H, C11-CH=). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 418 (M<sup>+</sup>, 0,5), 400 (1,4), 293 (0,9), 131 (2,5), 99 (4,3) y 87 (100,00).

#### **Etapa 3. 3,20-bis-Etilendioxo-5 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-11 $\beta$ -[4-(N-piperidino)fenil]-19-norpregn-9-eno (54):**

Se pesó magnesio (1,74 g, 71,7 mmol) en un matraz de fondo redondo de dos bocas de 250 ml equipado con un condensador de reflujo, una barra de agitación magnética y un tapón de caucho. Se añadió un cristal pequeño de



yodo y el sistema se lavó abundantemente con nitrógeno seco. El sistema más el contenido se secaron a la llama en una atmósfera de nitrógeno. El sistema se enfrió a temperatura ambiente y se añadió mediante una jeringa THF recién destilado (60 ml). Se añadió una pequeña cantidad (~0,1 ml) de dibromoetano seco y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Después de observar pruebas de la reacción (desaparición de I<sub>2</sub>, color, formación de burbujas sobre la superficie de magnesio.), se añadió mediante una jeringa una solución de N-(4-bromofenil)piperidina (Wolfe, J.P. y Buchwald, S.L., J. Org. Chem., 62: 6066-6068 (1997); y Veradro, G. y col., Synthesis, 447-450 (1991)) (17,21 g, 71,7 mmol) en THF seco (40 ml). Después, la mezcla se agitó en un baño de agua caliente durante 3,5 h, tiempo después del cual la mayor parte del metal de magnesio había reaccionado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cloruro de cobre (I) (710 mg, 7,17 mmol) en forma de un sólido, y después la mezcla se agitó en un baño de agua caliente durante 3,5 h, tiempo después del cual la mayor parte del magnesio metal había reaccionado. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió cloruro de cobre (I) (710 mg, 7,17 mmol) en forma de un sólido y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. El 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epóxido (**51**, 6,0 g, 14,3 mmol) en THF seco (40 ml) se añadió mediante una jeringa y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. En este momento, se extrajo una pequeña alícuota de la mezcla de reacción, se inactivó con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con una pequeña cantidad de EtOAc. Un análisis por TLC (acetona al 10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) de la capa orgánica indicó la ausencia del material de partida. A la mezcla de reacción se le añadió una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (~100 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h mientras que el aire se aspira a través de la mezcla de reacción (para oxidar el cobre) a través de una aguja de 6 pulgadas (15,24 cm) insertada a través del tapón de caucho aplicando un vacío parcial a la parte superior del condensador. El contenido del matraz se diluyó con H<sub>2</sub>O (~250 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x). Las fracciones orgánicas se lavaron con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (1 x), H<sub>2</sub>O (1 x) y salmuera (1 x) y después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. La fracción orgánica se filtró y se concentró al vacío para producir 26,8 g de un aceite. El material se puso en una columna ultrarrápida, se eluyó y se usó acetona al 10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> produciendo 5,25 g de **54** en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 63,87 %; p.f. = 211 °C-214 °C (tubo cerrado herméticamente). FTIR (KBr, reflectancia difusa)  $\nu_{\text{máx}}$  3508, 2933, 2790, 1609 1511, 1441, 1365 y 1234 cm<sup>-1</sup>. RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,45 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 1,38 (s, 3 H, C21-CH<sub>3</sub>), 3,05 - 3,2 (m, 4 H, -N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 3,8 - 4,05 (m, 8 H, 3- y 20-cetales), 4,1 (d, 1H, C11 $\alpha$ -CH) y 6,8 - 7,1 (dd, 4 H, aromático-CH). Anál. calc. para C<sub>35</sub>H<sub>45</sub>O<sub>6</sub>N: C, 72,51; H, 8,52; N, 2,41. Observado: C, 71,84; H, 8,60; N, 2,46, MS (EI) m/z (intensidad relativa): 579 (M<sup>+</sup>).

#### 30 **Etapa 4. 17 $\alpha$ -Hidroxi-11 $\beta$ -[4-(N-Piperidino)fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (**63**):**

Se burbujeó nitrógeno a través de una mezcla de EtOH (120 ml) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (8,5 %, 15 ml) durante 0,5 h para retirar el oxígeno. El aducto de Grignard (**54**, 4,0 g, 6,89 mmol) se añadió en forma de un sólido con agitación. La mezcla se puso en un baño de aceite calentado previamente a 95 °C durante 0,5 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se inactivó con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (pH = ~10). La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (250 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x). Las fracciones orgánicas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado (-1 x), H<sub>2</sub>O (1 x) y salmuera (1 x), se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron al vacío para dar 3,35 g de una espuma. Este material se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando acetona al 10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para producir 2,95 g de un producto en bruto (**63**) que se cristalizó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y éter para producir 2,45 g de un producto cristalino de color blanquecino (**63**) en dos extractos con un rendimiento del 61,4 %; p.f. = 219 °C-221 °C. FTIR. (KBr, reflectancia difusa)  $\nu_{\text{máx}}$  3433, 2942, 1708, 1654, 1605, 1512 y 1234 cm<sup>-1</sup>. RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,45 (s, 3 H, C18-Me), 2,25(s, 3 H, C21-Me), 3,05 - 3,2 (m, 4 H, -N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 4,35 (d, 1H, C11 $\alpha$ -CH), 5,75 (s, 1H, C4-CH=), 6,8 - 7,0 (dd, 4 H, aromático-CH). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 161 (100), 174 (11,43) y 473 (75,71, M<sup>+</sup>). Anál. calc. para C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>O<sub>3</sub>N: C, 78,61; H, 8,30; N, 2,96. Observado: C, 77,59; H, 8,29; N, 3,03.

#### 45 **Etapa 5. Preparación del compuesto diana 71:**

La dicetona (**63**, 1,7 g, 3,59 mmol) se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. En un matraz de fondo redondo separado, se añadieron anhídrido trifluoroacético (15,11 g, 71,78 mmol) y ácido acético (4,75 g, 71,78 mmol) a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml), se lavaron abundantemente con nitrógeno seco y se agitaron a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después, este anhídrido mixto se puso en un baño de hielo y se enfrió a 0 °C. Después, la solución de anhídrido mixto fría se añadió a la solución de esteroide y se trató con ácido p-toluenosulfónico (628 mg, 3,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 0 °C. La reacción se interrumpió con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (pH = ~10), se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x). Las capas orgánicas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 x) y salmuera (1 x), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para producir 3,38 g de material en bruto. Una columna ultrarrápida usando acetona al 10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> produjo 1,66 g de **71** en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 54,1 %. El producto en bruto **71** se recrystalizó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y Et<sub>2</sub>O. El material retuvo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se secó en una pistola de calor al vacío sobre benceno a reflujo durante 5 días para proporcionar 895 mg de **71** en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 48,4 %; p.f. =175 °C-183 °C (tubo cerrado herméticamente). FTIR (KBr, reflectancia difusa)  $\nu_{\text{máx}}$  2936, 1733, 1717, 1654, 1609, 1512, 1450, 1372, 1259 y 1235 cm<sup>-1</sup>. RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,340 (s, 3 H, C18-Me), 2,091 (s, 3 H, C17-OAc), 2,131 (s, 3 H, C21-CH<sub>3</sub>), 3,120 (m, 4H, -N-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 4,370 (m, 1H, C11 $\alpha$ -CH), 5,778 (s, 1H, C4-CH=) y 6,810 - 7,000 (m, 4 H, aromático-CH). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 161(100), 174(11,11) y 515 (M<sup>+</sup>, 59,72).

65 El análisis por HPLC de fase inversa sobre una columna Waters NovaPak C<sub>18</sub> eluida con MeOH:H<sub>2</sub>O en la relación

de 70:30 con TEA al 0,05 % a un caudal de 1 ml/min y a 260 nm indicó que era pura al 99,5 %. Anál. calc. para  $C_{31}H_{41}O_4N$ : 1/2 EtOH: C, 76,86; H, 8,01; N, 2,72. Observado: C, 76,64; H, 8,06; N, 2,69.

### Ejemplo 2

Este ejemplo ilustra la preparación y las propiedades de 17 $\alpha$ -Acetoxi-1 $\beta$ -[4-N-Piperidino]fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (97b) (Figura 6):

#### Etapa 1. 17 $\alpha$ -Hidroxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (92):

En una atmósfera de nitrógeno, el dicetal (50, 20,0 g, 49,7 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (333 ml) y H<sub>2</sub>O (333 ml) seguido de ácido trifluoroacético (1 l, 13,46 mmol). Después, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, tiempo después del cual, el análisis por TLC (acetona al 10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, salpicada con NH<sub>4</sub>OH concentrado indicó una reacción completa. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó mediante la adición gota a gota de NH<sub>4</sub>OH concentrado (29,5 %) (862 ml, ~13,46 mol) durante un periodo de aproximadamente una hora. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (~500 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x). Las fracciones orgánicas se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> saturado (1 x) y H<sub>2</sub>O (1 x) y salmuera (1 x), después se filtraron a través de sulfato sódico anhidro, se combinaron y se concentraron al vacío. La cristalización del residuo en acetona/hexanos dio 12 g del producto puro 92 en forma de un sólido cristalino de color blanco con un rendimiento del 76,8 %; p.f. = 203-205 °C. FTIR (KBr, reflectancia de difusión)  $\nu_{max}$  3438, 2950, 1702, 1642 y 1593 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,857 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 2,289 (s, 3 H, C21-CH<sub>3</sub>) y 5,669 (s, 1 H, C4-CH=). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  14,703, 23,901, 25,341, 25,714, 27,515, 27,615, 30,260, 30,765, 33,470, 36,971, 39,086, 47,846, 50,696, 89,565 (C17), 122,015 (C4), 125,440 (C10), 145,632 (C9), 157,339 (C5), 199,824 (C3) y 211,201 (C20). MS (BI) m/z (intensidad relativa): 314 (M<sup>+</sup>, 100), 296 (13,6), 271 (58,0), 213 (67,0) y 91 (35,9). Anál. calc. para C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>: C, 76,40; H, 8,34. Observado: C, 76,23; H, 8,29.

#### Etapa 2. 17 $\alpha$ -Metoxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (93):

Una suspensión de la 17 $\alpha$ -hidroxi dienodiona (92, 19 g, 31,80 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (167 ml) se agitó magnéticamente en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió yoduro de metilo (134 ml; recién abierto) y se formó inmediatamente una solución. Se añadió óxido de plata (8,1 g, 35,0 mmol), las juntas se engrasaron bien para impedir la evaporación del yoduro de metilo, y el matraz se envolvió en papel de aluminio para proteger el contenido de la luz. La mezcla se llevó a un reflujo suave y la reacción se dejó continuar durante una noche. La siguiente mañana, el análisis por TLC (acetona al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) indicó virtualmente que todo el material de partida se había convertido en un único componente menos polar. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró a través de una torta de filtro de Celite en un embudo de vidrio sinterizado. El filtrado se evaporó al vacío para recuperar un jarabe espeso. La cristalización en CH<sub>3</sub>OH en ebullición proporcionó pequeños cristales de color blanco. Los cristales se recogieron en un embudo Buchner, se trituraron con CH<sub>3</sub>OH frío y se secaron al vacío para recuperar 5,74 g. La cromatografía ultrarrápida de las aguas madre (acetona al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó 1,69 g de material adicional. El producto purificado total recuperado fue de 7,43 g de 93 en forma de cristales de color blanco con un rendimiento del 71,1 %; p.f. = 154 °C-155 °C. FTIR (KBr, reflectancia difusa)  $\nu_{max}$  2952, 1704, 1660, 1614 y 1583 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,739 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 2,164 (s, 3 H, C21-CH<sub>3</sub>), 3,141 (s, 3 H, C17 $\alpha$ -OCH<sub>3</sub>) y 5,672 (s, 1 H, C4-CH=). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  14,264, 23,156, 23,431, 23,775, 25,547, 25,753, 26,431, 27,445, 30,755, 30,793, 37,054, 39,220, 47,243, 51,348, 52,258, 96,714 (C17), 122,057 (C4), 125,228 (C10), 145,588 (C9), 157,192 (C5), 199,637 (C3) y 210,479 (C20). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 328 (M<sup>+</sup>, 5,8), 285 (66), 253 (64) y 213 (100). Anál. Calc. para C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub>: C, 76,79; H, 8,59. Observado: C, 76,64; H, 8,59.

#### Etapa 3. 3,3-Etilendioxi-17 $\alpha$ -metoxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-ona (94):

En una atmósfera de nitrógeno, una mezcla de la 17 $\alpha$ -metoxidiona (93, 17,0 g, 51,76 mmol), ortoformiato de trietilo (42,5 ml, 250 mmol), etilenglicol (14 ml), 250 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,5 g, 2,6 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de este tiempo, el análisis por TLC (acetona al 2 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) indicó la ausencia de material de partida con la formación de un producto principal. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~200 ml) y se lavó con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 x), H<sub>2</sub>O (1 x) y salmuera. Las fracciones orgánicas se filtraron a través de sulfato sódico anhidro, se combinaron y se concentraron al vacío. La recristalización del residuo en metanol caliente que contenía una traza de piridina dio 16,2 g del 3-cetal puro 94 en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 84,1 %; p.f. = 123 °C-125 °C. FTIP, (KBr, reflectancia difusa)  $\nu_{max}$  2927 y 1705 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,553 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 2,147 (s, 3 H, C21-CH<sub>3</sub>), 3,147 (s, 3 H, C17 $\alpha$ -OCH<sub>3</sub>), 3,983 (s, 4 H, C3-cetal) y 5,568 (s a, 1 H, C11-CH=). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  15,746, 23,123, 24,026, 24,570, 26,422, 27,972, 31,150, 31,298, 31,839, 38,233, 41,238, 46,079, 47,391, 52,318, 64,325, 64,448, 96,792, 108,131, 117,907, 126,081, 129,914 y 135,998 (la relación señal/ruido oscureció C20 a ~210 ppm). Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>: C, 74,16; H, 8,66. Observado: C, 74,16; H, 8,68.

#### Etapa 4. 3,3-Etilendioxi-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxi-17 $\alpha$ -metoxi-19-norpregn-9(11)-en-20-ona (95):

Se añadió peróxido de hidrógeno (30 % 3,0 ml, 29,3 mmol) a una mezcla agitada vigorosamente de hexafluoroacetona trihidrato (4,0 ml, 28,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml) enfriado a 0 °C en un baño de hielo. Después de agitar a 0 °C durante 0,5 h, se añadió Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> sólido (2,1 g, 14,8 mmol) seguido de una solución del 3-cetal (**94**, 7,0 g, 18,8 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 ml), enfriada previamente a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a 5 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~200 ml) y se lavó con una solución al 10 % de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (1 x) y H<sub>2</sub>O (2 x). Las fracciones orgánicas se filtraron a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se combinaron y se concentraron al vacío para dar 7,29 g de **95** en forma de una espuma de color blanco con rendimiento cuantitativo. Los intentos de cristalizar el 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epóxido mediante la trituración con éter/pentano o mezclas de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y pentano no tuvieron éxito. El análisis por RMN indicó una mezcla 4:1 de los 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$  y 5 $\beta$ ,10 $\beta$ -epóxidos. RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,554 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 2,139 (s, 3 H, C21-CH<sub>3</sub>); 3,8 - 4,0 (m, 4 H, C3-cetal CH<sub>2</sub>), 5,845 (m, 0,2 H, C11-CH= de  $\beta$ -epóxido) y 6,034 (m, 0,8H, C11-CH= de  $\alpha$ -epóxido).

**Etapa 5. 3,3-Etilendioxi-5 $\alpha$ -hidroxi-17 $\alpha$ -metoxi-11 $\beta$ -[4-(N piperidino)fenil]-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-ona (**96b**):**

Se añadió magnesio (845 mg, 34,7 mmol) en un matraz de 3 bocas de 500 ml equipado con un condensador de reflujo, un agitador magnético y un tapón de caucho. Se añadió un cristal pequeño de yodo y el sistema se lavó abundantemente con nitrógeno y se secó a la llama. Después de un periodo de refrigeración, se añadieron THF seco (20 ml) y 1,2-dibromoetano (0,2 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó en un baño de agua caliente hasta que se observó evidencia de la reacción. Después, se añadió mediante una jeringa una solución de N-(4-bromofenil)piperidina (Veradro, y col., Synthesis, 447-450 (1991)) (8,35 g, 34,7 mmol) en THF seco (30 ml) y la mezcla se agitó y se calentó en un baño de agua caliente durante 3 h y media. Se añadió cloruro de cobre (I) sólido (688 mg, 6,95 mmol) seguid 1/2 h después de una solución de la mezcla epóxido (**95**, 2,7 g, asumidos 6,95 mmol) en THF seco (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 min, después se inactivó mediante la adición de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Con el fin de oxidar Cu (I) para dar Cu (II), el aire se aspira a través de la mezcla de reacción durante 0,5 h con agitación vigorosa. Después, la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x). Las fracciones orgánicas se lavaron con una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, H<sub>2</sub>O y salmuera, se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 11,3 g del residuo en forma de un aceite de color oscuro. El material se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida (acetona al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 1,22 g del aducto de Grignard **96b** en forma de una espuma de color blanco con un rendimiento del 32 %; p.f. =126 °C-131 °C (desc.). FTIR (KBr, reflectancia difusa)  $\nu_{m\acute{a}x}$  3523, 2938, 1707, 1610, 1511 y 1447 cm<sup>-1</sup>. RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,207 (s, 3H, C18-Me), 1,682 (m, 6 H, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- de piperidina), 2,147 (s, 3H, C21-CH<sub>3</sub>), 3,103 (s, 3 H, C17 $\alpha$ -OCH<sub>3</sub>), 3,05 - 3,2 (m, 4 H, -N(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-), 3,8 - 4,05 (m, 4 H, C3-cetal), 4,23 (m, H, C11 $\alpha$ -CH) y 6,78 - 7,05 (dd, 4 H, aromático-CH). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 549 (M<sup>+</sup>, 59,7), 531 (18,1), 174 (20,8), 161 (100) y 99 (11,1). Anál. calc. para C<sub>34</sub>H<sub>47</sub>O<sub>5</sub>N: C, 74,28; H, 8,62; N, 2,55. Observado: C, 73,45; H, 8,51; N, 2,53.

