

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 634**

51 Int. Cl.:

C07J 1/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

C07J 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.07.2010 PCT/EP2010/004148**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.01.2011 WO11009530**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2010 E 10730384 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2456781**

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

30 Prioridad:

20.07.2009 DE 102009034368

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

28.09.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**KLAR, ULRICH;
SCHWEDE, WOLFGANG;
MÖLLER, CARSTEN;
ROTGERI, ANDREA y
KRENZ, URSULA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 634 634 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de 17-hidroxi-17-pentafluoroetil-estra-4,9 (10)-dien-11-aciloxialquilenfenilo, procedimiento para su preparación y su uso para el tratamiento de enfermedades

5 La invención se refiere a derivados de 17-hidroxi-13-metil-17-pentafluoroetil-11-aciloxialquilenfenil-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona de la fórmula I con efecto antagonista frente a progesterona y procedimiento para su preparación, su uso para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades así como su uso para la preparación de fármacos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en particular de fibroides del útero (miomas, leiomioma uterino), la endometriosis, sangrado menstrual severo, meningiomas, carcinoma de mama dependiente de hormonas y de problemas asociados con la menopausia o para el control de la fertilidad y anticoncepción de urgencia.

10 Estos compuestos son principios activos farmacéuticos valiosos. Pueden ser usados entre otros para la preparación de preparados farmacéuticos para el tratamiento de fibroides del útero o la endometriosis, sangrados menstruales severos, meningiomas, carcinomas de mama dependientes de las hormonas y de problemas asociados con la menopausia o para el control de la fertilidad y anticoncepción de urgencia. Para el tratamiento de fibroides del útero y la endometriosis pueden administrarse los compuestos de acuerdo con la invención también de manera secuencial en combinación con gestágenos. En un régimen de tratamiento así, pudieron suministrarse los compuestos de acuerdo con la invención durante un periodo de tiempo de 1 - 6 meses, seguido por una pausa en el tratamiento o un tratamiento secuencial con un gestágeno durante un periodo de tiempo de 2 - 6 semanas o seguido por el tratamiento con un anticonceptivo oral (combinaciones OC) sobre el mismo periodo de tiempo.

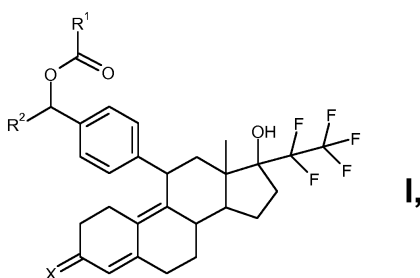
15 La eficacia de los compuestos de acuerdo con la invención como antagonistas de receptor fue mostrada en pruebas *in vitro* en transactivación.

20 Los compuestos con efecto antagonista sobre el receptor de progesterona (antagonistas competitivos de receptor de progesterona) son mencionados por primera vez en 1982 (RU 486; EP57115) y desde entonces han sido descritos muchas veces. Los antagonistas de receptor de progesterona con cadena lateral fluorada en 17 α fueron divulgados en el documento WO 98/34947 y Fuhrmann et al., J. Med. Chem. 43, 5010 - 5016 (2000).

25 Los compuestos descritos en el documento WO 98/34947 con cadena lateral fluorada en 17 α exhiben en general una muy fuerte actividad antagónica sobre el receptor de progesterona. Son muy potentes y por ello preferidos en el documento WO 98/34947, 11 β -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-ona, 11 β -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona y 6'-acetil-9,11 β -dihidro-17 β -hidroxi-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-4'H-naft [3',2',1':10,9,11]éster-4-en-3-ona. Estos compuestos son transformados *in vivo* en considerable medida en diferentes metabolitos, que exhiben algunas veces fuerte, otras veces baja actividad farmacológica. El metabolismo ocurre predominantemente en los sustituyentes en 4 del sustituyente acetil-fenilo en 11. En el documento WO2008/058767 se describen compuestos, que son por lo menos algunas veces metabolitos de los compuestos descritos en el documento WO 98/34947.

30 Una parte de los compuestos de acuerdo con la invención probó, bajo condiciones fisiológicas, ser estable y sin embargo altamente activo, de modo que también pudieron ponerse a disposición novedosos antagonistas competitivos de receptor de progesterona.