**Etapa 6. Preparación del compuesto diana **97b**:**

En una atmósfera de nitrógeno, una solución del aducto de Grignard (**96b**, 1,0 g, 1,81 mmol) en THF (10 ml) se trató con H<sub>2</sub>O (10 ml) y HOAc glacial (30 ml). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, el análisis por TLC (acetona al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) indicó la descetalización y la deshidratación incompletas. La mezcla de reacción se calentó a ~50 °C en un baño de agua caliente durante 2 h, tiempo después del cual el análisis por TLC indicó una reacción completa. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se neutralizó con la adición de NH<sub>4</sub>OH concentrado (~35 ml). Después, la mezcla se diluyó adicionalmente con H<sub>2</sub>O (~100 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x). Las fracciones orgánicas se lavaron con H<sub>2</sub>O y salmuera, se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron al vacío para dar 900 mg de una espuma. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetona al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 630 mg del compuesto diana **97b** en forma de una espuma. La recristalización del compuesto **97b** en EtOH proporcionó 325 mg del compuesto diana **97b** en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 35,7 %. El análisis por HPLC de **97b** en una columna Waters NovaPak C<sub>18</sub> eluida con MeOH/H<sub>2</sub>O (80:20) con Et<sub>3</sub>N al 0,05 % a un caudal de 1 ml/min y  $\lambda$  = 260 nm indicó que este compuesto era puro al 97,7 %. FTIR (KBr, reflectancia difusa)  $\nu_{m\acute{a}x}$  2934, 1708, 1665, 1610 y 1512 cm<sup>-1</sup>. RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,273 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 2,174 (s, 3 H, C21-CH<sub>3</sub>), 3,139 (s, 3 H, C17 $\alpha$ -OCH<sub>3</sub>), 4,35(d, H, C11 $\alpha$ -CH), 5,746 (s, 1 H, C4-CH=) y 6,8 - 7,0 (dd, 4 H, aromático-CH). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 487 (84,3), 412 (4,3), 318 (8,6), 251 (7,14), 206 (11,4), 174 (15,7) y 161 (100). Anál. calc. para C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>O<sub>3</sub>N: C, 78,85; H, 8,42; N, 2,87. Observado: C, 78,00; H, 8,37; N, 3,00.

**Ejemplo 3**

Este ejemplo ilustra la preparación y las propiedades de 17 $\alpha$ ,21-Diacetoxi-11 $\beta$ -[4-(N-piperidino)fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (**106a**) (**Figura 7**):

**Etapa 1. 3,3-Etilendioxi-17 $\beta$ -ciano-17 $\alpha$ -trimetilsililoxiestra-5(10),9(11)-dieno (**99**):**

En una atmósfera de nitrógeno, una solución en piridina (136,9 g, 1740 mmol) de cianohidrina cetal (**98**, 25 g, 73,22 mmol) se trató con clorotrimetilsilano (44 g, 394 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante

una noche. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla 50:50 de hielo/solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (~1,2 l), se agitó hasta que el hielo se había fundido, y se extrajo con hexano (3 x). Los extractos orgánicos se lavaron con H<sub>2</sub>O (3 x) y salmuera (1 x), se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron al vacío. La piridina restante se retiró azeotrópicamente al vacío con heptano. La cristalización del residuo en pentano dio 26,1 g del silil éter puro (**99**) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 86,2 %; p.f. = 99 °C-101 °C. FTIR (KBr, reflectancia difusa)  $\nu_{\text{máx}}$  2944, 2908, 2231 y 1253 cm<sup>-1</sup>. RMN. (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,229 (s, 9 H, C17 $\alpha$ -OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,894 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 3,987 (s, 4 H, 3-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) y 5,615 (t, 1 H, J = 2,55 Hz, C11-CH=). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 413 (M<sup>+</sup>, 100,0), 398 (5,5), 385 (24,0), 371 (6,4), 237 (33,9) y 69,3 (86,0).

10 **Etapa 2. 3; 3-Etilendioxi-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxi-17 $\beta$ -ciano-17 $\alpha$ -trimetilsililoxiestra-9(11)-eno (**100**):**

Se añadió peróxido de hidrógeno (30 %, 12 ml, 117,12 mmol) a una mezcla agitada vigorosamente de hexafluoroacetona trihidrato (20,20 g, 112,5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (185 ml) enfriada a 0 °C en un baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h, y se añadió Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> sólido (11 g, 77,5 mmol) seguido de una solución enfriada con hielo del silil éter (**99**, 25 g, 60,44 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (185 ml). Después, la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 h, después a 5 °C durante una noche. El análisis por TLC (acetona al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) en ese momento indicó una reacción completa. La mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~200 ml) y se lavó con una solución al 10 % de Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (1 x), H<sub>2</sub>O (1 x) y salmuera (1 x). Las fracciones orgánicas se filtraron a través de sulfato sódico anhidro, se combinaron y se concentraron al vacío. La trituración del residuo con éter proporcionó 16,66 g del 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epóxido puro (**100**) en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 64,16 %; p.f. 156 °C-160 °C. FTIR (KBr, reflectancia difusa)  $\nu_{\text{máx}}$  2955 y 2228 cm<sup>-1</sup>. RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,219 (s, 9 H, OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,894 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 3,85 - 3,97 (s, 4 H, C3-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) y 6,082 (t, 1H, J = 2,6 Hz, C11-CH=). MS(BI) m/z (intensidad relativa): 429 (M<sup>+</sup>, 18,5), 401(2,8), 343 (11,1), 238 (9,5), 99 (100,0) y 86 (36,2).

25 **Etapa 3. 3,3-Etilendioxi-5 $\alpha$ -hidroxi-11 $\beta$ -[4-(N-piperidino)fenil]-17 $\beta$ -ciano-17 $\alpha$ -trimetil- sililoxiéster-9-eno (**101a**):**

Se añadió magnesio (0,95 g, 39,1 mmol) en un matraz de 3 bocas de 500 ml equipado con un agitador magnético, un tapón de caucho y un condensador. Se añadió un cristal de yodo seguido de THF seco (50 ml) y dos gotas de 1,2-dibromoetano. Después, se añadió una solución de N-(4-bromofenil)piperidina (véase, Ejemplo 2, Etapa 5) (10,24 g, 42,64 mmol) en THF seco (50 ml), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a reflujo durante 1 h. Al final de este tiempo, todo el metal de magnesio había reaccionado. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se añadió cloruro de cobre (I) sólido (0,7 g, 7,07 mmol) seguido 1/2 h más tarde de una solución del 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epóxido (**100**, 5,55 g, 12,92 mmol) en THF seco (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. El análisis por TLC (acetona al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) de una pequeña alícuota inactivada con una solución de NH<sub>4</sub>Cl y extraída con EtOAc indicó una reacción completa. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo y se inactivó mediante la adición de una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (15 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente, y el aire se aspiró a través de la mezcla de reacción durante 0,5 h para oxidar Cu(I) para dar Cu (II). La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x) y las fracciones orgánicas se lavaron con H<sub>2</sub>O (3 x). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La trituración del residuo con pentano dio 7,37 g de **101a** en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 97 %; p.f. = 127 °C-130 °C. FTIR (KBr, reflectancia difusa)  $\nu_{\text{máx}}$  3510, 2945, 2228, 1611 y 1510 cm<sup>-1</sup>. RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,241 (s, 9 H, 17 $\alpha$ -OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,533 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 3,107 (t, 4 H, J = 5,6 Hz, piperidina  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>'s), 3,884 - 4,043 (s, 4 H, C3-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) 4,284 (d, 1H, J = 6,9 Hz, C11 $\alpha$ -CH), 6,831 (d, 2H, J = 8,7 Hz, 3', 5' aromático-CH) y 7,060 (d, 2H, J = 8,7 Hz, 2', 6' aromático-CH). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 590 (M<sup>+</sup>, 38,1), 572 (10,3), 320 (4,0), 174 (12,1), 161 (100,0), 100 (1,7), 99 (7,8) y 71 (7,0) Anál. calc. para C<sub>35</sub>H<sub>50</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si·1/3C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>: C, 71,61; H, 8,85; N, 4,56. Observado: C, 71,79; H, 8,89; N, 4,49.

**Etapa 4. 17 $\beta$ -ciano-11 $\beta$ -[4-(N-piperidino)fenil]-17 $\alpha$ -hidroxiestra-4,9-dien-3-ona (**102a**):**

Una solución del aducto de Grignard (**101a**, 7,27 g, 12,3 mmol) se disolvió en THF (25 ml) y el sistema se lavó abundantemente con nitrógeno. Se añadieron ácido acético glacial (75 ml) y H<sub>2</sub>O (25 ml) y la mezcla se calentó a 65 °C durante 3 h. El análisis por TLC (acetona al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) en ese momento indicó una reacción completa. La mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo y el ácido acético se neutralizó mediante la adición lenta de una solución de NH<sub>4</sub>OH concentrado (28 %, ~90 ml) a un pH final de ~8 mediante un papel de pH. La mezcla se diluyó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x). Las fracciones orgánicas se lavaron con H<sub>2</sub>O (3 x), se filtraron a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se combinaron y se concentraron al vacío. La trituración del residuo con éter dio 3,8 g de la cianohidrina (**102a**) en forma de un sólido cristalino de color blanco. Las aguas madre se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida (acetona al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para proporcionar 0,65 g más de **102a** después de la trituración con pentano. El rendimiento total de la cianohidrina (**102a**) fue de 4,45 g con un rendimiento del 79,2 %; p.f. = 205 °C-208 °C. FTIR (KBr, reflectancia difusa):  $\nu_{\text{máx}}$  3436, 3211, 2939, 2855, 2234, 1658, 1634, 1609 y 1512 cm<sup>-1</sup>. RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  0,641 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 3,125 (t, 4 H, J = 5,7 Hz, piperidina  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>'s), 4,427 (d, 1 H, J = 5,1 Hz, C11 $\alpha$ -CH), 5,782 (s, 1 H, C4-CH=), 6,862 (d, 2 H, J = 9 Hz, 3', 5' aromático-CH) y 7,031 (d, 2H, J = 9 Hz, 2', 6' aromático-CH). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 456 (M<sup>+</sup>, 0,3), 429 (61,1), 401 (1,5), 174 (6,9), y 161 (100,0). Anál. calc. para C<sub>30</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>·1/10H<sub>2</sub>O: C, 78,60; H, 7,96; N, 6,11. Observado: C, 78,64; H, 7,94; N, 6,11.

65

**Etapa 5. 17β-ciano-11β-[4-(N-piperidino)fenil]-17α-clorometildimetilsiloxiestra-4,9-dien-3-ona (103a):**

En una atmósfera de nitrógeno, una solución de la cianohidrina (**102a**, 4,39 g, 9,61 mmol) y dimetilaminopiridina (0,4 g, 3,27 mmol) en THF seco (50 ml) y trietilamina (1,8 g, 17,79 mmol) se trató con cloruro de clorometildimetilsililo (2,0 ml = 2,17 g, 15,18 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, el análisis por TLC (acetona al 2 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) indicó una reacción completa. La reacción se diluyó con éter (50 ml) y se agitó durante 0,5 h más. La suspensión resultante se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en éter/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9:1) y la solución/suspensión se pasó a través de una columna sobre gel de sílice de cromatografía ultrarrápida usando éter como eluyente. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron al vacío para dar 5,4 g del clorometil silil éter (**103a**) en forma de una espuma de color blanco con rendimiento cuantitativo. Los intentos de cristalizar o solidificar el producto en bruto usando una diversidad de disolventes no tuvieron éxito. Este material se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional. RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,403 y 0,410 (ambos s, 6 H; OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,607 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 2,904 (s, 2 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SiCH<sub>2</sub>Cl), 3,123 (t, 4 H, J = 5,6 Hz, piperidina α-CH<sub>2</sub>'s), 4,399 (d, 1 H, J = 6 Hz, C11α-CH), 5,775 (s, 1 H, C4-CH=), 6,863 (d, 2 H, J = 8,6 Hz, 3', 5' aromático-CH) y 7,027 (d, 2 H, J = 8,6 Hz, 2', 6' aromático-CH).

**Etapa 6. 17α-Hidroxi-11β-[4-(N-piperidino)fenil]-21-cloro-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (104a):**

En una atmósfera de nitrógeno y condiciones anhidras, una solución del clorometil silil éter (**103a**, 5,1 g, 9,05 mmol) en THF seco (150 ml) se enfrió a -78 °C y se trató gota a gota con una solución 2,0 M de diisopropilamida de litio (LDA) en THF/heptano (19 ml, 38 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 2 h y después se interrumpió a -78 °C mediante la adición lenta de HCl 4 N (100 ml, 400 mmol). La mezcla se dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se enfrió a 0 °C y el exceso de ácido se neutralizó mediante la adición lenta de una solución de NH<sub>4</sub>OH concentrado (~25 ml). La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (~100 ml) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x). Las fracciones orgánicas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 x), se filtraron a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se combinaron y se concentraron al vacío para dar 5,6 g de un residuo en forma de una espuma de color amarillo.

Este material se trituró con EtOAc para dar 2,64 g del producto de 21-cloro puro (**104a**) en forma de un sólido de color amarillo. La concentración de las aguas madre seguido de cromatografía en columna ultrarrápida (acetona al 7,5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y la trituración con EtOAc dio 0,54 g más del producto. El rendimiento total del intermedio 21-cloro (**104a**) fue 3,18 g con un rendimiento del 69,17 %; p.f. = 231 °C-234 °C. FTIR (KBr, reflectancia difusa): ν<sub>máx</sub> 3395, 2939, 1730, 1649, 1602 y 1512 cm<sup>-1</sup>. RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,382 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 3,104 (t, 4 H, J = 5,4 Hz, piperidina α-CH<sub>2</sub>), 4,343 y 4,614 (dd, 25 H, J = 16,5 Hz, C21-CH<sub>2</sub>), 4,380 (d, 1 H, J = 6,0 Hz, C11α-CH), 5,762 (s, 1 H, C4-CH=), 6,826 (d, 2 H, J = 8,9 Hz, 3', 5' aromático-CH) y 6,981 (d, 2 H, J = 8,9 Hz, 2', 6' aromático-CH). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 507 (M<sup>+</sup>, 23,7), 471 (18,0), 318 (6,5), y 161 (100,0). Anál. calc. para C<sub>31</sub>H<sub>38</sub>ClNO<sub>3</sub>·1/6CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 71,06; H, 7,43; N, 2,66; Cl, 8,98. Observado: C, 71,06; H, 7,55; N, 2,73; Cl, 8,78.

**Etapa 7. 17α-Hidroxi-11β-[4-(N-piperidino)fenil]-21-acetoxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (105a):**

El intermedio 21-cloro (**104a**, 3,0 g, 5,9 mmol) y acetato potásico anhidro (6,0 g, 61,14 mmol) en CH<sub>3</sub>CN seco (75 ml) se calentó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno y se supervisó por TLC (acetona al 10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) que indicó una reacción completa después de 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (~50 ml), se filtró y se concentró al vacío para dar 4,1 g del residuo en forma de un sólido de color amarillo. Este material se cristalizó en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acetona para dar 2,63 g del 17a-ol-21-acetato puro (**105a**) en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 83,8 %; p.f. = 277 °C-281 °C. FTIR (KBr, reflectancia difusa): ν<sub>máx</sub> 3440, 2937, 1742, 1727, 1648, 1601 y 1513 cm<sup>-1</sup>. RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0,379 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 2,174 (s, 3 H, C21-OAc), 3,101 (t, 4 H, J = 5,4 Hz, piperidina α-CH<sub>2</sub>'s), 4,376 (d, 1 H, J = 6,6 Hz, C11α-CH), 4,864 y 5,106 (dd, 2 H, J = 17,3 Hz, C21-CH<sub>2</sub>), 5,762 (s, 1 H, C4-CH=), 6,836 (d, 2 H, J = 9 Hz, 3', 5' aromático-CH) y 7,016 (d, 2 H, J = 9 Hz, 2', 6' aromático-CH). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 531 (M<sup>+</sup>, 28,3), 513 (2,9), 501 (3,2), 471 (7,4), 174 (11,6) y 161 (100,0). Anál. calc. para C<sub>33</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>5</sub>·1/5CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: C, 72,68; H, 7,61; N, 2,55. Observado: C, 72,73; H, 7,53; N, 2,70.

**Etapa 8. Preparación del compuesto diana 106a:**

Una mezcla de anhídrido trifluoroacético (7,9 g, 37,6 mmol) y ácido acético glacial (2,21 g, 36,7 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (25 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 1 h. Se añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0,79 g, 4,15 mmol), y la mezcla se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió una solución del 17α-ol-21-acetato (**105a**, 2,0 g, 3,76 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> seco (35 ml) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h. Los ensayos por TLC (acetona al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) en ese momento indicaron que >90 % del material de partida se había consumido. Se añadió H<sub>2</sub>O (~10 ml) y la reacción se agitó a 0 °C durante 10 min. Se añadió más cantidad de H<sub>2</sub>O (~50 ml) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. El pH de la mezcla de reacción se ajustó cuidadosamente a 9,0 con NH<sub>4</sub>OH concentrado y la mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x). Las fracciones orgánicas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 x) y salmuera (1 x), se filtraron a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se combinaron y se concentraron al vacío para dar 2,3 g de una espuma de color amarillo. La purificación de este **106a** en bruto por cromatografías ultrarrápidas (acetona al 7,5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) seguido de cristalización en éter dio el

17 $\alpha$ ,21-diacetato **106a** en dos extractos, ambos en forma de sólidos cristalinos de color blanco. Extracto 1 (0,68 g), p.f. = 188 °C-189 °C. Extracto 2 (0,672 g), p.f. = 186 °C-188 °C. El total fueron 1,352 g con un rendimiento del 62,6 %. El análisis de **106a** por HPLC en una columna Water Associates NovaPak C<sub>18</sub> eluida con CH<sub>3</sub>CN/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0,05 M [pH = 3,0] a un caudal de 1 ml por minuto y  $\lambda$  = 302 nm) indicó que el primer extracto era puro al 99,1 % y el segundo extracto era puro al 98,1 %. FTIR (KBr, reflectancia difusa):  $\nu_{\text{máx}}$  2939, 2858, 2793, 1748, 1729, 1669, 1600 y 1509 cm<sup>-1</sup>. RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,417 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 2,125 (s, 3 H, C17 $\alpha$ -OAc), 2,168 (s, 3H, C21-OAc), 3,104 (t, 4H, J = 5,35 Hz, piperidino  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>'s), 4,386 (d, 1 H, J = 6,6 Hz, C11 $\alpha$ -CH), 4,403 y 4,946 (dd, 2H, J = 16,8 Hz, C21-CH<sub>2</sub>OAc), 5,781 (s, 1 H, C4-CH=), 6,832 (d, 2 H, J = 9 Hz, 3', 5' aromático-CH) y 7,011 (d, 2 H, J = 9 Hz, 2', 6' aromático-CH). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 573 (M<sup>+</sup>, 46,3), 513 (11,5), 174 (10,4) y 161 (100,0). Anál. calc. para C<sub>35</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>6</sub>: C, 73,27; H, 7,55; N, 2,44. Observado: C, 73,18; H, 7,60; N, 2,50.

#### Ejemplo 4

Este ejemplo ilustra la preparación y las propiedades de 17 $\alpha$ ,21-Dimetoxi-11 $\beta$ -[4-N-piperidino]fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (**113c**) (Figura 8):

#### **Etapas 1. 3,3-Etilendioxi-17 $\alpha$ -metoxi-21-hidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-ona (107):**

A una solución del 17 $\alpha$ -metoxi-3-cetal (**94**, 10,0 g, 27,1 mmol) en THF seco (150 ml) se le añadió diacetato de yodobenceno (Moriarty, y col., J. Chem. Soc., Chem. Commun., 641-642 (1981); Velerio, y col., Steroids, 60: 268-271 (1995)) (34,59 g, 4 x) en forma de un sólido. La suspensión se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 0 °C. Se añadió H<sub>2</sub>O (7,73 ml, 429,6 mmol, 16 x) seguido de una solución 0,5 M de KO-tBu (1400 ml, 700 mmol, 26 x) mediante una aguja de transferencia. Se preparó una mezcla 50:50 (v/v) de metanol recién abierto (700 ml) y *t*-butóxido potásico 1,0 M en THF (700 ml; Aldrich) y se enfrió a 0 °C para dar una solución 0,5 M de base). Después de que se completara la adición, la mezcla de reacción se retiró del baño de hielo y la solución se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se supervisó cada hora por TLC (acetona al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) y después de 4 h, virtualmente todo el material de partida se había convertido en aproximadamente una mezcla 80:20 de dos componentes más polares. La mezcla de reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (500 ml) y salmuera (500 ml) y se extrajo en éter (3 x). Las fracciones orgánicas se lavaron de nuevo con H<sub>2</sub>O y salmuera. Los extractos orgánicos combinados se secaron por filtración a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evaporaron al vacío y se secaron adicionalmente a alto vacío para recuperar 13,84 g de un aceite de color naranja. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetona al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 6,0 g de una espuma de color amarillo-blanco pálido (**107**) con un rendimiento del 57,5 %. La trituración con el pentano produjo **107** que se secó al vacío para recuperar 5,36 g de un polvo de color blanco con un rendimiento del 51,0 %; p.f. = 147 °C-152 °C. FTIR (KBr, reflectancia difusa):  $\nu_{\text{máx}}$  3478, 2900, 2825, 1712, 1437, 1384 y 1372 cm<sup>-1</sup>. RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,550 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 3,159 (s, 3 H, C17 $\alpha$ -OCH<sub>3</sub>), 3,981 (s, 4 H, C3-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4,251 y 4,471 (AB, 2 H, J<sub>AB</sub> = 19,81 Hz, C21-CH<sub>2</sub>) y 5,544 (s a, 1 H, C11-CH=). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 388 (M<sup>+</sup>, 54,8), 356 (13,8), 297 (100,0), 211 (65,0), 169 (51,1) y 99 (56,3). Anál. calc. para C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>O<sub>5</sub>·1/4H<sub>2</sub>O: C, 70,29; H, 8,34. Observado: C, 70,21; H, 8,12.

#### **Etapas 2. 3,3-Etilendioxi-17 $\alpha$ ,21-dimetoxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-ona (108):**

A una solución del compuesto 3-cetal-21-hidroxi (**107**, 5,0 g, 12,87 mmol) en 500 ml de 1,2-dimetoxietano (DME) se le añadió Proton-Sponge® [1,8-bis(dimetilamino)naftaleno] (13,79 g, 64,35 mmol, 5 x) en forma de un sólido. La solución se enfrió a 0 °C en un baño de agua enfriada con hielo y se añadió tetrafluoroborato de trimetiloxonio (9,52 g, 64,35 mmol, 5 x) en forma de un sólido. La suspensión se mantuvo a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. En ese tiempo, el análisis por TLC (acetona al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) indicó que todo el material de partida se había convertido limpiamente en el compuesto 3-cetal-17 $\alpha$ ,21-dimetoxi ligeramente menos polar (**108**). Se añadieron H<sub>2</sub>O y EtOAc, la mezcla se transfirió a un embudo de decantación, y se dejó que las capas se separasen. La fracción orgánica se lavó con HCl 1 N enfriado con hielo (2 x), H<sub>2</sub>O (1 x), NaHCO<sub>3</sub> saturado (1 x), H<sub>2</sub>O (1 x), y salmuera (1 x). Los extractos de EtOAc combinados (3 x) se secaron por filtración a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío. El aceite incoloro resultante se secó durante una noche a alto vacío para recuperar una espuma de color blanco (**108**, 5,28 g) con rendimiento cuantitativo. El análisis por TLC y RMN indicó que el material en bruto era lo suficientemente puro para llevarlo directamente a la siguiente reacción. Una pequeña cantidad se trituró con pentano y se secó durante una noche a alto vacío para dar 120 mg de **108** en forma de un sólido de color blanco; p.f. = 104 °C-110 °C. FTIR (KBr, reflectancia difusa):  $\nu_{\text{máx}}$  2926, 2884, 2828, 1722, 1447, 1380, 1322 y 1252 cm<sup>-1</sup>. RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,585 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 3,175 (s, 3 H, C17 $\alpha$ -OCH<sub>3</sub>), 3,442 (s, 3 H, C21-OCH<sub>3</sub>), 3,983 (s, 4 H, C3-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4,182 y 4,367 (AB, 2 H, J<sub>AB</sub> = 18,01 Hz, C21-CH<sub>2</sub>) y 5,555 (s a, 1 H, C11-CH=). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 402 (M<sup>+</sup>, 27,7), 370 (7,2), 297 (100,0), 211 (62,1), 169 (41,6) y 99 (62,7). Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub>·3/5H<sub>2</sub>O: C, 69,74; H, 8,58. Observado: C, 69,82; H, 8,43.

#### **Etapas 3. 3,3-Etilendioxi-17 $\alpha$ ,21-dimetoxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dien-20-ol(109):**

El 3-cetal 17 $\alpha$ ,21-dimetoxi-20-ona (**108**, 5,0 g, 12,42 mmol) se disolvió en THF seco (100 ml) y se añadieron mediante una jeringa 2 equivalentes de LiAlH<sub>4</sub> (25 ml), 25 mmol, 1,0 M en éter). La solución se agitó magnéticamente a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. Después de 15 minutos, el examen por

TLC (acetona al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) indicó que el material de partida se había convertido limpiamente en un único producto más polar (**109**). La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, y se añadió gota a gota mediante una pipeta Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> saturado (~2-3 ml). Cuando la reacción se interrumpió, se añadieron varias cucharadas de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y la mezcla se dejó agitar durante 1 h. La filtración a través de un embudo de vidrio sinterizado, seguido de la evaporación al vacío produjo un jarabe concentrado. El jarabe se recogió en H<sub>2</sub>O y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se transfirió a un embudo de decantación, y se dejó que las capas se separaran. La fracción orgánica se lavó de nuevo con salmuera. Los extractos de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> combinados (3 x) se secaron por filtración a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío. La espuma de color blanco resultante se secó adicionalmente a alto vacío para recuperar 4,69 g del **109** en bruto. La purificación de este producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (isopropanol al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 4,24 g de **109** en forma de una espuma de color blanco con un rendimiento del 84,4 %.

Las dos fracciones más puras se combinaron y se recogieron en una cantidad mínima de acetona/hexano. Después de permanecer seis días a temperatura ambiente, se habían formado grandes cristales incoloros. Los cristales se recogieron por centrifugación, se lavaron con varias porciones de hexano y se secaron a alto vacío para recuperar 177 mg. El análisis por TLC (acetona al 10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) indicó que los cristales eran de la pureza más alta. El análisis de este material por RMN indicó un único isómero. No se hizo tratamiento adicional para la identificación de este isómero individual. Se obtuvo un segundo extracto de 78 mg con únicamente una traza de impureza a partir de las aguas madre; p.f. = 111-115 °C. FTIR (KBr, reflectancia difusa):  $\nu_{\text{máx}}$  3576, 3456, 2930, 2891, 2827, 1460 y 1372 cm<sup>-1</sup>. RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,824 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 3,298 (s, 3 H, C17 $\alpha$ -OCH<sub>3</sub>), 3,392 (s, 3 H, C21-OCH<sub>3</sub>), 3,416 (dd, 1 H, J<sub>1</sub> = 9,30 Hz, J<sub>2</sub> = 8,10 Hz, C21-CH<sub>2</sub>), 3,490 (dd, 1 H, J<sub>1</sub> = 9,30 Hz, J<sub>2</sub> = 3,30 Hz, C21-CH<sub>2</sub>), 3,923 (dd, 1 H, J<sub>1</sub> = 8,10 Hz, J<sub>2</sub> = 3,30 Hz, C20-CH), 3,980 (s, 4 H, C3-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) y 5,595 (s a, 1 H, C11-CH=). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 404 (M<sup>+</sup>, 2,1), 372 (5,7), 329 (1,7), 297 (100,0) y 211 (35,7). Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>·1/5C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>: C, 71,76; H, 9,27. Observado: C, 71,83; H, 9,04.

**Etapa 4. 3,3-Etilendioxi-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxi-17 $\alpha$ ,21-dimetoxi-19-norpregn-9(11)-en-20-ol (**110**):**

A una solución de hexafluoroacetona (2,01 ml, 14,39 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml), se le añadieron Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> sólido (1,36 g, 9,59 mmol) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 % (2,16 ml, 21,1 mmol). La mezcla se transfirió a la sala fría y se agitó vigorosamente durante 0,5 h a 4 °C. Se añadió una solución enfriada del 20-alcohol (**109**, 3,88 g, 9,59 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) mediante una pipeta y se aclaró con más cantidad de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml). Después de agitar durante una noche a 4 °C, el análisis por TLC (acetona al 7,5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) indicó virtualmente todo el material de partida se había convertido en un producto principal y más polar con únicamente una traza de subproductos. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> al 10 % (1 x), H<sub>2</sub>O (1 x), y salmuera (1 x). Los extractos combinados de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x) se secaron por filtración a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío para recuperar una espuma. El análisis por RMN del material en bruto indicó que los epóxidos  $\alpha$  y  $\beta$  estaban presentes en aproximadamente una relación 9:1. La trituración con éter produjo 2,27 g del 5 $\alpha$ ,10  $\alpha$  epóxido puro (**110**) en forma de un polvo de color blanco con un rendimiento del 56,3 %; p.f. = 146 °C-153 °C. FTIR (KBr, reflectancia difusa):  $\nu_{\text{máx}}$  3558, 2939, 1638, 1446, 1373 y 1247 cm<sup>-1</sup>. RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,824 (s, 3H, C18-CH<sub>3</sub>), 3,273 (s, 3 H, -C17 $\alpha$ -OCH<sub>3</sub>), 3,389 (s, 3H, C21-OCH<sub>3</sub>), 3,402 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 9,61 Hz, J<sub>2</sub> = 8,10 Hz, C21-CH<sub>2</sub>), 3,476 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 9,1 Hz, J<sub>2</sub> = 3,30 Hz, C21-CH<sub>2</sub>), 3,908 (m, 5H, C3-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O y C20-CH) y 6,053 (s a, 1H, C11-CH=). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 420 (M<sup>+</sup>, 1,7), 402 (6,0), 370 (6,2), 345 (20,0), 313 (77,8), 295 (100,0) y 99 (95,4). Anál. calc. para C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>O<sub>5</sub>·1/10H<sub>2</sub>O: C, 68,25; H, 8,64. Observado: C, 68,31; H, 8,71.

**Etapa 5. 3,3-Etilendioxi-5 $\alpha$ -hidroxi-11 $\beta$ -[4-(N-piperidino)fenil]-17 $\alpha$ ,21-dimetoxi-19-norpregn-9-en-20-ol (**111c**):**

Un matraz de 2 bocas seco de 50 ml se equipó con una barra de agitación, un condensador de reflujo y un tapón de caucho. Se añadió magnesio (137 mg, 5,64 mmol) y todo el aparato se secó adicionalmente en una atmósfera de nitrógeno con una pistola de calor. Después de enfriar ligeramente, se añadió un cristal de yodo. El aparato se dejó enfriar completamente y se añadió THF seco (4 ml) seguido de 1 gota de 1,2-dibromoetano. Se añadió una solución de N-(4-bromofenil)piperidina (véase, Ejemplo 2, Etapa 5) (1,23 g, 5,13 mmol) en THF (2,0 ml) mediante una aguja de transferencia y se aclaró con más cantidad de THF (2,0 ml). La mezcla de reacción se llevó a reflujo durante 1 h. En ese tiempo, se había formado el reactivo de Grignard como se evidenció por el consumo de casi todo el magnesio y el blanqueo del color del yodo. La mezcla turbia de color gris oscuro se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió cloruro de cobre (I) (55,4 mg, 0,56 mmol) en forma de un sólido. Después de agitar durante 0,5 h, se añadió mediante una aguja de transferencia una solución del 5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epóxido (**110**, 1,0 g, 2,38 mmol) en THF (4,0 ml; calentado suavemente para conseguir una solución) y se aclaró con más cantidad de THF (4,0 ml). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la reacción se interrumpió mediante la adición de NH<sub>4</sub>Cl saturado (16 ml). El aire se aspiró a través de la mezcla durante 0,5 h con agitación vigorosa. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, se añadieron H<sub>2</sub>O y éter, y se dejó que las capas se separasen. La fracción orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (1 x) y salmuera (1 x). Los extractos combinados de éter (3 x) se secaron por filtración a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se evaporaron al vacío y se secaron adicionalmente a alto vacío para recuperar 1,73 g de una goma de color ámbar. El examen de la goma por TLC (acetona al 15 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) reveló un único producto ligeramente más polar y traza del epóxido. La trituración con éter no pudo producir un sólido. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetona al 15 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Las fracciones que contenían el producto puro **111c** se combinaron y se evaporaron para dar 0,36 g de una espuma de color blanco. Las fracciones que contenían

el producto más el epóxido se cromatografiaron de nuevo para dar 0,43 g del producto puro adicional **111c**. El rendimiento total del producto purificado obtenido fue de 0,79 g de **111c** en forma de una espuma de color blanco con un rendimiento del 56,7 %. Una pequeña cantidad se trituró con heptano y se secó durante una noche en una pistola de secado con acetona para dar 73,8 mg de un polvo de color blanco (**111c**) que se reservó para el análisis; p.f. = 162 °C-171 °C. FTIR (KBr, reflectancia difusa):  $\nu_{\text{máx}}$ . 3470, 2934, 2868, 2816, 1610, 1511, 1440 y 1380  $\text{cm}^{-1}$ . RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,475 (s, 3 H, C18- $\text{CH}_3$ ), 3,091 (m, 4H, piperidilo  $\alpha$ - $\text{CH}_2$ ), 3,285 (s, 3 H, C17 $\alpha$ - $\text{OCH}_3$ ), 3,361 (s, 3 H, C21- $\text{OCH}_3$ ), 3,34- 3,45 (m, 2 H, C21- $\text{CH}_2$ ), 3,794 (m, 1 H, C20- $\text{CH}$ ), 3,998 (m, 5 H, C3- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$  y C20-OH), 4,178 (s a, 1 H, C11 $\alpha$ -CH), 4,389 (s, 1 H, C5 $\alpha$ -OH), 6,810 (d, 2 H, J = 8,85 Hz, 3', 5' aromático-CH) y 7,073 (d, 2 H, J = 8,85 Hz, 2', 6' aromático-CH). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 581 ( $\text{M}^+$ , 39,0), 563 (24,4), 456 (5,9), 174 (24,9), 161 (100,0) y 99 (12,1). Anál. calc. para  $\text{C}_{35}\text{H}_{51}\text{NO}_6$ : C, 72,26; H, 8,84; N, 2,41. Observado: C, 72,31; H, 8,78; N, 2,36.

**Etapa 6. 3,3-Etilendioxo-5 $\alpha$ -hidroxi-11 $\beta$ -[4-(N-piperidino)fenil]-17 $\alpha$ ,21-dimetoxi-19-norpregn-9-en-20-ona (112c):**

A una suspensión de IBX (0,49 g, 1,76 mmol) en DMSO (7,0 ml) se le añadió una solución del aducto de Grignard (**111c**, 0,68 g, 1,17 mmol) en DMSO (6,0 ml). Se usó más cantidad de DMSO (2 x 2,0 ml) para aclarar el **111c** residual. Casi inmediatamente después de la adición de **111c**, se formó una solución de color púrpura. La reacción se dejó en agitación durante 2 h a temperatura ambiente sin ninguna precaución frente al oxígeno o la humedad. En ese tiempo, el color se había vuelto de púrpura a rojo intenso. El examen de esta solución por TLC (acetona al 15 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; la alícuota se diluyó con  $\text{H}_2\text{O}$  y se extrajo en EtOAc) reveló que todo el material de partida se había convertido limpiamente en un único producto menos polar. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de decantación, se añadieron  $\text{H}_2\text{O}$  y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se dejó que las capas se separasen. La fracción orgánica se lavó de nuevo con  $\text{H}_2\text{O}$  (1 x) y salmuera (1 x). Los extractos combinados de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x) se secaron por filtración a través de sulfato sódico anhidro y se evaporaron al vacío. El residuo resultante se secó durante una noche a alto vacío para recuperar 0,72 g de una goma de color púrpura. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetona al 15 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) dio 572 mg de una goma incolora. La trituración con heptano proporcionó 529 mg de **112c** en forma de un sólido de color blanco con un rendimiento del 77,8 %. Una pequeña cantidad se reservó y se secó adicionalmente en una pistola de secado con acetona para el análisis; p.f. = 107 °C-111 °C. FTIR (KBr, reflectancia difusa):  $\nu_{\text{máx}}$  3534, 2931, 2823, 1721, 1609, 1511 y 1450  $\text{cm}^{-1}$ . RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,234 (s, 3 H, C18- $\text{CH}_3$ ), 3,089 (m, 4 H, piperidilo  $\alpha$ - $\text{CH}_2$ ), 3,134 (s, 3 H, C17 $\alpha$ - $\text{OCH}_3$ ), 3,429 (s, 3 H, C21- $\text{OCH}_3$ ), 3,995 (m, 4 H, C3- $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4,213 y 4,355 (AB, 2 H,  $J_{\text{AB}}$  = 18,01 Hz, C21- $\text{CH}_2$ ), 4,212 - 4,306 (m, 2 H, C11 $\alpha$ -CH y C5 $\alpha$ -OH), 6,803 (d, 2 H, J = 8,70 Hz, 3'; 5' aromático-CH) y 7,021 (d, 2 H, J = 8,70 Hz, 2', 6' aromático-CH). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 579 ( $\text{M}^+$ , 38,7), 561 (16,1), 174 (23,7), 161 (100,0) y 99 (12,1) Anál. calc. para  $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{NO}_6$ : C, 72,51; H, 8,52; N, 2,42. Observado: C, 72,47; H, 8,58; N, 2,35.