La presente invención se refiere a derivados de 17-hidroxi-13-metil-17-pentafluoroetil-11-aciloxialquilenfenil-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona con la fórmula química general I:



40

en la cual

X es oxígeno, un grupo NOR³ o =NNHSO₂R³,

R¹ es alquilo C₁-C₁₀, (CH₂)_n-Y o CHR⁴NR⁵PG,

R² es hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀,

R³ es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo o aralquilo C₇-C₂₀,

n es 1 a 10,

Y es hidrógeno, arilo, heteroarilo

5 R⁴, R⁵ son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₀, o juntos son un grupo (CH₂)_m- o un grupo CH₂CHOHCH₂,

m es 3 o 4 y

PG es hidrógeno o un grupo protector de amino

10 y sus sales, solvatos o solvatos de las sales, incluyendo todas las modificaciones cristalinas, los α-, β- o γ-ciclodextrinclatratos, así como los compuestos encapsulados con liposomas.

15 Dependiendo de su estructura, los compuestos de acuerdo con la invención de la fórmula general I pueden existir en formas estereoisoméricas (enantiómeros, diastereoisómeros). La invención comprende por ello los enantiómeros o diastereoisómeros y sus respectivas mezclas incluyendo los racematos. De tales mezclas de enantiómeros y/o diastereoisómeros se dejan aislar los componentes con uniformidad estereoisomérica, de la manera conocida.

Todos los sustituyentes mencionados en la estructura de esteroide pueden estar presentes tanto en una posición α como también en una posición β. Además, también los sustituyentes en la estructura de esteroide, que contienen un enlace doble y en los cuales el enlace doble en cada átomo porta por lo menos un sustituyente que no es hidrógeno, pueden estar presentes tanto en configuración E como también en configuración Z.

20 En tanto los compuestos de acuerdo con la invención puedan ocurrir en formas tautoméricas, la presente invención comprende la totalidad de las formas tautoméricas.

25 Como sales, en el marco de la presente invención se prefieren las sales fisiológicamente inofensivas de los compuestos de acuerdo con la invención. Sin embargo, se incluyen también sales que no son adecuadas en sí mismas para aplicaciones farmacéuticas, pero por ejemplo pueden ser usadas para el aislamiento o purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

30 Las sales fisiológicamente inofensivas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden - cuando está presente una función básica -sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, en particular de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico o ácido benzoico.

35 Las sales fisiológicamente inofensivas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden - cuando está presente una función ácida -sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio, como se pueden obtener por reacción con las correspondientes bases orgánicas o inorgánicas. A modo de ejemplo y preferiblemente se mencionan las sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo sales de calcio y magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoníaco o de aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, como por ejemplo preferiblemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, diciclo-hexilamina, dimetilaminoetanol, procaina, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina, N-metil-glucamina, D-40 metil-glucamina, etil-glucamina, 1,6-hexadiazina, glucosamina, N-metilglicina, 2-amino-1,3-propanodiol, tris-hidroxi-metil-aminometano o 1-amino-2,3,4-butanotriol.

45 En el marco de la invención se denominan como solvatos, aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que en el estado sólido o líquido muestran un producto de adición con moléculas de disolvente. Al respecto, el disolvente puede estar presente en una relación estequiométrica o también no estequiométrica. Para solvatos estequiométricos se habla también de hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-, etc. solvatos. Los hidratos son una forma especial de los solvatos, en los cuales la coordinación ocurre con agua.

En tanto no se indique de otro modo, en el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado:

Alquilo representa grupos alquilo de cadena recta o ramificada con 1-6 átomos de carbono, como por ejemplo

metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, isobutilo, tert.-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentil hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

5 Arilo representa un radical carbocíclico mono- a tricíclico aromático con sustituido o no sustituido, como por ejemplo fenilo, naftilo, que puede estar sustituido una o varias veces con halógeno (F, Cl, Br, I), OH, O-alquilo, CO₂H, alquilo CO₂, NH₂, NH(alquilo C₁-C₁₀), N(alquilo C₁-C₁₀)₂, en particular grupos N(CH₃)₂, NO₂, N₃, CN, alquilo C₁-C₁₀, alquilenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, perfluoro-alquilo C₁-C₁₀, acilo C₁-C₁₀, aciloxi C₁-C₁₀.

10 Heteroarilo representa un radical aromático, mono- o bicíclico con, por regla general, 5 a 10, preferiblemente 5 a 6 átomos de anillo y hasta 5, preferiblemente hasta 4 heteroátomos de la serie S, O y N, por ejemplo y preferiblemente benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinil oxazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, quinolilo o tetrazolilo, que pueden estar sustituidos una vez con alquilo C₁-C₄.