**Etapa 7. Preparación del compuesto diana 113c:**

A una solución de la 3-cetal-20-cetona (**112c**, 471 mg, 0,81 mmol) en THF (5,0 ml) se le añadió ácido acético glacial (15 ml, 261 mmol) seguido de  $\text{H}_2\text{O}$  (5,0 ml). La mezcla se llevó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. Después de 3 h, el análisis por TLC (acetona al 10 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; neutralizada con  $\text{NH}_4\text{OH}$  antes del desarrollo) indicó que el 3-cetal se había hidrolizado para dar la cetona ligeramente menos polar. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se neutralizó mediante la adición de  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado (17,6 ml, 261 mmol, pH 7 mediante un papel de pH). La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se extrajo en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x). Las fracciones orgánicas se lavaron de nuevo con  $\text{H}_2\text{O}$  (1 x) y salmuera (1 x). Los extractos combinados de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se secaron por filtración a través de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporaron al vacío para recuperar 426 mg de un vidrio de color amarillo. Este producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetona al 5 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). Las fracciones que contenían el producto altamente puro se combinaron y se evaporaron para dar un vidrio de color amarillo pálido **113c**. La trituración de **113c** con heptano produjo un sólido de color amarillo pálido. El producto se secó durante una noche en una pistola de secado con benceno para dar 189,6 mg de **113c** en forma de un sólido de color amarillo pálido con un rendimiento del 45,7 %; p.f. = 108 °C-112 °C. El análisis por HPLC en una columna de Waters Assoc. NovaPak  $\text{C}_{18}$  eluida con  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  50 mM al 30 %, pH 3,0 en MeOH a un caudal de 1 ml por min y a  $\lambda$  = 302 nm, indicó una pureza del 97,22 % con un tiempo de retención ( $t_{\text{R}}$ ) de 3,73 min. FTIR (KBr, reflectancia difusa):  $\nu_{\text{máx}}$  2935, 2822, 1723, 1664, 1609, 1511, 1488, 1451 y 1386  $\text{cm}^{-1}$ . RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,304 (s, 3 H, C18- $\text{CH}_3$ ), 3,100 (m, 4 H, piperidilo  $\alpha$ - $\text{CH}_2$ ), 3,172 (s, 3 H, C17 $\alpha$ - $\text{OCH}_3$ ), 3,450 (s, 3 H, C21- $\text{OCH}_3$ ), 4,227 y 4,370 (AB, 2 H,  $J_{\text{AB}}$  = 18,01 Hz, C21- $\text{CH}_2$ ), 4,366 (s a, 1 H, C11 $\alpha$ -CH), 5,753 (s, 1 H, C4- $\text{CH}=\text{C}$ ), 6,821 (d, 2 H, J = 8,70 Hz, 3',5'aromático-CH) y 6,985 (d, 2 H, J = 8,70 Hz, 2', 6' aromático-CH). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 517 ( $\text{M}^+$ , 57,8), 412, (4,6), 318 (6,6), 174 (1,5,8), y 161 (100,0). Anál. calc. para  $\text{C}_{33}\text{H}_{43}\text{NO}_4$ : C, 76,56; H, 8,37; N, 2,71. Observado: C, 76,45; H, 8,37; N, 2,70.

**Ejemplo 5**

Este ejemplo ilustra la preparación y las propiedades de 17 $\alpha$ -Acetoxi-11 $\beta$ -[4-(N-piperidino)fenil]-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (**123a**):



**Etapa 1. 17 $\alpha$ -Hidroxi-21-cloro-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (115):**

La 3-cetal cianohidrina (**98**, 50 g, 73,22 mmol) se agitó magnéticamente con THF recién destilado (550 ml) en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (4,47 g, 36,59 mmol) en forma de un sólido. Se añadió mediante una jeringa Et<sub>3</sub>N recién destilado (27,60 ml, 197,68 mmol) seguido de cloro-(clorometil)dimetilsilano recién destilado (25,1 ml, 190,36 mmol). La reacción se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. El siguiente día, el análisis por TLC sobre sílice (acetona al 2 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) mostró que todo el material de partida se había convertido en el silil éter. La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C en un baño de hielo seco con isopropanol, y después se eluyó con THF (800 ml). A la reacción se le añadió gota a gota diisopropilamida de litio (LDA) (2,0 M, 300 ml, 600 mmol) mediante un embudo de adición durante un periodo de 45 min. Una vez se completó la adición, la reacción se agitó durante 1,5 h a -78 °C. Se añadió mediante el embudo de adición HCl (4 N, 1250 ml, 5 mol). El baño de hielo seco se retiró, y la reacción se dejó en agitación durante una noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se neutralizó mediante la adición de NH<sub>4</sub>OH concentrado (305 ml). La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con EtOAc (3 x), se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x) y salmuera (1 x). Las fracciones orgánicas se combinaron, se filtraron a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío. El sólido resultante se trituró con éter (1000 ml), se recogió en un embudo Buchner y se lavó con más cantidad de éter. Después del secado durante una noche al vacío, se recuperaron 38,94 g de **115** en forma de un sólido de color amarillo oscuro se recuperó con un rendimiento del 76,61 %. El análisis por TLC sobre sílice (acetona al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) mostró que el material era adecuado para llevarlo directamente a la siguiente reacción; p.f. = 204 °C-207 °C. FTIR (KBr, reflectancia difusa):  $\nu_{\text{máx}}$  3465, 2946, 1729, 1664, 1599 y 1573 cm<sup>-1</sup>. RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,833 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 4,352 y 4,655 (AB, 2 H, J<sub>AB</sub> = 16,8 Hz, C21-CH<sub>2</sub>) y 5,687 (s, 1 H, C4-CH=) MS (EI) m/z (intensidad relativa): 350 (M<sup>+</sup>, 33,1), 348 (100,0), 253 (63,7), 213 (71,5) y 91 (62,6).

**Etapa 2. 17 $\alpha$ -Hidroxi-21-acetoxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (116):**

El compuesto 21-cloro (**115**, 37,90 g, 108,64 mmol), KOAc (111,83 g, 1139,63 mmol) y acetonitrilo (927 ml) se agitaron mecánicamente. La suspensión se llevó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. Después de 2,5 h, el análisis por TLC sobre sílice (acetona al 5 % en cloruro de metileno) indicó que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y el KCl precipitado se retiró por filtración a través de un embudo de vidrio sinterizado. El acetonitrilo se evaporó al vacío, y el residuo resultante se recogió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y H<sub>2</sub>O. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x) y se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x) y salmuera (1 x). Las fracciones orgánicas se combinaron, se filtraron a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío para dar 36,26 g de **116** con un rendimiento en bruto del 89,61 %. El sólido material se recogió en acetona caliente (150 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml). La solución se rascó, se sembró y se almacenó en el congelador durante 4 h. Después, los cristales se filtraron a través de un embudo de Buchner y se secaron al vacío para recuperar 10,71 g del 17 $\alpha$ -ol-21-acetato (**116**) con un rendimiento del 52,14 %. Las aguas madre se evaporaron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida eluida con acetona al 10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fracciones que contenían el 17 $\alpha$ -ol-21-acetato (**116**) se combinaron y se evaporaron al vacío para recuperar 2,58 g de un sólido de color amarillo dorado con un rendimiento del 12,61 %. El rendimiento total del 17 $\alpha$ -ol-21-acetato purificado (**116**) fue de 13,29 g de un sólido de color amarillo dorado con un rendimiento del 64,7 %; p.f. = 213 °C-218 °C. FTIR (KBr, reflectancia difusa):  $\nu_{\text{máx}}$  3475, 2947, 2951, 1744, 1720, 1646, 1606, 1578, 1367 y 1235 cm<sup>-1</sup>. RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,841 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 2,182 (s, 3 H, C21-OAc), 4,868 y 5,081 (AB, 2 H, J<sub>AB</sub> = 17,4 Hz, C21-CH<sub>2</sub>) y 5,683 (s, 1 H, C4-CH=) MS (EI) m/z (intensidad relativa): 372 (M<sup>+</sup>, 78,3), 354 (9,7), 312 (75,6), 253 (100,0) y 91 (69,3).

**Etapa 3. 17 $\alpha$ ,21-Dihidroxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (117):**

El 17 $\alpha$ -ol-21-acetato (**116**) (35,15 g, 94,37 mmol) se suspendió en MeOH recién abierto (2870 ml) y se desoxigenó por burbujeo de nitrógeno a través de la mezcla durante 45 min. Se añadió KHCO<sub>3</sub> (desoxigenado, 0,5 M, 283 ml, 141,74 mmol), y la suspensión se agitó mecánicamente y se llevó a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. Después de 10 minutos a reflujo, el análisis por TLC sobre sílice (isopropanol al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) mostró que la reacción estaba completa. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se neutralizó mediante la adición de HOAc (8,15 ml), y el MeOH se evaporó al vacío. La mezcla de reacción se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x), y se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x) y salmuera (1 x). Las fracciones orgánicas combinadas se filtraron a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío para recuperar 29,83 g del sólido con un rendimiento del 95,7 %. El sólido se recogió en acetona con una pequeña cantidad de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solución se raspó, se sembró y se almacenó en el congelador durante 1 h. Los cristales resultantes se recogieron en un embudo Buchner, se aclararon con acetona y se secaron al vacío para recuperar el primer extracto. Las aguas madre se concentraron y se almacenaron en el congelador durante una noche para proporcionar un segundo extracto de cristales. El sólido combinado recuperado fue de 16,15 g con un rendimiento en bruto del 51,8 %. Las aguas madre se evaporaron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ultrarrápida eluida con isopropanol al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fracciones que contenían el diol (**117**) se combinaron y se evaporaron al vacío para recuperar 4,86 g. El rendimiento total de **117** fue de 19,75 g de un sólido de color amarillo claro al 76,7 %; p.f. = 197 °C-204 °C. FTIR (KBr, reflectancia difusa):  $\nu_{\text{máx}}$  3917, 2954, 2869, 1715, 1635 y 1590 cm<sup>-1</sup>. RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,827 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 4,323 y 4,690 (AB, 2 H, J<sub>AB</sub> = 19,81 Hz, C21-CH<sub>2</sub>) y 5,686 (s, 1 H, C4-CH=). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 330 (M<sup>+</sup>, 100,0), 312 (10,1), 253 (61,7), 213 (64,5), 174 (26,1) y 91, (38,5).

**Etapa 4 3,20-bis-Etilendioxi-17 $\alpha$ ,21-Dihidroxi-19-norpregna-5(10),9(11)-dieno (118):**

El diol (**117**, 9,88 g, 29,89 mmol) y etilenglicol recién abierto (750 ml) se agitaron magnéticamente. A la suspensión se le añadió ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (0,49 g, 2,60 mmol) en forma de un sólido. El etilenglicol se destiló al vacío a 81 °C en 2 mm de Hg. Después de la destilación durante 3 h, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en NaHCO<sub>3</sub> saturado (250 ml) y H<sub>2</sub>O (250 ml). La mezcla se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x), se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x) y salmuera (1 x). Las fracciones orgánicas se combinaron, se filtraron a través de sulfato sódico y se evaporó al vacío para recuperar un sólido. El análisis por TLC sobre sílice (isopropanol al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) mostró que todo el material de partida se había convertido en una mezcla 85:15 de 3,20-dicetal con respecto a 3-cetal con una pequeña cantidad de subproducto. El sólido resultante se trituró con éter, se recogió en un embudo Buchner, se lavó con más cantidad de éter y se secó al vacío para recuperar 6,46 g de **118** con un rendimiento del 51,64 %. Las aguas madre se evaporaron al vacío y se purificaron a través de cromatografía ultrarrápida eluyendo con isopropanol al 4 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Ésta recuperó 0,6 g del dicetal sólido de color beige claro con un rendimiento del 4,8 %. El rendimiento total del dicetal sólido (**118**) fue de 7,06 g de un sólido de color beige claro con un rendimiento del 56,44 %; p.f. = 173 °C-176 °C. FTTR (KBr, reflectancia difusa):  $\nu_{\text{máx}}$  3452, 2892, 1652, 1436, 1370, 1223 y 1055 cm<sup>-1</sup>. RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,795 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 3,686 y 3,894 (AB, 2 H, J<sub>AB</sub> = 12,61 Hz, C21-CH<sub>2</sub>), 3,987 (s, 4 H, C3-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 4,130 (m, 4 H, C<sub>20</sub>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-) y 5,555 (s a, 1 H, C11-CH=). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 418 (M<sup>+</sup>, 5,6), 400 (0,7), 387 (3,9), 314 (3,5), 211 (4,6) y 103 (100,0).

**Etapa 5. 3,20-bis-Etilendioxi-17 $\alpha$ -hidroxi-21-metoxi-19-norpregna-S(10),9(11)-dieno (119):**

A una solución del dicetal (**118**, 0,5 g, 1,19 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml) se le añadió 1,8-bis-(dimetilamino)naftaleno ("Proton Sponge", 1,28 g, 5,97 mmol) seguido de tetrafluoroborato de trimetiloxonio (0,88 g, 5,97 mmol). La mezcla se agitó mecánicamente en un baño de hielo en una atmósfera de nitrógeno. El baño de hielo se dejó fundir para llevar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h, momento en el que el análisis por TLC (isopropanol al 5 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) indicó que la reacción se había completado. La mezcla se vertió en un embudo de decantación y se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x). Los extractos de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x) se combinaron, se filtraron a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío. El residuo resultante se recogió en EtOAc, se lavó con HCl 1 N enfriado con hielo (2 x), H<sub>2</sub>O (1 x), NaHCO<sub>3</sub> saturado (1 x), H<sub>2</sub>O (1 x) y salmuera (1 x). Las fracciones combinadas de EtOAc (3 x) se filtraron a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío para dar 0,5 g de **119** en forma de una espuma de color amarillo con un rendimiento del 97,14 %. El material era de una pureza adecuada para llevarlo a la epoxidación posterior. La reacción se repitió para producir un total de 13,57 g del compuesto 21-metoxi (**119**). RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,798 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 3,415 (s, 3 H, C21-OCH<sub>3</sub>), 3,546 y 3,715 (AB, 2 H, J<sub>AB</sub> = 10,51 Hz, C21-CH<sub>2</sub>), 3,985 (s, 4 H, C3-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 4,05 (m, 4 H, C<sub>20</sub>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-) y 5,54 (s a, 1 H, C11-CH=). La descomposición de la muestra analítica impidió un análisis adicional.

**Etapa 6. 3,20-bis-Etilendioxi-5 $\alpha$ ,10 $\alpha$ -epoxi-17 $\alpha$ -hidroxi-21-metoxi-19-norpregn-9(11)-eno (120):**

Se agitó mecánicamente de forma vigorosa hexafluoroacetona trihidrato (6,49 ml, 46,64 mmol) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) a 4 °C. Se añadieron Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> sólido (3,67 g, 25,91 mmol) y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30 % (7,01 ml, 68,39 mmol) y se agitó durante 15 minutos a 4 °C. A la mezcla se le añadió una solución fría del compuesto 21-metoxi (**119**, 13,45 g, 31,09 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) a través de un embudo adicional durante un periodo de 1 h. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante una noche a 4 °C. El examen por TLC (EtOAc al 25 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) mostró que todo el material de partida se había convertido en una mezcla de los epóxidos  $\alpha$  y  $\beta$  en una relación de aproximadamente 2:1. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> al 10 % (1 x), NaHCO<sub>3</sub> saturado (1 x) y H<sub>2</sub>O (1 x). Los extractos combinados de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x) se filtraron a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío para recuperar 14,06 g del epóxido (**120**) en forma de una espuma de color blanco con rendimiento cuantitativo. La mezcla 2:1 de epóxidos  $\alpha$  y  $\beta$  se usó directamente para la reacción de Grignard posterior. RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,700 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 3,407 (s, 3 H, C21-OCH<sub>3</sub>), 3,539 y 3,692 (AB, 2 H, J<sub>AB</sub> = 10,51 Hz, C21-CH<sub>2</sub>), 4,051 (m, 8 H, C3- y C<sub>20</sub>-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-), 5,819 (s a, 0,3 H, C11-CR= de  $\beta$ -epóxido), y 5,997 (s a, 0,6 H, C11-CH= de  $\alpha$ -epóxido). La descomposición de la muestra analítica impidió un análisis adicional.

**Etapa 7. 3,20-bis-Etilendioxi-5 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -dihidroxi-11 $\beta$ -[4-(N-piperidino)fenil]-21-metoxi-19-norpregn-9-eno (121a):**

El magnesio (1,27 g, 52,25 mmol), un cristal de yodo, THF seco (55 ml), y una gota de 1,2-dibromoetano se agitaron juntos en utensilios de cristal secos sobre nitrógeno. En el matraz de reacción se añadió una solución de N-(4-bromofenil)piperidina (véase, Ejemplo 2, Etapa 5) (13,80 g, 57,48 mmol) en THF seco (45 ml), después se aclaró con 10 ml más de THF. La mezcla se calentó hasta que se fue todo el metal de magnesio. La reacción se dejó a reflujo durante 1,5 h, y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de cobre (I) (0,57 g, 5,75 mmol), y la agitación continuó durante 1 h. A la reacción se le añadió una solución del epóxido (**120**, 4,69 g, 10,45 mmol) en THF seco y se aclaró con 10 ml más de THF. La reacción se agitó en una atmósfera de nitrógeno, a temperatura ambiente, durante 1 h. La reacción se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl saturado (138 ml). El aire se aspiró a través de la mezcla con agitación vigorosa durante 20 min. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, se extrajo con éter (3 x), se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x) y salmuera (1 x). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> durante 0,5 h, y se evaporaron al vacío para recuperar 12,97 g del producto en bruto. El análisis por TLC (acetona al

20 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) mostró muchas impurezas. El material en bruto se trituró con pentano para recuperar 4,45 g de un sólido de color verde pálido. El análisis por TLC (acetona al 20 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) mostró una pequeña cantidad de subproducto aún presente. El precipitado se purificó adicionalmente por cromatografía en columna ultrarrápida (acetona al 10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Las fracciones que contenían el aducto de Grignard puro (**121a**) se combinaron y se evaporaron al vacío para recuperar 2,56 g de un sólido de color agua-verde con un rendimiento del 40,17 %. Las aguas madre de la trituración se combinaron y se evaporaron al vacío para recuperar 8,15 g de material. La purificación de este material por cromatografía en columna ultrarrápida (acetona al 20 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó 0,29 g de una goma de color verde. Todos los productos recuperados se combinaron y se trituraron con éter para recuperar un total de 2,16 g de aducto de Grignard (**121a**) con un rendimiento del 33,9 %; p.f. = 218 °C-220 °C. FTIR (KBr, reflectancia difusa):  $\nu_{\text{máx}}$  3508, 2940, 1609 y 1509 cm<sup>-1</sup>. RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,449 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 3,094 (t, 10 H, -NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>), 3,437 (s, 3 H, C21-OCH<sub>3</sub>), 3,989 (m, 10 H, C3 y C20-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O- y C21-CH<sub>2</sub>-), 6,822 (d, 2 H, J = 8,85, 3', 5' aromático-CH) y 7,067 (d, 2 H, J = 8,85 Hz, 2', 6' aromático-CH). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 609 (M<sup>+</sup>, 29,1), 591 (46,6), 364 (8,6), 174 (29,2), 161 (100,0) y 117 (96,4). Anál. calc. para C<sub>36</sub>H<sub>51</sub>N<sub>7</sub>·1/3H<sub>2</sub>O: C, 70,22; H, 8,46; N, 2,27. Observado: C, 70,10; H, 8,33; N, 2,40.

#### ***Etapas 8. 17 $\alpha$ -Hidroxi-11 $\beta$ -[4-(N-piperidino)fenil]-21-metoxi-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona (**122a**):***

Una solución del aducto de Grignard (**121a**, 2,10 g, 3,44 mmol) en THF (20 ml) se agitó mecánicamente en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadieron ácido trifluoroacético (60 ml, 764,26 mmol) y H<sub>2</sub>O (20 ml), y la mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno durante 3 h. El examen por TLC (acetona al 20 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo, y se añadió lentamente NH<sub>4</sub>OH (51,46 ml) para neutralizar la reacción a un pH de 7 mediante un papel de pH. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con EtOAc (3 x). Las fracciones orgánicas se lavaron con H<sub>2</sub>O (2 x) y salmuera (1 x). Las fracciones combinadas de EtOAc se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío para dar 1,70 g de una espuma de color ámbar. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetona en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para recuperar 1,16 g de **122a** en forma de una espuma de color amarillo brillante con un rendimiento del 66,95 %; p.f. = 211 °C-216 °C. FTIR (KBr, reflectancia difusa):  $\nu_{\text{máx}}$  3429, 2941, 1721, 1648, 1601 y 1511 cm<sup>-1</sup>. RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,391 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 2,979 (t, 10H, -NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>), 3, 454 (s, 3 H, C21-OCH<sub>3</sub>), 4,243 y 4,383 (AB, 2H, J<sub>AB</sub> = 17,71 Hz, C21-CH<sub>2</sub>-), 5,762 (s, 1H, C4-CH=), 6,820 (d, 2 H, J = 8,55 Hz, 3', 5' aromático-CH) y 6,980 (d, 2 H, J = 8,55 Hz, 2', 6' aromático-CH). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 503 (M<sup>+</sup>, 57,9), 318 (5,8), 174 (12,3) y 161 (100,0). Anál. calc. para C<sub>32</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub>·1/3H<sub>2</sub>O: C, 75,42; H, 8,24; N, 2,75. Observado: C, 75,23; H, 8,04; N, 2,94.

#### ***Etapas 9 Preparación del compuesto diana **123a**:***

Una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml), anhídrido trifluoroacético (11,70 g, 55,65 mmol) y ácido acético glacial (3,35 g, 55,59 mmol) se agitó en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, y se añadió ácido p-toluenosulfónico monohidrato (0,47 g, 2,45 mmol). El 17 $\alpha$ -OH (**122a**, 1,12 g, 2,22 mmol) disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7,5 ml) se transfirió al matraz de reacción y después se aclaró con 8 ml más de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. El examen por TLC (acetona al 10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) mostró que la reacción se había completado. La reacción se mantuvo a 0 °C, se diluyó con H<sub>2</sub>O (30 ml) y después se neutralizó mediante la adición de NH<sub>4</sub>OH (11,45 ml). Se añadió más cantidad de NH<sub>4</sub>OH hasta que se alcanzó el pH de 6-7 mediante un papel de pH. La mezcla se transfirió a un embudo de decantación, las capas se dejaron separar y después las fracciones de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se lavaron con H<sub>2</sub>O (1 x) y salmuera (1 x). Las fracciones orgánicas se filtraron a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporaron al vacío para dar 1,21 g de una espuma de color amarillo oscuro. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (acetona al 10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) para dar 1,08 g de **123a** en forma de una espuma de color amarillo brillante. Después, el producto purificado se trituró con pentano para dar 0,92 g de **123a** en forma de un polvo amarillo pálido con un rendimiento del 76 %; p.f. = 1,42 °C-144 °C. FTIR (KBr, reflectancia difusa):  $\nu_{\text{máx}}$  2941, 2360, 2338, 1,737, 1664, 1608 y 1512 cm<sup>-1</sup>. RMN (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  0,378 (s, 3 H, C18-CH<sub>3</sub>), 2,105 (s, 3 H, C17 $\alpha$ -OAc), 3,095 (t, 10 H, -NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>), 3, 413 (s, 3 H, C21,-OCH<sub>3</sub>), 4,099 y 4,307 (AB, 2 H, J<sub>AB</sub> = 17,11 Hz, C21-CH<sub>2</sub>-), 4,377 (d, 1H, J = 6,60 Hz, C11 $\alpha$ -CH), 5,779 (s, 1H, C4-CH=), 6,810 (d, 2 H, J = 8,70 Hz, 3', 5' aromático-CH) y 6,973 (d, 2 H, J' = 8,70 Hz, 2', 6' aromático-CH). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 545 (M<sup>+</sup>, 34,5), 485 (8,6), 412 (2,2), 174 (10,1), 161 (100,0) y 105 (2,5). Anál. calc. para C<sub>34</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>5</sub>·10H<sub>2</sub>O: C, 74,59; H, 7,95; N, 2,56. Observado: C, 74,58; H, 7,89; N, 2,65.

#### **Ejemplo 6**

Este ejemplo ilustra la preparación y las propiedades de 17 $\alpha$ -Acetoxi-11 $\beta$ -[(4-N-piperidino)fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona 3-oxima (**141**) (Figura 4):

En una atmósfera de nitrógeno, una solución de la dienodiona (**71**, 200 mg, 0,38 mmol) en EtOH absoluto (25 ml) se trató con un exceso de 10 veces de clorhidrato de hidroxilamina sólido (269 mg, 3,87 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente, durante 11/4 h. En ese tiempo, el análisis por TLC (acetona al 10 % en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) no mostró material de partida y mostró dos manchas principales más polares. La reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x). Las fracciones de color naranja

se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 290 mg de polvo de color blanquecino. La cromatografía ultrarrápida (acetona al 10 % en cloruro de metileno) dio 177 mg del material. La trituración con pentano con sonicación dio 163 mg de **141** en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 80,8 % después del secado. El análisis por HPLC indicó una relación syn:anti de 1:3,2; p.f. = 167 °C-172 °C. FTIR (KBr, reflectancia difusa):  $\nu_{\text{máx}}$  3237, 2932, 2855, 1735, 1714, 1610, 1512, 1452, 1369 y 1236  $\text{cm}^{-1}$ . RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0306 (s, 3 H, C18- $\text{CH}_3$ ), 2,086 (s, 3 H, C17 $\alpha$ -OAc), 2,125 (s, 3H, C21- $\text{CH}_3$ ), 3,10 (m, 4 H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N-}$  del anillo de piperidina) 4,33 (m, 1H, C11 $\alpha$ -CH), 5,869 (s, 1H, C4-CH= de *anti*-oxima), 6,525 (s, 1H, C4-CH= de *syn*-oxima) y 6,805-6,975 (dd, 4H, aromático-CH), MS (EI) m/z (intensidad relativa): 530 ( $\text{M}^+$ ). Anál. calc. para  $\text{C}_{33}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{N}_2$ : C, 74,72; H, 7,92; N, 5,28. Observado: C, 73,73; H, 8,16; N, 5,16.

### Ejemplo 7

Este ejemplo ilustra la preparación y las propiedades de 17 $\alpha$ -Metoxi-11 $\beta$ -[4-(N-piperidino)fenil]-19-norpregna-4,9-dieno-3,20-diona 3-óxido (**142b**) (Figura 6):

En una atmósfera de nitrógeno, una solución de la dienodiona (**97b**, 250 mg, 0,513 mmol) en EtOH absoluto (25 ml) se trató con un exceso de 10 veces de clorhidrato de hidroxilamina sólido (38 mg, 5,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,1/4 h. En ese tiempo, el análisis por TLC (acetona al 10 % en cloruro de metileno) no mostró material de partida y mostró dos productos principales más polares. La reacción se diluyó con una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x). Las fracciones orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 260 mg de una espuma de color amarillo. La cromatografía ultrarrápida (acetona al 10 % en cloruro de metileno) dio 186 mg del material. La trituración con pentano con raspado y sonicación dio 172 mg del producto **142b** después del secado. El análisis por HPLC indicó que este material era puro al 94 %. Dos análisis más por cromatografía en columna ultrarrápida, trituración con pentano y secado de nuevo al vacío produjeron 143 g de **142b** en forma de un sólido de color blanquecino con un rendimiento del 55,5 %; p.f. = 157 °C-162 °C (gel de color ámbar) y 195 °C-200 °C (fusiones de gel). El análisis por HPLC en una columna Waters NovaPak C<sub>18</sub> ODS eluida con MeOH:agua (80:20) con Bt<sub>3</sub>N al 0,05 % a un caudal de 1 ml por min y a  $\lambda = 260$  nm indicó una pureza del 97,9 %. FTIR (KBr, reflectancia difusa):  $\nu_{\text{máx}}$  3183, 2934, 1707, 1610, 1511, 1450, 1385, 1349 y 1234  $\text{cm}^{-1}$ . RMN (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0,239 (s, 3 H, C18- $\text{CH}_3$ ), 2,175 (s, 3H, C21- $\text{CH}_3$ ), 3,07-3,150 (m, 4 H,  $-\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$  del anillo de piperidina), 3,13 (s, 3 H, C17 $\alpha$ -OCH<sub>3</sub>), 4,28 - 4,30 (d., 1 H, C11 $\alpha$ -CH), 5,840 (s, 0,69 H, C4-CH= de *anti*-oxima), 6,493 (s, 0,31H, C4-CH= de *syn*-oxima), 6,8 - 7 .0 (dd, 4H, aromático-CH). MS (EI) m/z (intensidad relativa): 502 ( $\text{M}^+$ ). Anál. calc. para  $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{N}_2$ : 76,46; H, 8,42; N, 5,57. Observado: C, 75,38; H, 8,60; N, 5,39.

### Propiedades biológicas de los compuestos de Fórmula I

#### MATERIALES Y MÉTODOS

##### **Análisis estadístico**

El análisis estadístico se efectuó usando métodos estándar y un sistema de manejo de datos PROPHET funcionando sobre OS 4.4.1 de SUN Microsystems (Bliss, Cl., The Statistics of Bioassay, Nueva York, Academic Press (1952); Hollister, C., Nucleic Acids Research, 16:1873-1875 (1988)). Están disponibles los datos en bruto, el análisis estadístico y de regresión.

##### **Prueba AntiMcGinty (McGinty, et al., Endocrinology, 24:829-832 (1939))**

Se mantuvo a conejos hembra inmaduros de raza New Zealand White (de aproximadamente 1 kg de peso corporal) en condiciones estándar de laboratorio y recibieron una inyección subcutánea de 5  $\mu\text{g}$  de estradiol en etanol/aceite de sésamo al 10 % diariamente durante 6 días consecutivos. Veinticuatro horas después de la última inyección de estradiol (día 7) se sometió a los animales a cirugía abdominal de esterilización para ligar un segmento de 3-4 cm de ambas trompas de falopio. Se inyectó el compuesto experimental en un disolvente adecuado (normalmente etanol/aceite de sésamo al 10 %) por vía intraluminal en el segmento ligado de una trompa de falopio y el otro vehículo solo en el segmento ligado de la trompa contralateral. El volumen de inyección se limitó a 0,1 ml, y se tuvo precaución para evitar filtración. Se administró una dosis estimulante de progesterona (0,8 mg/día) por vía subcutánea a cada conejo a diario durante los tres días siguientes (días 7, 8 y 9) con el fin de inducir la proliferación endometrial. Se sacrificó a todos los animales en el día 10, cuando se extirpó un segmento central a las ligaduras y se fijó en formalina tamponada neutra al 10 % y se remitió para procesamiento histológico. Se evaluaron microscópicamente secciones de cinco micrómetros teñidas con hematoxilina y eosina (H&E) respecto del grado de proliferación glandular endometrial de acuerdo con el método de McPhail. (McPhail, J. Physiol., 83:145 (1934). Se calculó la inhibición porcentual de proliferación endometrial para cada conejo y se registró la media del grupo de cinco animales.

**Prueba AntiClauberg (Clauberg, C., Zentr. Gynakol., 54:2757-2770 (1930))**

Se mantuvo a conejos hembra inmaduros de raza New Zealand White (de aproximadamente 1 kg de peso corporal) en condiciones estándar de laboratorio y recibieron una inyección subcutánea de 5 µg de estradiol en etanol/aceite de sésamo al 10 % diariamente durante 6 días consecutivos. Veinticuatro horas después de la última dosis de estradiol (día 7) los animales recibieron progesterona mediante inyección subcutánea (0,8 mg/día) y el compuesto experimental en un vehículo adecuado (normalmente etanol/aceite de sésamo al 10 %) por vía oral o por vía subcutánea durante cinco días consecutivos. Un grupo de conejos recibió únicamente progesterona. Veinticuatro horas después de la última dosis se sacrificó a todos los animales para extirparles el útero, que se limpió de toda la grasa y tejido conectivo, se pesó con una aproximación de 0,2 mg y se puso en formalina tamponada neutra al 10 % para su posterior procesamiento histológico. Se evaluaron microscópicamente secciones de cinco micrómetros teñidas con hematoxilina y eosina (H&E) respecto del grado de proliferación glandular endometrial de acuerdo con el método de McPhail (McPhail, *anteriormente citado*). La inhibición porcentual de proliferación endometrial en cada nivel de dosis del compuesto experimental se derivó mediante comparación con los animales estimulados únicamente con progesterona.

**Prueba postcoital**

Se mantuvo a ratas hembra adultas de raza Sprague-Dawley en condiciones estándar de laboratorio, 14 horas de luz y 10 horas de oscuridad cada día y cohabitaron con machos de fertilidad demostrada durante el proestro. Los animales positivos a esperma se asignaron al azar a grupos experimentales y de control. El día en que se encontró esperma vaginal en los lavados vaginales constituyó el día 0 de gestación. Las ratas recibieron compuestos experimentales o vehículo (control) a diario por vía oral en los días 0-3 o 4-6 y se sacrificaron entre los días 10 y 17 para registrar el número y condición de productos de la concepción.

**Prueba antiovulatoria**

Se mantuvo a ratas hembra inmaduras de raza Sprague-Dawley que pesaban de 200 a 250 g en condiciones estándar de laboratorio, 14 horas de luz y 10 horas de oscuridad cada día. Se obtuvieron a diario lavados vaginales y se evaluaron microscópicamente para establecer el ciclo estral de cada animal. Se usaron en la prueba los animales que mostraban dos ciclos consecutivos de cuatro días. Cada grupo de dosis consistió en ocho ratas y un grupo sirvió como el control de vehículo. Se dosificó a los animales a medio día en el día del proestro y se sacrificaron 24 horas después cuando los óvulos pueden normalmente visualizarse en la ampolla distendida del oviducto usando un microscopio de disección. Se extirparon los oviductos, se efectuó una incisión en la ampolla distendida y se extrajeron los óvulos en una gota de agua en un portaobjetos de microscopio de tal forma que podía contarse el número expulsado. Históricamente, los animales de control expulsaron entre 12 y 14 óvulos durante cada ciclo estral. Los agentes que inhiben la ovulación normalmente muestran un efecto de "todos o ninguno"; es raro que la ovulación esté "parcialmente" inhibida. Los grupos de tratamiento se compararon con los grupos de control usando una tabla de contingencia al 95 % o se estableció la DE<sub>100</sub> con niveles de dosis adicionales.

**Afinidades de unión relativas por los receptores de progesterona y glucocorticoides**

Se obtuvieron úteros y glándulas de timo de conejos hembra inmaduros cebadas con estradiol de la raza New Zealand White para la preparación de citosoles para los ensayos de receptor de progesterona y glucocorticoides, respectivamente. Los tejidos se extirparon y se pusieron inmediatamente en tampón TEGDM enfriado en hielo (Tris 10 mM, pH 7,4; EDTA 1,5 mM; glicerol al 10 % vol/vol; ditioneitol [DTT] 1 mM; y molibdato de sodio 20 mM). Se diseccionaron los tejidos eliminando tejido conectivo y grasa, se pesaron y se trituraron finamente. Los tejidos triturados se homogenizaron el 3 volúmenes de TEGDM/g con cuatro agitaciones de 10 segundos en un dispositivo VirTis Cyclone ajustado a velocidad semimáxima con un periodo de enfriamiento de 30 segundos (sobre hielo) entre agitaciones. Los homogenizados se centrifugaron a 109.663 g a 4 °C durante 1 hora para dar la fracción de citosol soluble. Las alícuotas de citosol se congelaron rápidamente y se almacenaron a -75 °C.

Todos los ensayos de unión se llevaron a cabo a 2-6 °C durante 16-18 horas. Se usaron los siguientes ligandos radiactivos: [1,2-<sup>3</sup>H]-progesterona (50,0 Ci/mmol) para el receptor de progesterona (PR). [6,7-<sup>3</sup>H(N)]-dexametasona (39,2 Ci/mmol) para el receptor de glucocorticoides (GR) y [2,4,6,7-<sup>3</sup>H(N)]-estradiol para el receptor de estrógenos. Para los ensayos de receptor RBA de progesterona se añadieron 0,02 ml de citosol uterino o tampón TEGDM, 0,05 ml de varias concentraciones de compuestos de ensayo o progesterona, 0,13 ml de tampón TEGDM y 0,05 ml de [<sup>3</sup>H] progesterona a tubos duplicados. Para los ensayos de receptor RBA de glucocorticoides se añadieron 0,1 ml de citosol de timo o tampón TEGDM, 0,05 ml de varias concentraciones de compuestos de ensayo o dexametasona, 0,05 ml de tampón TEGDM y 0,05 ml de [<sup>3</sup>H]-dexametasona a tubos duplicados. Para los ensayos de receptor RBA de estrógenos se añadieron 0,05 ml de citosol uterino, 0,1 ml de tampón TEGDM, 0,05 ml de varias concentraciones de compuestos de ensayo o estradiol y 0,05 ml de [<sup>3</sup>H]-estradiol a tubos duplicados. Las concentraciones de los compuestos de ensayo, progesterona, dexametasona y estradiol estaban en el intervalo entre 0,05 a 100 nM y las concentraciones de los competidores estaban en el intervalo de 0,5 a 500 nM. La unión total se midió a concentraciones de radioligando de 3,5 nM y la unión no específica se midió en presencia de un exceso de 200 veces de progesterona no marcada (PR), dexametasona (GR) o dietilestilbestrol (ER), respectivamente.