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

Grupos protectores de amino son grupos comunes para proteger las funciones amino, por ejemplo tert.-butoxicarbonilo (t-bOC) o aliloxicarbonilo.

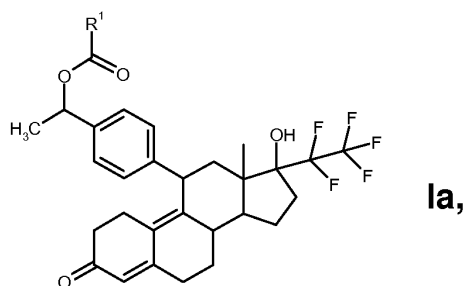
20 Cuando los radicales en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, en tanto no se especifique de otro modo, los radicales pueden estar sustituidos una o varias veces. En el marco de la presente invención es válido que para todos los radicales que ocurren varias veces, su significado es independiente uno de otro. Se prefiere una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o diferentes. De modo muy particular se prefiere la sustitución con un sustituyente.

25 Se prefieren compuestos de la fórmula (I), en la cual R¹ es alquilo C₁-C₁₀, preferiblemente alquilo C₁-C₆, de modo particular preferiblemente alquilo C₁-C₅, de modo muy particular preferiblemente metilo, isopropilo, isobutilo y neopentilo y sus sales, solvatos o solvatos de las sales, son los α-, β- o γ-ciclodextrinclatratos, así como los compuestos encapsulados con liposomas.

30 Así mismo se prefieren compuestos de la fórmula (I), en la cual R¹ es (CH₂)_n-Y con n = 1 - 10 y Y es un radical aromático, mono- o bicíclico por regla general con 5 a 10 átomos de anillo con hasta 5 heteroátomos de la serie S, O y N, preferiblemente (CH₂)_n-Y con n = 1 - 5 y Y es un radical aromático, mono- o bicíclico por regla general con 5 a 9 átomos de anillo con hasta 4 heteroátomos de la serie S, O y N, de modo particular preferiblemente n = 1 - 3 y Y = imidazolilo, tiazolilo o piridilo y sus sales, solvatos o solvatos de las sales son los α-, β- o γ-ciclodextrinclatratos, así como los compuestos encapsulados con liposomas.

35 Además, se prefieren compuestos de la fórmula (I), en la cual R¹ es un radical aminoácido CHR⁴NR⁵PG con R⁴ = hidrógeno, alquilo C₁-C₅, aralquilo C₇-C₁₀, o en común con R⁵ son un grupo propileno o butileno dado el caso sustituido por hidroxilo, R⁵ = hidrógeno y PG es igual a acilo C₁-C₅ o alquiloxicarbonilo C₁-C₅, alqueniloxicarbonilo C₃-C₅, preferiblemente R⁴ = hidrógeno, alquilo C₁-C₄, aralquilo C₇-C₈, o en común con R⁵ son un grupo propileno dado el caso sustituido por hidroxilo, R⁵ = hidrógeno y PG igual a acilo C₁-C₅ o alquiloxicarbonilo C₁-C₅,
40 alqueniloxicarbonilo C₃-C₅, de modo particular preferiblemente R⁴ = hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, bencilo o en común con R⁵ son un grupo propileno o grupo hidroxipropileno, R⁵ = hidrógeno y PG igual a acetilo, propionilo, butirilo, isopropionilo, isobutiril o metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, tert-butoxicarbonilo o aliloxicarbonilo y sus sales, solvatos o solvatos de las sales, los α-, β- o γ-ciclodextrinclatratos, así como los compuestos encapsulados con liposomas.

45 De modo particular se prefieren también los compuestos de la fórmula la



en la que

R^1 es alquilo C_1-C_{10} , $(CH_2)_n-Y$ con $n = 1 - 10$ o CHR^4NR^5PG ,

5 R^4, R^5 son independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo C_1-C_{10} , aralquilo C_7-C_{10} , en común $(CH_2)_m-$ con $m = 3$ o 4 o un grupo $CH_2CHOHCH_2$,

PG es hidrógeno o un grupo protector de amino

Y es arilo o heteroarilo,

y sus sales, solvatos o solvatos de las sales.