En todas las incubaciones el ligando unido y libre se separa usando carbón cubierto con dextrano (DCC). Se añadió una alícuota de 0,1 ml de DCC (0,5 % de carbón/0,05 % de dextrano T-70) a cada tubo. Se agitaron vorticialmente los tubos y se incubaron sobre hielo durante 10 minutos. Se añadieron cinco décimos de ml de tampón TEG (sin DTT o molibdato) a todos los tubos para mejorar la recuperación del sobrenadante después de la centrifugación. Se precipitó el carbón mediante centrifugación a 2.100 g durante 15 minutos a 4 °C. Los sobrenadantes que contenían los complejos [<sup>3</sup>H]-esteroide receptor se decantaron en viales que contenían 4 ml de Optifluor (Packard Instrument Co.), se agitaron vorticialmente, se equilibraron en un contador de centelleo líquido durante 30 minutos y después se contaron durante 2 minutos. Esto proporcionó la cantidad de [<sup>3</sup>H]-esteroide unido a receptor a cada concentración de competidor.

Se determinaron las curvas patrón y la CE<sub>50</sub> (concentración eficaz) para cada curva patrón y la curva para cada compuesto de ensayo introduciendo los datos de recuento ([<sup>3</sup>H]-progesterona, [<sup>3</sup>H]-dexametasona o [<sup>3</sup>H]-estradiol unidos a receptor) en un programa informático sigmoideal de cuatro parámetros (Programa de Reducción de Datos de Inmunoensayo RiaSmart®, Packard Instrument Co., Meriden, Connecticut). Se calculó el RBA para cada compuesto de ensayo usando la siguiente ecuación:

$$RBA = \frac{CE_{50} \text{ Estándar}}{CE_{50} \text{ Compuesto de Ensayo}} \times 100$$

Donde CE<sub>50</sub> Estándar = concentración molar de progesterona, dexametasona o estradiol sin marcar necesaria para disminuir [<sup>3</sup>H]-progesterona (PR), [<sup>3</sup>H]-dexametasona (GR) o [<sup>3</sup>H]-estradiol unidos al 50 % del control de tampón respectivo (radioligando unido al 100 %) y CE<sub>50</sub> Compuesto de ensayo = concentración molar de compuesto de ensayo necesaria para disminuir [<sup>3</sup>H]-progesterona (PR), [<sup>3</sup>H]-dexametasona (GR) o [<sup>3</sup>H]-estradiol unidos al 50 % del control de tampón respectivo (radioligando unido al 100 %).

## RESULTADOS

### EJEMPLO 1

Ya que la mifepristona (CDB-2477) se usa frecuentemente como estándar de referencia, la Tabla 2, *más adelante*, contiene datos que comparan la actividad antiprogestacional y la afinidad de unión relativa para los receptores de progesterona y glucocorticoides de CDB-2914 con este estándar. Los estudios recientes han mostrado una buena correlación entre la afinidad de unión relativa por el receptor de glucocorticoides y una prueba biológica basada en el antagonismo de la involución del timo inducida por dexametasona en ratas macho adrenalectomizadas.

Tabla 2

CDB N°	COMPUESTO N°	AFINIDAD DE UNIÓN <sup>1</sup>		ACTIVIDAD BIOLÓGICA		
		Progesterona	Glucocorticoide	antiClauberg <sup>2</sup>	Postcoital <sup>3</sup>	Antiovulador <sup>4</sup>
2914	69 B	122 (234)	114	100	2	1
3875	69 A	164	30	97		
3247	69C	91	49	-10	2*	
3248	69D	40	89	débil (subcutánea)	inactiva a 2*	
4243	91	171	59	inactiva		
4418	70	79	72	~25		
4363	71	123 (203)	20	253	0,5	>16
4399	72	109	110	35		
4176	74	131	32	< 10		
4324	97a	120	52	110		
4398	97b	47	38	99		
4455	106 a					
4241	106b	136 (172)	14	34		
4400	113 A	117(237)	62	229		
4454	113 B	59	34			
4417	113c	63	45	70		
4239	123 a	174 (140)	11	45-83		
4416	123b	64	45	77		
4393	139	30	79	inactiva		
4247	126 a	95	43	170		
4362	126b	76	15	125		
4374	126c	68	67	224		
4361	129	155	20	303		
4306	133	82	13	95		

4352	138	63	14	57		
<sup>1</sup> Receptor de progesterona (útero de conejo cebado con estrógenos); progesterona = 100 % El número en 0 es la afinidad de unión relativa de la isoforma A de receptor de progesterona humano Receptor de glucocorticoides (timo de conejo cebado con estrógenos) dexametasona = 100 %. <sup>2</sup> antiClauberg - oral excepto cuando se indica; CDB-2914 =100 (asignado). <sup>3</sup> Postcoital-oral, MED <sub>100</sub> de rata (mg/day) días 0-3 o *días 4-6 subcutánea; día de esperma en lavados vaginales = día 0. <sup>4</sup> Antiovulatorio - oral, MED <sub>100</sub> de rata (mg) única dosis a medio día en el día del proestro.						

## EJEMPLO 2

### *AntiClauberg*

5 Los días desde las pruebas antiClauberg después de la administración oral se muestran en las Tablas 1 y 2. Los compuestos 15, 38, 40, 41, 46, 71, 97a, 113a, 126 a, 126b, 126c y 129 mostraron mayor actividad que el estándar, 69B. Los estudios previos han demostrado que 69 B es significativamente más potente que la mifepristona (3,27 X; 95 % C.I. = 1,41-7,58) en esta prueba. Los compuestos 15, 38, 71 y 129 representan a cuatro de los compuestos  
 10 antiprogestacionales más potentes conocidos, y su baja afinidad de unión por el receptor de glucocorticoides predeciría una actividad de glucocorticoides mínima.

### *Postcoital*

15 El compuesto 71 mostró aproximadamente cuatro veces la actividad contraceptiva postcoital del estándar, compuesto 69B, después de la administración oral en los días 0-3 de gestación.

### *Antiovulatorio*

20 El compuesto 71 no fue completamente activo a un nivel de dosis de 16 veces el MED<sub>100</sub> para el estándar, compuesto 69B, y el compuesto 113a solo mostró aproximadamente un 6 % de la actividad antiovulatoria del estándar.

### *Afinidad de unión relativa por los receptores de progesterona y glucocorticoides*

25 Las afinidades de unión relativas por el receptor de progesterona (citosol uterino de conejo cebado con estrógenos) y por el receptor de glucocorticoides (citosol tímico de conejo cebado con estrógenos) se muestran en la Tabla 1. También se ensayaron diversos compuestos respecto de su afinidad de unión por la isoforma A del receptor de progesterona. Los compuestos 12, 13, 14A, 14 B, 15, 28, 38, 69 A, 91, 71, 72, 73, 97 a, 106b, 113a, 113d, 112b y  
 30 129 mostraron afinidades de unión mayores que las observadas para el estándar, compuesto 69B. Por otra parte, la mayoría de los compuestos ensayados mostraron una afinidad de unión reducida tanto por el receptor de progesterona como por el de glucocorticoides.

## DISCUSIÓN

35 Muchos miembros de una serie de derivados de 19-norprogesterona poseen una actividad antiprogestacional potente después de la administración oral en animales experimentales. Muestran una gran afinidad de unión por el receptor de progesterona (uterino de conejo) y solo una afinidad de unión relativa modesta por el receptor de glucocorticoides (timo de conejo). Esto se refleja en ensayos antiprogestacionales estándar que muestran una fuerte  
 40 inhibición de las alteraciones inducidas por progesterona del endometrio uterino de conejo. Se anticipa que la afinidad de unión reducida por el receptor de glucocorticoides reflejará una actividad biológica antiglucocorticoide disminuida.

45 Se conocen agentes antiprogestacionales, incluyendo mifepristona, para prevenir la implantación en ratas (Dao, B., et al., Contraception, 54:243-258 (1996); Reel, J., et al., Contraception, 58:129-136 (1998)), cobayas (Batista, M., et al., Am. J. Obstet. Gynecol., 165:82-86 (1991), y seres humanos (Baulieu, E., Clinical Applications of Mifepristone (RU 486) and Other Antiprogestins (Donaldson, M., Dorflinger, L., Brown, S. y Benet, L. (eds.), National Academy Press, pp. 72-119 (1993)). El compuesto 71 fue cuatro veces más potente que el estándar, compuesto 69B, para prevenir el embarazo cuando se administró por vía oral en los días 0-3 de la supuesta gestación. Curiosamente, el  
 50 compuesto 71 tuvo solo un 5 % de la potencial del estándar en la inhibición de la ovulación. Tanto el compuesto 69B como la mifepristona han demostrado inhibir la ovulación en ratas (Dao, et al., anteriormente citado), y se ha demostrado que la mifepristona afecta a la ovulación en sujetos humanos (Baulieu, et al., anteriormente citado). Se ha demostrado que el compuesto 69B afecta tanto al desarrollo folicular como a la ovulación así como a la maduración endometrial en sujetos humanos después de una sola dosis oral (datos no publicados).

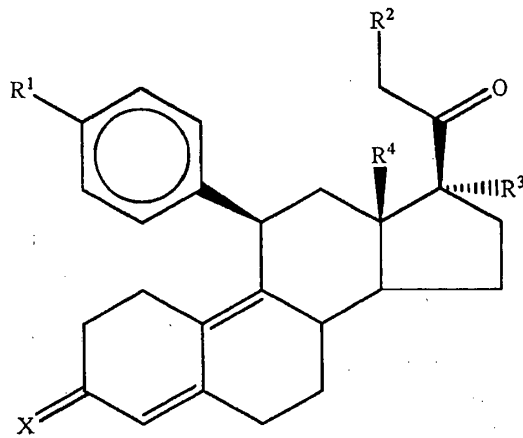
55 El compuesto 113a mostró una elevada afinidad de unión tanto por el receptor de progesterona de conejo (isoforma B) como por el receptor de progesterona humano (isoforma A). Esto se reflejó en una actividad antiprogestacional *in vivo* donde fue más de dos veces más activo que el patrón, compuesto 69B. También mostró una afinidad de unión reducida por el receptor de glucocorticoides y fue aproximadamente la mitad de eficaz que el compuesto 69B para

prevenir el embarazo en la prueba postcoital. Extrañamente, este compuesto tuvo solo un 6 % de la actividad del estándar para inhibir la ovulación. Por lo tanto, el compuesto 113a puede representar un esteroide antiprogestacional con una elevada especificidad de tejido.



REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula general:



5

donde

R<sup>1</sup> es -NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>;  
R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
R<sup>3</sup> es metoxi;  
R<sup>4</sup> es metilo; y

10

X es =O;  
R<sup>1</sup> es -NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>;  
R<sup>2</sup> es acetoxi;  
R<sup>3</sup> es acetoxi;  
R<sup>4</sup> es metilo; y

15

X es =O;  
R<sup>1</sup> es -NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>;  
R<sup>2</sup> es metoxi;  
R<sup>3</sup> es metoxi;  
R<sup>4</sup> es metilo; y

20

X es =O;  
R<sup>1</sup> es -NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>;  
R<sup>2</sup> es metoxi;  
R<sup>3</sup> es acetoxi;  
R<sup>4</sup> es metilo; y

25

X es =O;  
R<sup>1</sup> es -NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>;  
R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
R<sup>3</sup> es acetoxi;  
R<sup>4</sup> es metilo; y

30

X es =N-OR<sup>5</sup>, donde R<sup>5</sup> es hidrógeno;  
R<sup>1</sup> es -NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>;  
R<sup>2</sup> es hidrógeno;  
R<sup>3</sup> es metoxi;  
R<sup>4</sup> es metilo; y

35

X es N-OR<sup>5</sup>, donde R<sup>5</sup> es hidrógeno;  
R<sup>1</sup> es -NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>;  
R<sup>2</sup> es H;  
R<sup>3</sup> es OH;  
R<sup>4</sup> es metilo; y

40

X es =O;  
R<sup>1</sup> es -NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>;  
R<sup>2</sup> es Cl;  
R<sup>3</sup> es OH;

45

R<sup>4</sup> es metilo; y X es =O;  
R<sup>1</sup> es NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>;  
R<sup>2</sup> es acetoxi;  
R<sup>3</sup> es OH;  
R<sup>4</sup> es metilo; y

50

X es =O; o

R<sup>1</sup> es -NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>;

R<sup>2</sup> es metoxi;

R<sup>3</sup> es OH;

R<sup>4</sup> es metilo; y

5 X es =O y donde, en todos los casos, -NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub> significa un grupo N-piperidino.

2. El compuesto de la reivindicación 1, donde:

R<sup>1</sup> es -NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>;

10 R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>3</sup> es metoxi;

R<sup>4</sup> es metilo; y

X es =O.

15 3. El compuesto de la reivindicación 1, donde:

R<sup>1</sup> es -NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>;

R<sup>2</sup> es acetoxi;

20 R<sup>3</sup> es acetoxi;

R<sup>4</sup> es metilo; y

X es =O.

4. El compuesto de la reivindicación 1, donde:

25 R<sup>1</sup> es -NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>;

R<sup>2</sup> es metoxi;

R<sup>3</sup> es metoxi;

R<sup>4</sup> es metilo; y

X es =O.

30

5. El compuesto de la reivindicación 1, donde:

R<sup>1</sup> es -NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>;

35 R<sup>2</sup> es metoxi;

R<sup>3</sup> es acetoxi;

R<sup>4</sup> es metilo; y

X es =O.

6. El compuesto de la reivindicación 1, donde:

40

R<sup>1</sup> es -NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>3</sup> es acetoxi;

R<sup>4</sup> es metilo; y

45 X es =N-OR<sup>5</sup>, donde R<sup>5</sup> es hidrógeno.

7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

50 R<sup>1</sup> es -NC<sub>5</sub>H<sub>10</sub>;

R<sup>2</sup> es hidrógeno;

R<sup>3</sup> es metoxi;

R<sup>4</sup> es metilo; y

X es =N-OR<sup>5</sup>, donde R<sup>5</sup> es hidrógeno.

55 8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición de acuerdo con la reivindicación 8, para su uso en la producción de un efecto antiprogestacional en un paciente.

60

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición de acuerdo con la reivindicación 8, para su uso en

65 (a) inducción de la menstruación;

(b) tratamiento de la endometriosis;

(c) tratamiento de la dismenorrea;

- (d) tratamiento de un tumor dependiente de hormonas endocrinas;
  - (e) tratamiento de meningiomas;
  - (f) tratamiento de fibroides uterinos;
  - (g) inhibición de la proliferación endometrial uterina; o
- 5 (h) inducir el parto en un paciente.
11. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 en la preparación de un contraceptivo.
- 10 12. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 en la preparación de un contraceptivo postcoital.

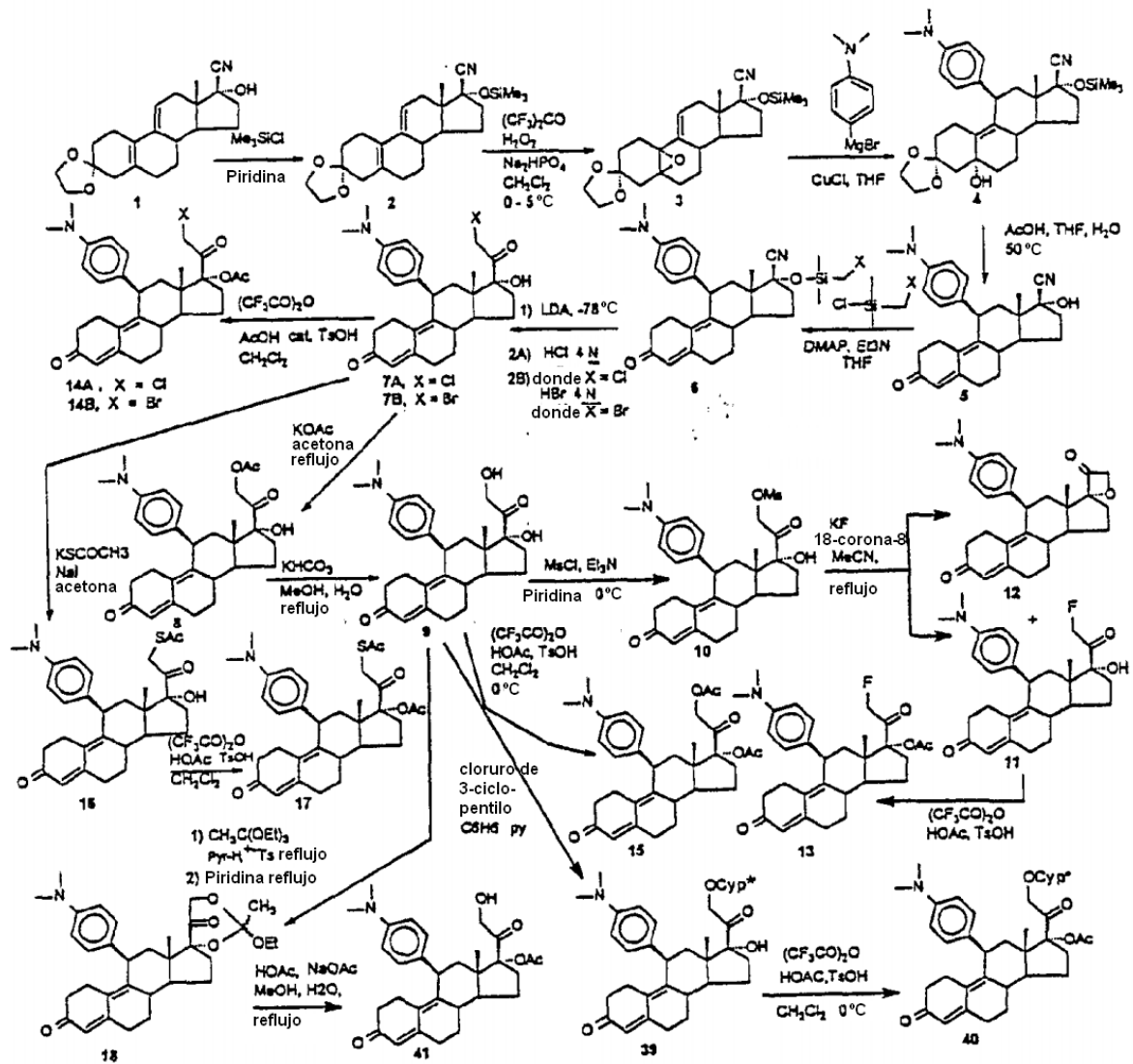


FIGURA 1

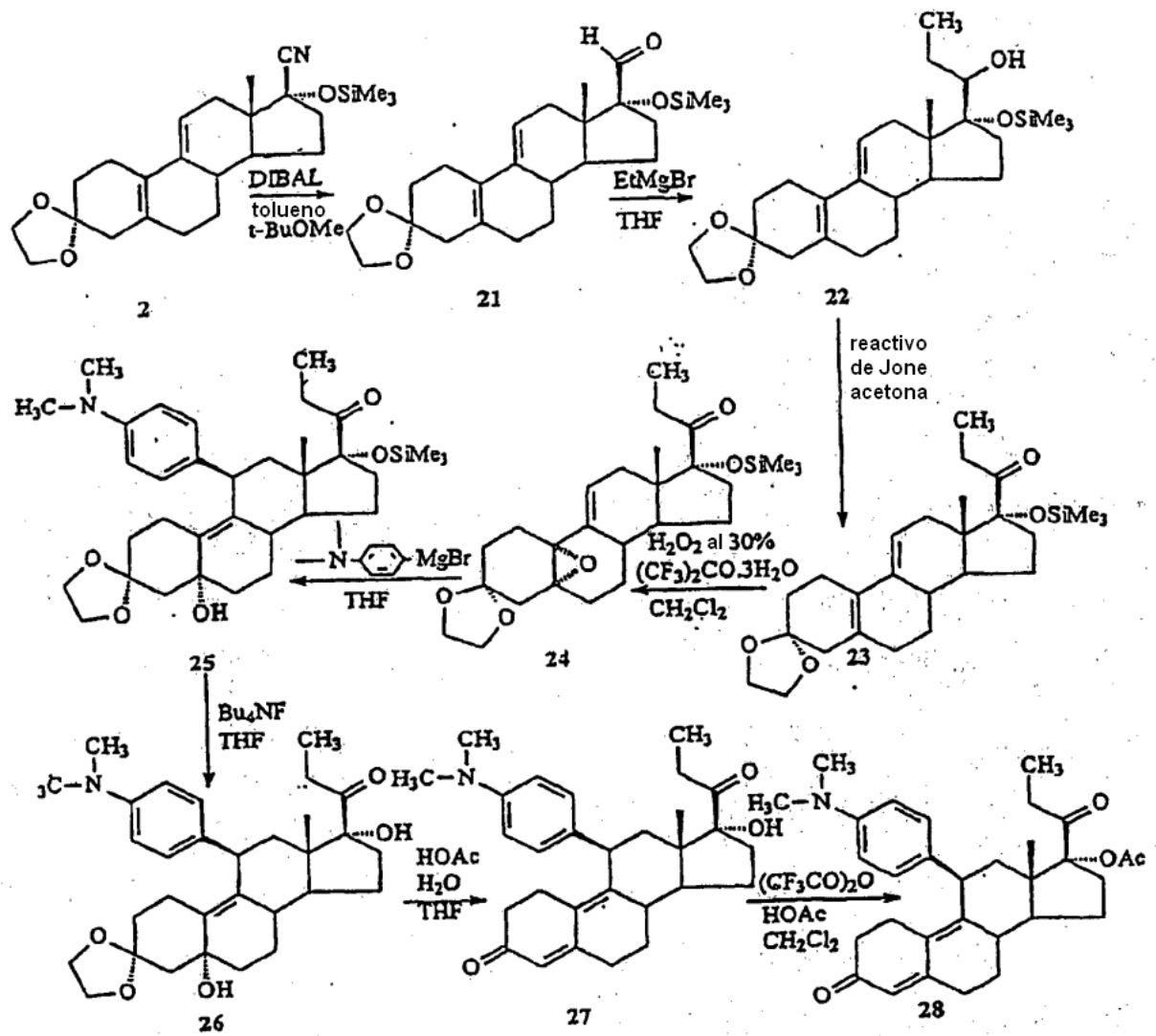


FIGURA 2

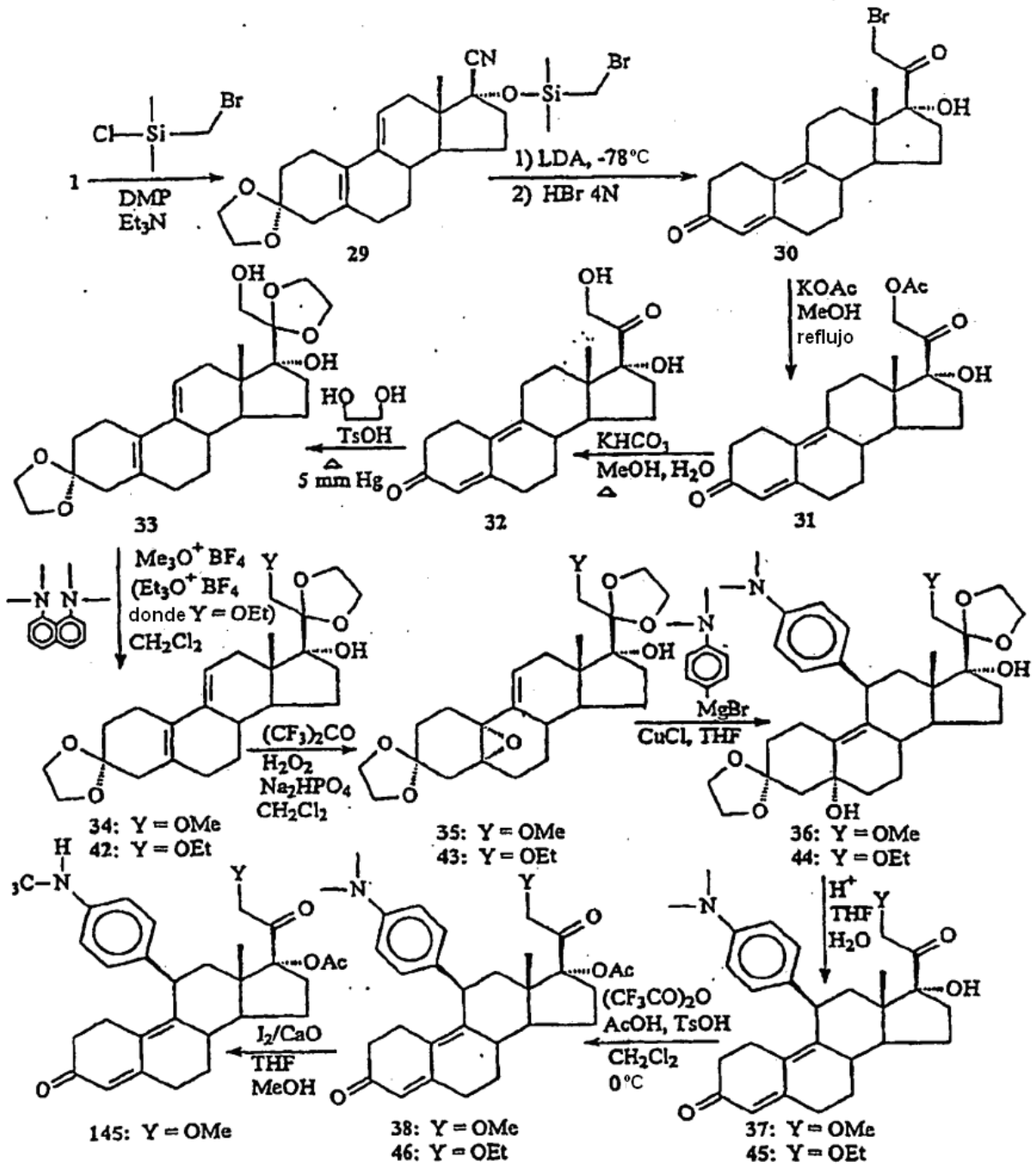


FIGURA 3

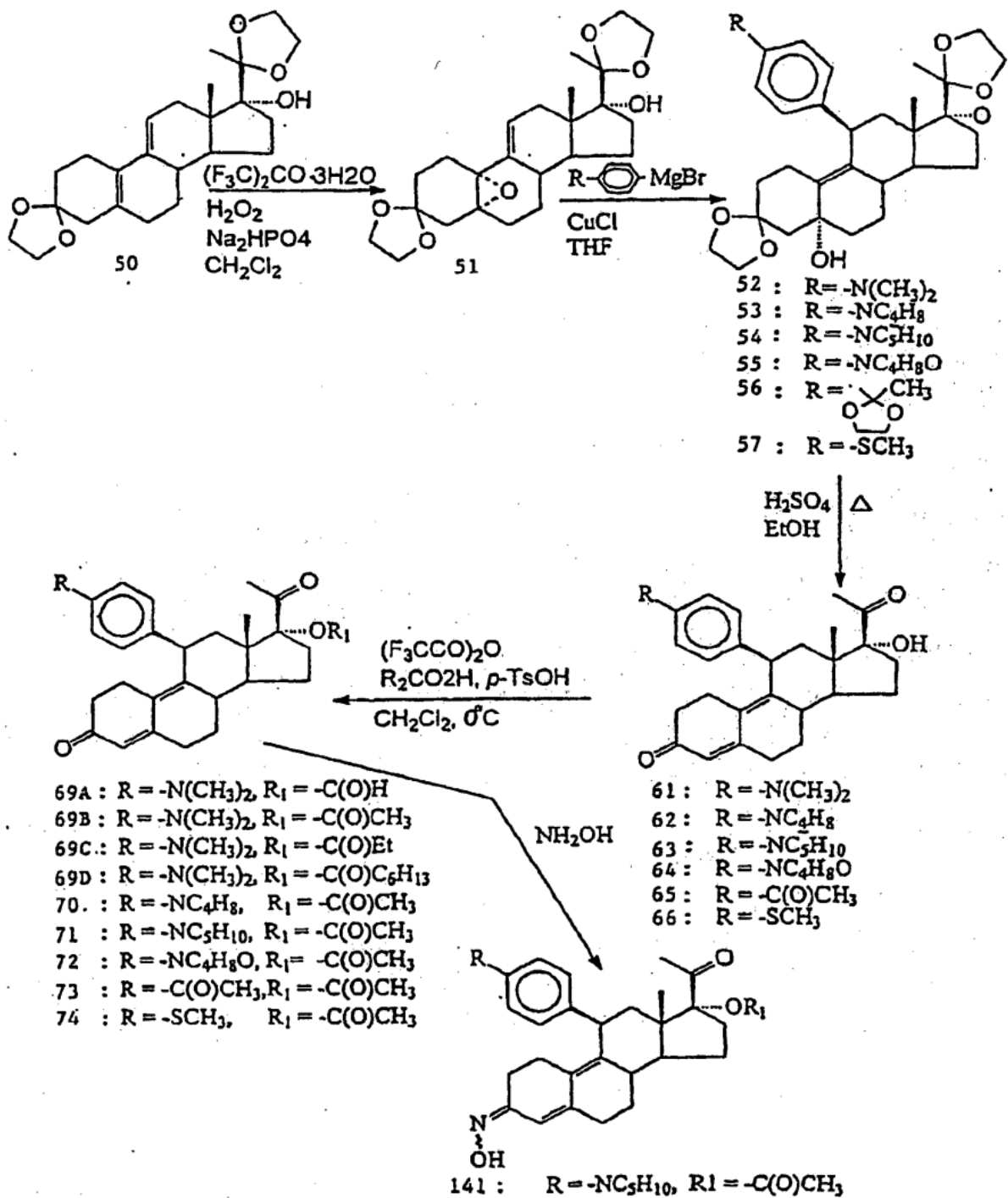
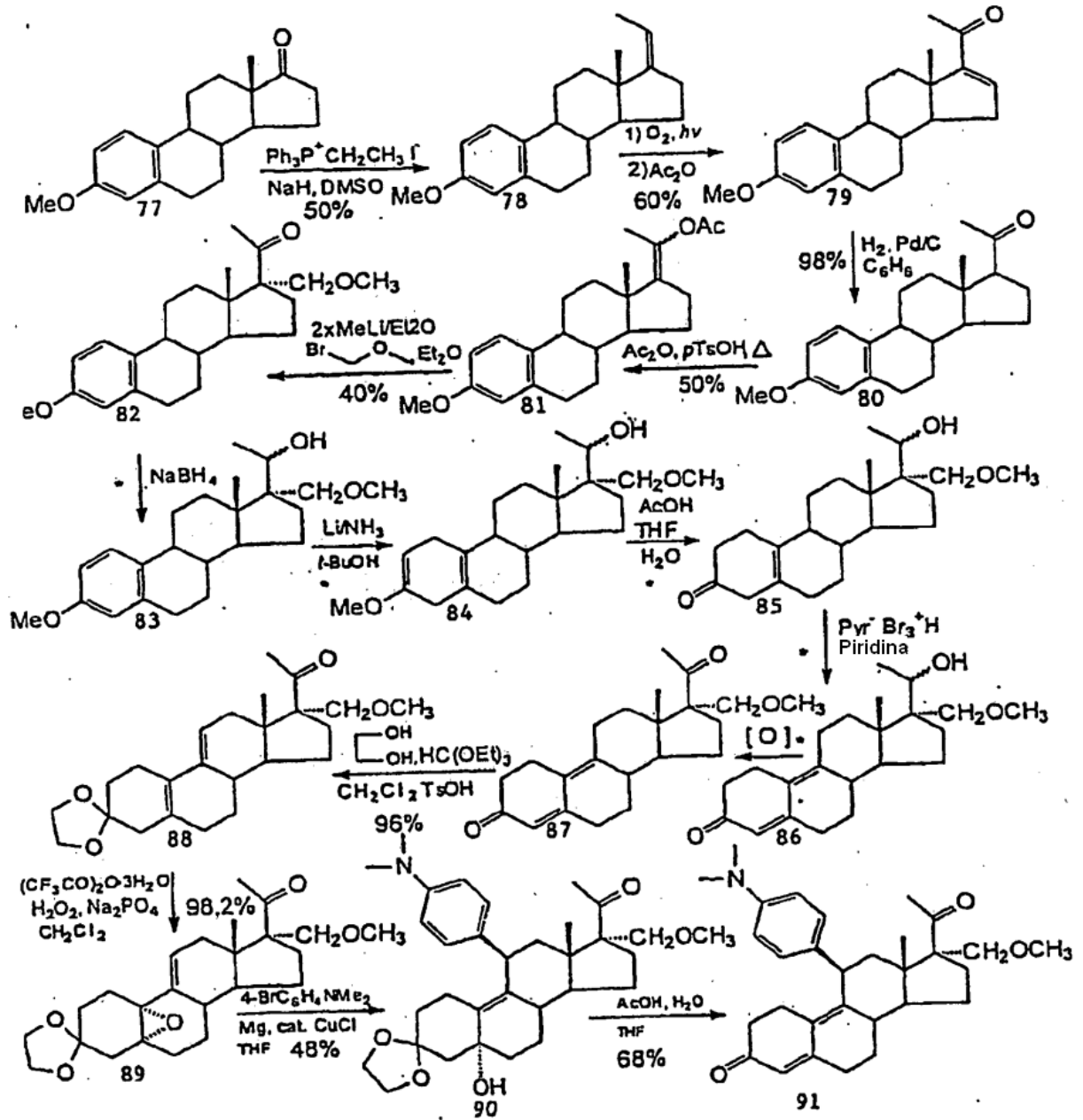