10 De modo muy particular se prefieren los compuestos de la fórmula la en los cuales R^1 es metilo, isopropilo, isobutilo o neopentilo, en particular los compuestos: (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S, 17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16, 17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a] fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido acético (Ej. 1)

(RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12, 13,14,15,16, 17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a] fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido isobutírico (Ej. 2)

15 (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8, 11,12,13,14, 15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a] fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido 3-metilbutírico (Ej. 3)

(RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6, 7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido 3,3-dimetilbutírico (Ej. 4)

20 Así mismo se prefieren de modo muy particular los compuestos de la fórmula la en la cual R^1 es $(CH_2)_2-Y$ y Y es 2-metilimidazol-1-ilo o tiazol-1-ilo, en particular los compuestos:

(S)-1-[4-((8S,11R, 13S,14S, 17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16 17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido 3-(2-metilimidazol-1-il)-propiónico (Ej. 14)

(R)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a] fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido 3-(2-metilimidazol-1-il)-propiónico (Ej. 14)

25 (RS)-1-[4-((8S,11R, 13S, 14S, 17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido 3-tiazol-2-il-propiónico (Ej. 15)

También se prefieren de modo muy particular los compuestos de la fórmula la en la cual R^1 es CHR^4NR^5PG y R^4 es metilo o isopropilo, R^5 es hidrógeno o R^4 en común con R^5 son un grupo propileno y PG es hidrógeno, tert-butiloxicarbonilo o aliloxicarbonilo, en particular los compuestos:

30 (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S, 17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (Ej. 5)

35 (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15, 16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (R)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico (Ej. 6)

(RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15, 16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico (Ej. 7)

(RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14, 15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-2-amino-propiónico (Ej. 8)

(R)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-2-aliloxicarbonilamino-propiónico (Ej. 9)

5 (S)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-2-aliloxicarbonilamino-propiónico (Ej. 10)

2-((RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S, 17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etil} éster 1-tert-butiléster del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (Ej. 11)

10 (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico (Ej. 12)

Clorhidrato de (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico (Ej. 13)

15 (R)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16, 17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-2-aliloxicarbonilamino-3-metil-butírico (Ej. 16)

Las definiciones de radicales indicadas en detalle en las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de radicales, son reemplazadas independientemente de las respectivas combinaciones indicadas de radicales, de cualquier forma también mediante definiciones de radicales de otras combinaciones.

De modo muy particular se prefieren combinaciones de dos o más de los intervalos de preferencia mencionados anteriormente.

Así mismo se prefieren particularmente los compuestos de acuerdo con la invención con una semivida en plasma humano, determinada de acuerdo con las instrucciones del Ejemplo de realización 19, mayor a 100 horas, en particular los compuestos de acuerdo con los ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 14A, 15 y 16 (véase ejemplo 19, tabla 3).

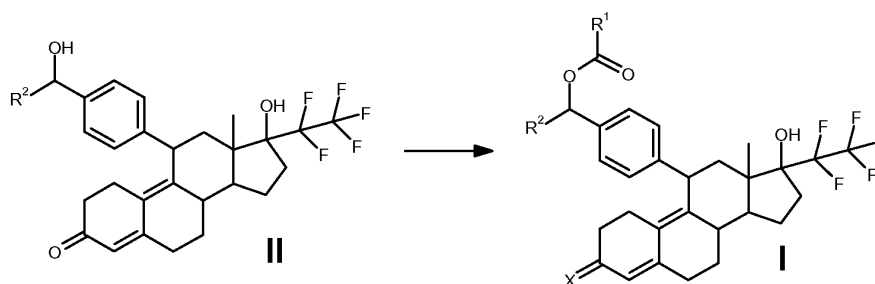
Se encontró que los compuestos de acuerdo con la invención o bien los derivados exhiben un buen efecto antagonista de la progesterona. En varios estudios técnicos se halló que el tratamiento con antagonistas de receptor de progesterona (Mifepriston, Asoprisnil, Proellex) puede conducir a una significativa disminución de fibroides del útero y una significativa reducción de los síntomas asociados con estos fibroides del útero. Además, se mostró en estudios clínicos, que bajo un tratamiento con los mencionados antagonistas de receptor de progesterona pueden reducirse claramente también los síntomas causados por la endometriosis (en particular dolores).