FIGURA 4



\* El rendimiento de 83 a 86 es un 37%

FIGURA 5



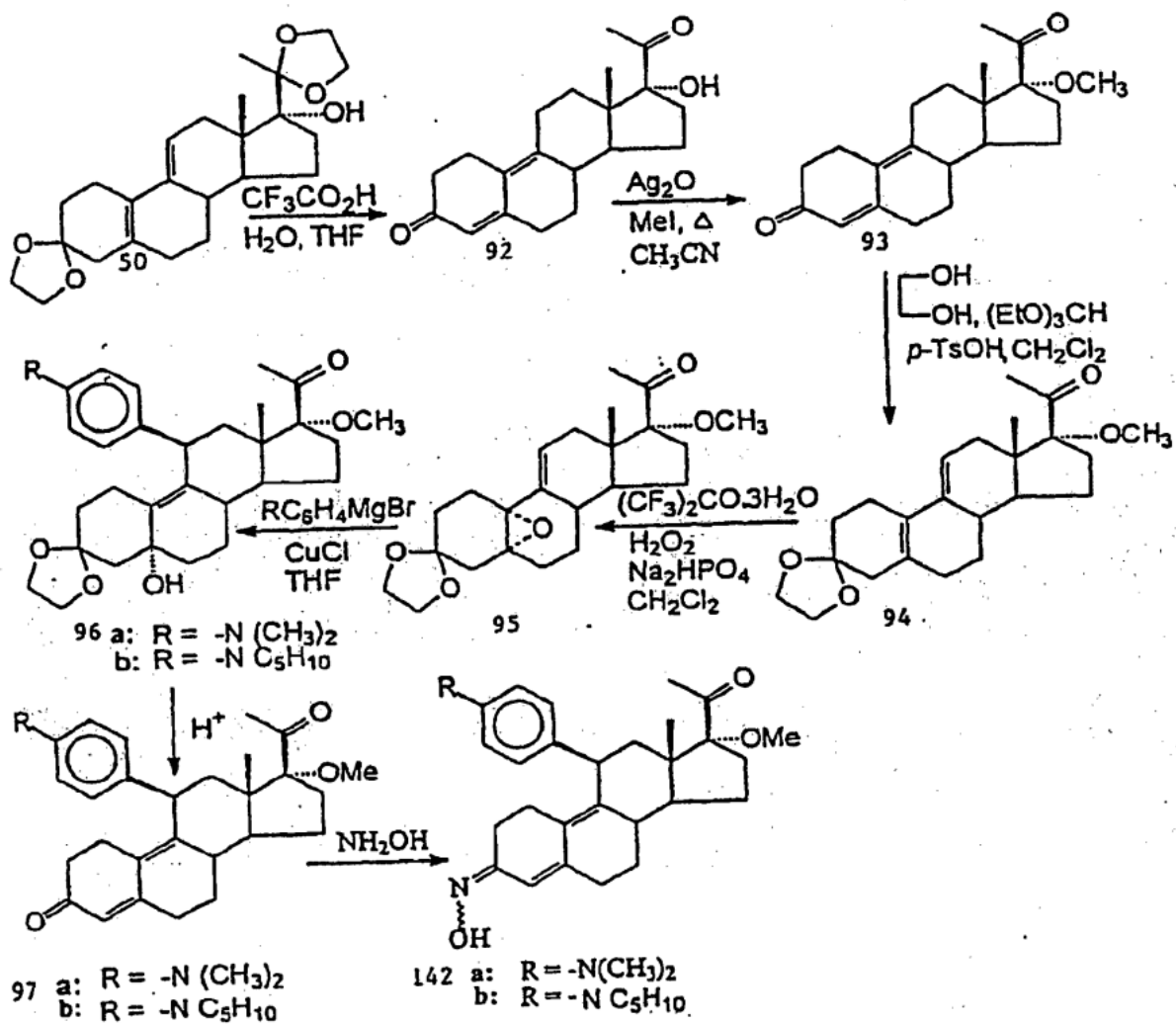


FIGURA 6

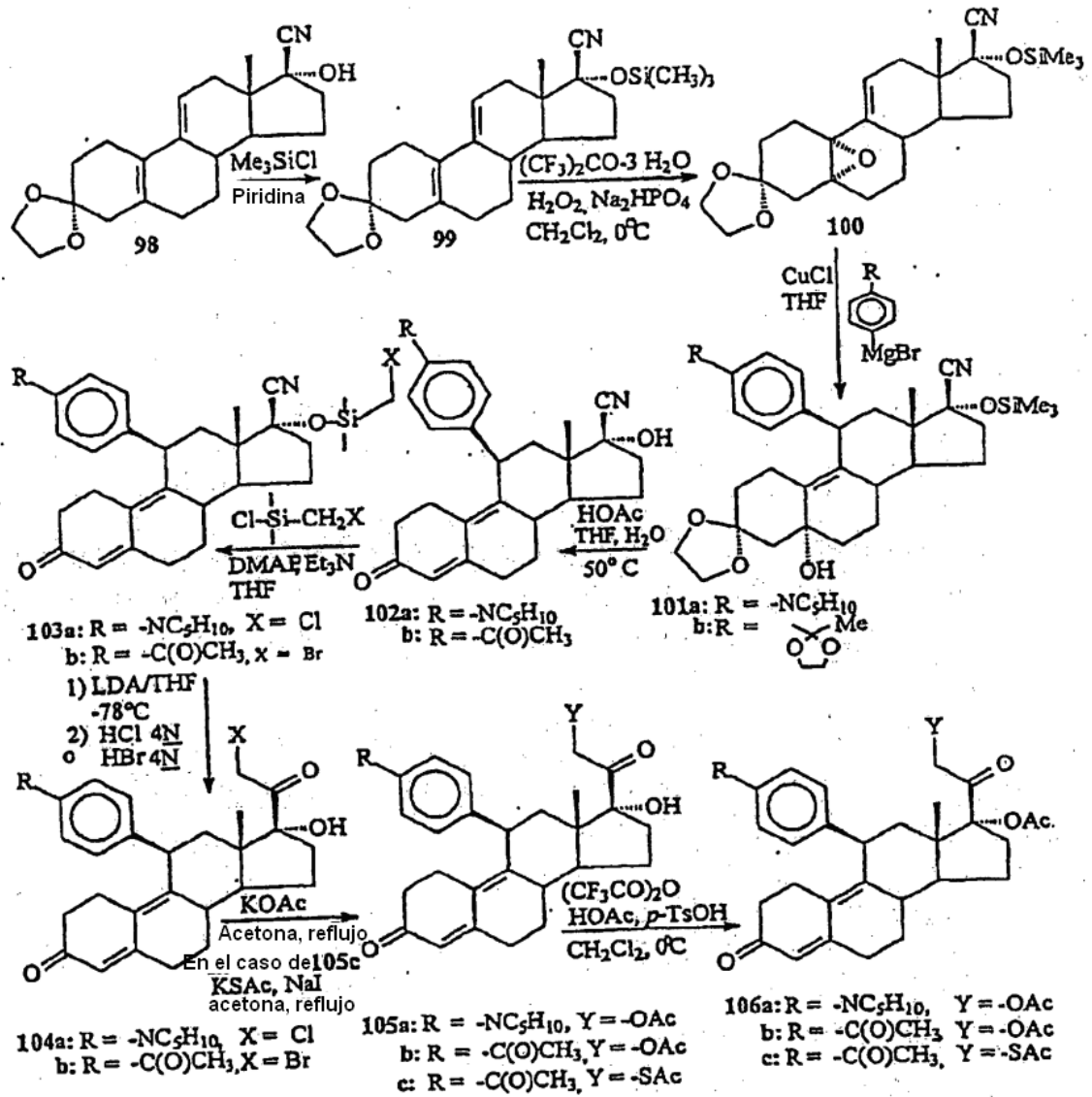


FIGURA 7

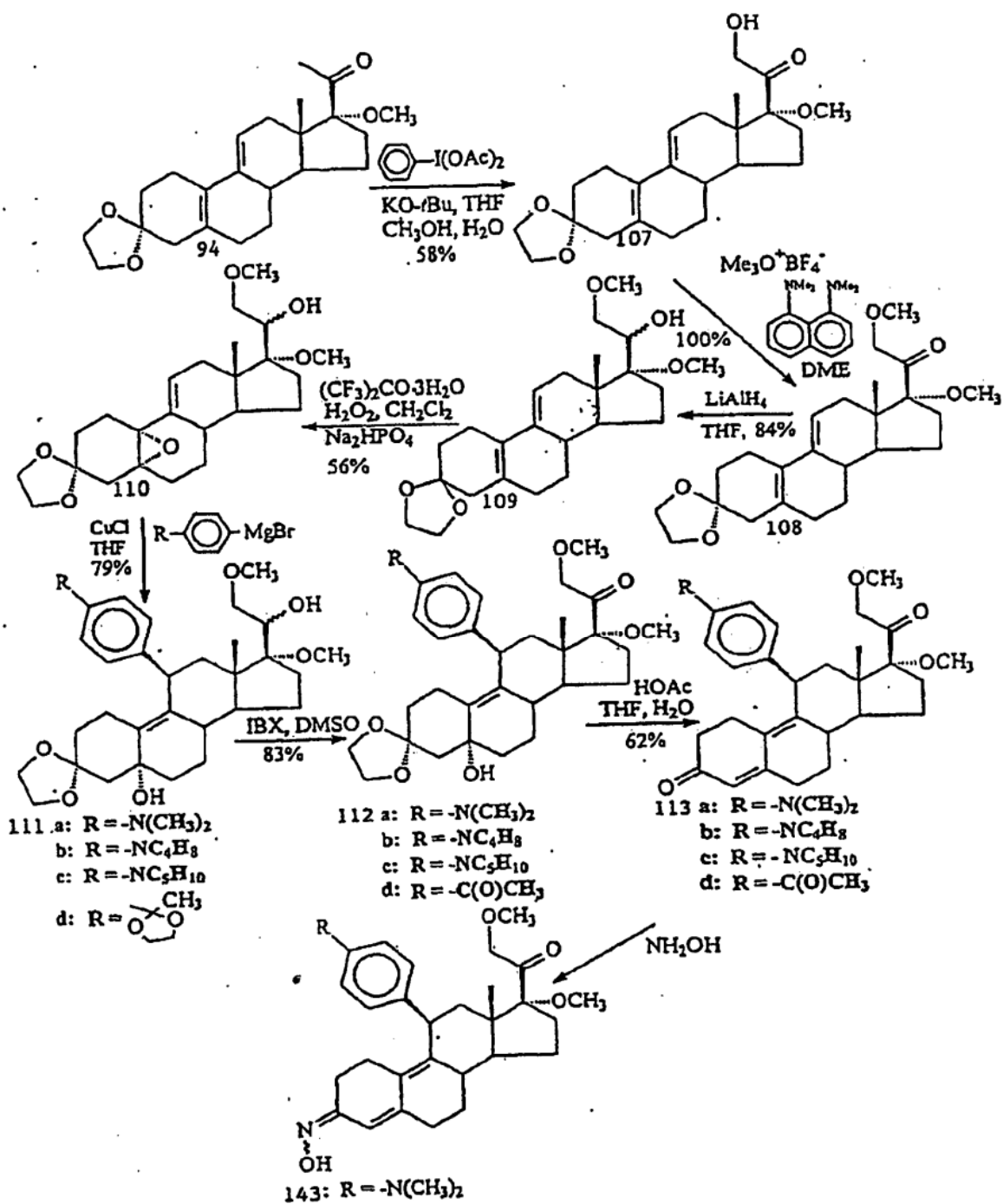


FIGURA 8

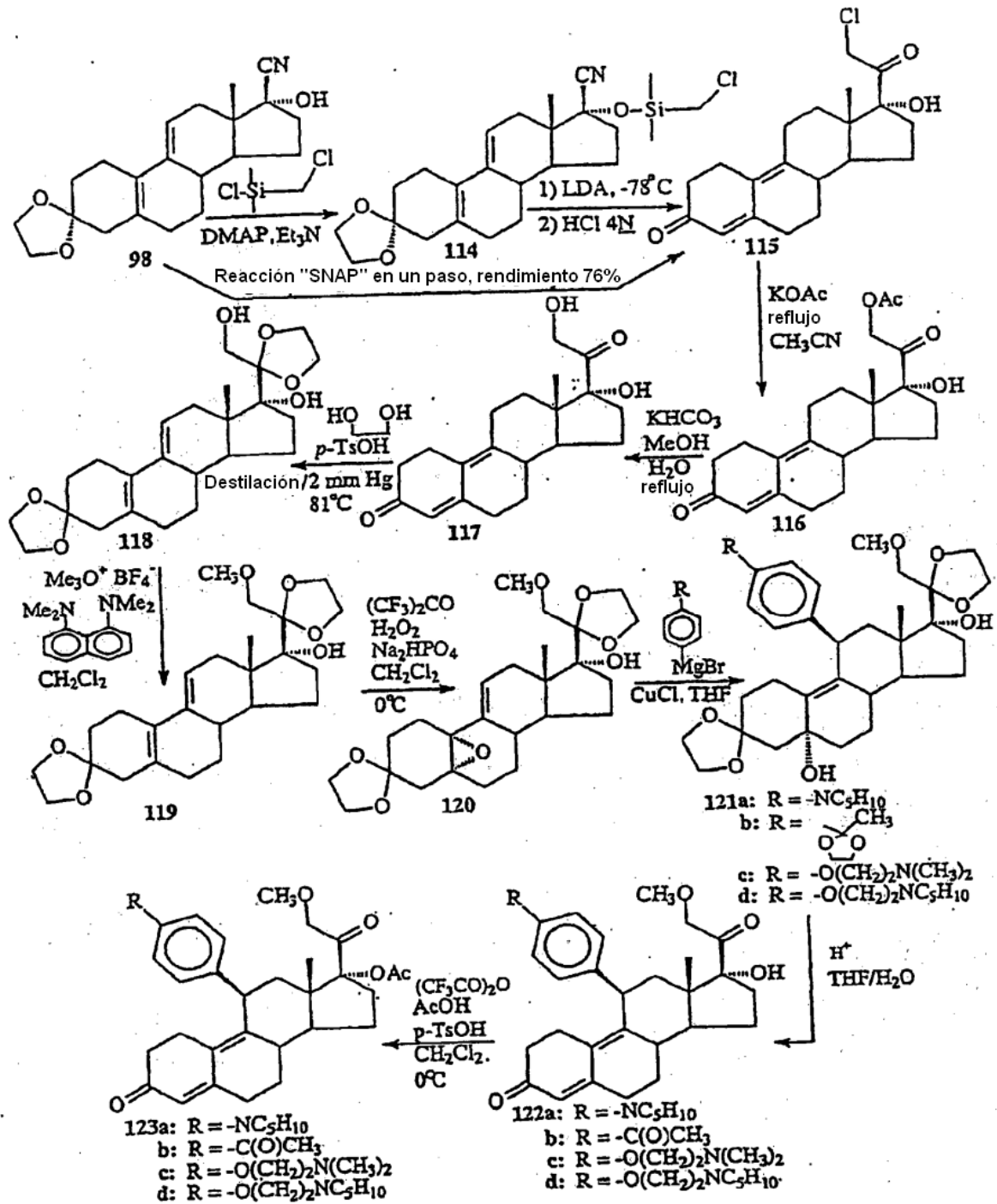


FIGURA 9

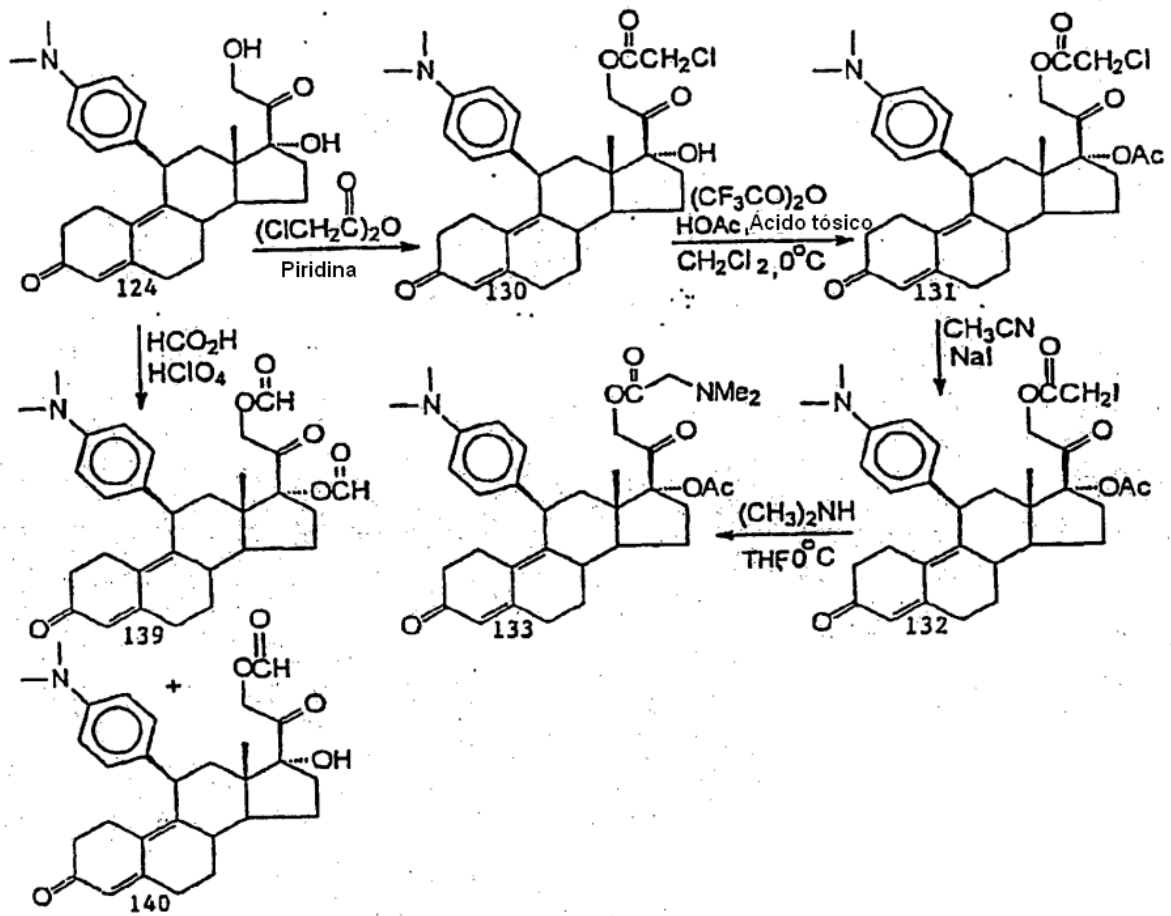


FIGURA 10

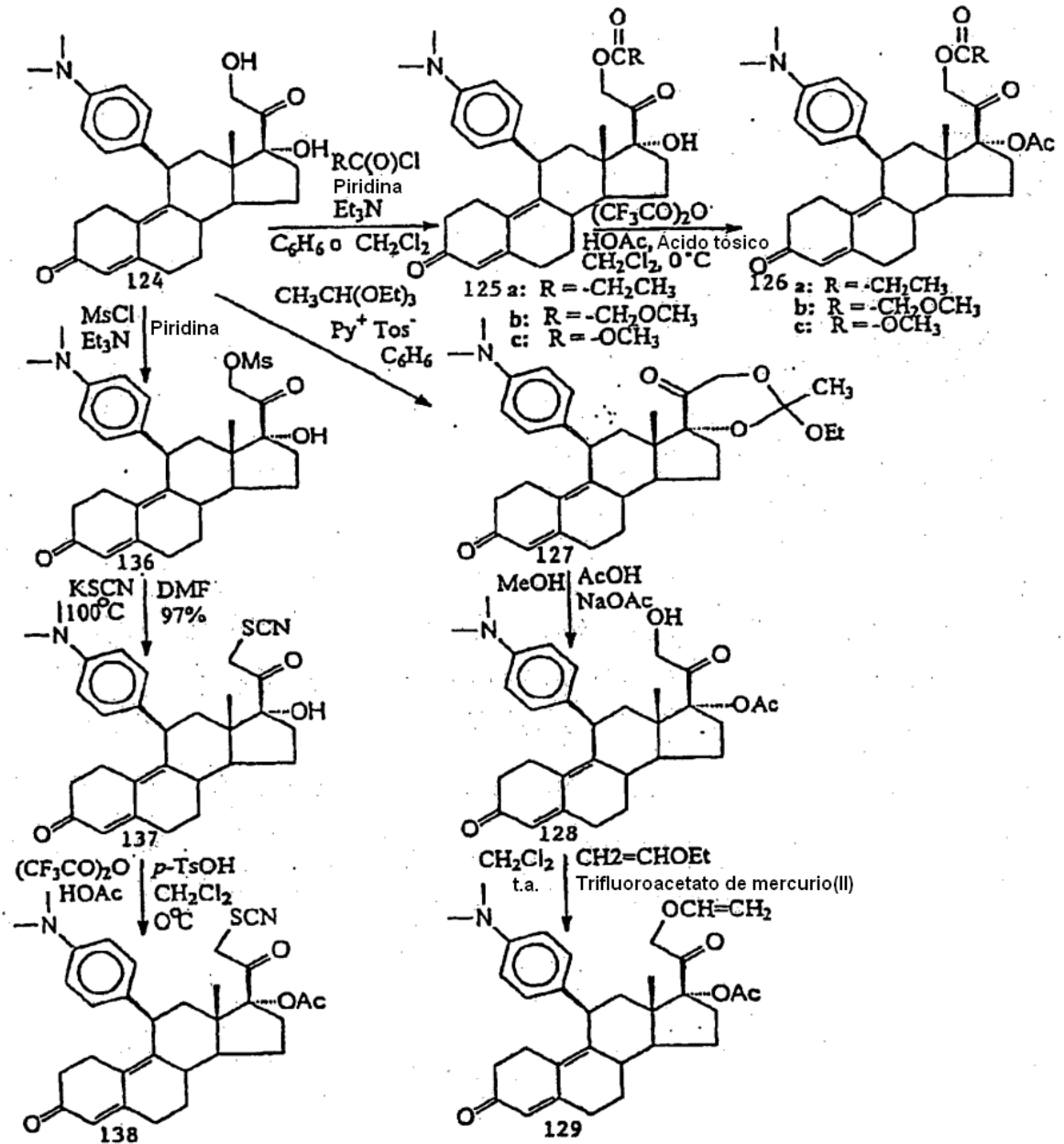


FIGURA 11