En tanto la preparación de los compuestos de partida no se describe aquí, estos son conocidos por los expertos o pueden ser preparados de manera análoga a compuestos conocidos o procedimientos descritos aquí. Las mezclas de isómeros pueden ser separadas en los compuestos individuales según métodos corrientes, como por ejemplo cristalización, cromatografía o formación de sales. La preparación de las sales ocurre de manera corriente, añadiendo a una solución de los compuestos de la fórmula química general I la cantidad equivalente o un exceso de una base o ácido, que dado el caso se encuentran en solución, separando dado el caso el precipitado o procesando la solución del modo corriente.

Otro objetivo de la invención es un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención, en los que los grupos hidroxilo secundarios están esterificados (Ej. 1-7, 9-11 y 14-16). Dado el caso, sigue una escisión de grupos protectores (Ej. 8 y 12).

Los compuestos de la fórmula (I) resultantes reaccionan dado el caso con los correspondientes (i) disolventes y/o (ii) bases o ácidos hasta dar sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

La invención se refiere además a procedimientos para la preparación de ésteres de esteroides de la fórmula I, caracterizados porque esterifican compuestos de la fórmula II, como se describe en detalle en los ejemplos 1 y 5, y dado el caso escinden grupos protectores presentes en PG, como se describe en detalle en los ejemplos 8 y 12. La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención puede ser aclarada mediante el siguiente esquema de síntesis.



- Por ejemplo, en el documento WO 98/34947, ejemplo 13 (página 22) se describe la preparación de un compuesto de la fórmula II con $R^2 =$ metilo. Los compuestos obtenidos de la fórmula general I en los cuales X representa un átomo de oxígeno, pueden ser transformados en su correspondiente oxima o sulfonilhidrazona con configuración E/Z (fórmula general I con X en el significado de $=NOR^3$, $=NNHSO_2R^3$), mediante reacción con clorhidrato de hidroxilamina, clorhidratos de alquinoxiamina o sulfonilhidracinas en presencia de una amina terciaria a temperaturas entre -20 y $+40^\circ C$. Son por ejemplo bases terciarias adecuadas trimetilamina, trietilamina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina, 1,5- diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU), en los que se prefiere piridina. Por ejemplo, en el documento WO 98/24801 se describe un procedimiento análogo.
- 5
- 10 Las definiciones de radicales indicadas citadas anteriormente en general o en ámbitos de preferencia, son válidas tanto para los productos finales de la fórmula (I) como también de manera correspondiente para los productos de partida o bien productos intermedio necesarios en cada caso para la preparación.
- Los compuestos de acuerdo con la invención muestran un perfil de acción farmacológico, farmacocinético y farmacodinámico valioso, no previsible.
- 15 Por ello, son adecuados para el uso como fármacos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades en humanos y animales.
- La eficacia farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención se explica por su acción como antagonistas de receptor de progesterona, por consiguiente su efecto antagonista sobre progesterona.
- 20 Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, que se basan en procesos hiperproliferativos dependientes de hormonas, preferiblemente de enfermedades ginecológicas, en particular de fibroides del útero, la endometriosis o de carcinomas de mama que dependen de hormonas.
- Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente.
- 25 Un objeto de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para el uso en un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de fibroides del útero, de la endometriosis y de carcinomas de mama que dependen de hormonas.
- Otro objetivo de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en particular las enfermedades mencionadas anteriormente.
- 30
- Otro objetivo de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, en particular de las enfermedades mencionadas anteriormente, mediante uso de 0,1-100 mg de los compuestos de acuerdo con la invención, por día y paciente, en el tratamiento de fibroides del útero o de la endometriosis y para el uso anticonceptivo, o de 0,1-500 mg de los compuestos de acuerdo con la invención por día y paciente, para enfermedades tumorales (por ejemplo meningioma o tumores dependientes de hormonas como por ejemplo el carcinoma de mama) y en la anticoncepción de urgencia.
- 35
- Otro objeto de la presente invención son fármacos, que contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención y por lo menos uno o varios otros principios activos, en particular para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.
- 40 Para el tratamiento de enfermedades tumorales pueden administrarse sea simultánea o secuencialmente, por ejemplo los siguientes principios activos/clases de principios activos: SERM, SERD, antiestrogénicos, inhibidores de aromatasa, inhibidores de quinasa, inhibidores de angiogénesis y/o citoestáticos como por ejemplo del grupo de los Taxano, Epotilona o compuestos de platino.

Para el tratamiento de fibroides del útero o la endometriosis pueden combinarse los compuestos de acuerdo con la invención, simultáneamente o secuencialmente con gestágenos o combinaciones de estrógenos y gestágenos.

En los documentos WO 96/15794 (Spicer et al., Balance Farm. Inc.), WO 96/03130 (Stöckemann et al., Schering AG) y PCT/EP2009/003249 (Möller et al., Bayer Schering Farma AG) se divulgan regímenes de antagonistas de receptor de progesterona/gestágenos. Para el tratamiento de fibroides del útero y la endometriosis son bien adecuados regímenes - dado el caso repetitivos - en los cuales se da el antagonista de receptor de progesterona por un periodo de tiempo de dos a cuatro meses, seguido por el suministro del gestágeno por un periodo de tiempo de una a cuatro semanas. Es particularmente bien adecuado el suministro - dado el caso repetitivo - por 84 días del antagonista de receptor de progesterona, seguido por el suministro de gestágeno por 14 días.

10 Para el tratamiento de problemas asociados con la menopausia entra en consideración una administración simultánea o secuencial de compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo con SERM, SERD y estrógenos.

SERM (Moduladores Selectivos de Receptor de Estrógeno) son aquellos compuestos que de modo selectivo sobre el tejido tienen una acción bien sea antiestrogénica o estrogénica, por ejemplo en el útero inhiben la acción del estrógeno, pero en los huesos tienen un efecto neutro o similar al del estrógeno. Son ejemplos Clomifen, Raloxifen, Tamoxifen, Torimifen, Bazedoxifen, Lasofoxifen y Ormeloxifen.

15 Son desestabilizantes selectivos de receptor de estrógeno (SERD) los fármacos, que realizan antagonismo al receptor de estrógeno ("antiestrógenos puros", sin componente estrogénico eficaz) y conducen a una degradación del receptor (por ejemplo Fulvestrant, ZK-703 y ZK-253 (Hoffmann J et al., J Natl Cancer Inst 2004, 96:210-218) así como compuestos descritos en los documentos WO 98/007740, WO 99/33855 y WO 03/045972.

20 Los antiestrógenos son compuestos que hacen antagonismo al receptor de estrógeno, por ejemplo Fulvestrant.

Los inhibidores de aromataasa inhiben la enzima aromataasa y con ello la aromatización de andrógenos en estrógenos. A ellos pertenecen entre otros Anastrozole, Letrozole, Exemestane, Vorozole, Formestane y Fadrozole.

Los inhibidores de quinasa inhiben las enzimas, que transfieren un radical fosfato de ATP a otros sustratos, allí en particular a grupos hidroxilo, por ejemplo Sorafenib (Nexavar) o Imatinib (Gleevec).

25 Los inhibidores de angiogénesis, por ejemplo Avastin, reducen o bloquean la nueva formación de vasos y con ello el flujo sanguíneo en un tumor.

Los citoestáticos, por ejemplo cis-Platin, Taxol, Taxotere, Sagopilon, Ixabepilon son sustancias naturales o sintéticas, que empujan las células tumorales en la apoptosis.

30 Como gestágenos se entienden en el sentido de la presente invención bien sea la progesterona natural en sí misma o derivados sintéticos, que se unen al receptor de progesterona como la progesterona en sí misma, y en dosificaciones que están por encima de la dosificación inhibidora de ovulación, inhiben la ovulación. Como ejemplos para los derivados sintéticos se mencionan el Drospirenon, Gestoden, Levonorgestrel, Ciproteronacetato, Desogestrel y 3-cetodesogestrel, Noretisteron, Noretisteronacetato y el Dienogest.

35 Las combinaciones de gestágenos y estrógenos son las combinaciones de principios activos, que están presentes en los anticonceptivos orales de por sí conocidos, por ejemplo Yasmin, Femovan, Triquilar, Marvelon, YAZ etc.

Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de manera sistémica y/o local. Con ese propósito pueden ser aplicados de manera adecuada, como por ejemplo de forma oral, intrauterina, intravaginal, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o como implante o bien cánula endoluminal.

40 Al respecto, intrauterino significa en particular la aplicación por medio de IUS (sistema intrauterino) o IUD (dispositivo intrauterino). La aplicación intravaginal puede ocurrir entre otros por IVR (anillo vaginal).

45 Al respecto, las formas de aplicación intrauterina o intravaginal (véase por ejemplo el documento WO 01/47490, en particular página 1, fila 10 a página 5, fila 13 y página 7, fila 19 a página 58, fila 6, o para anillo vaginal: WO 06/010097, en particular página 10, fila 22 a página 14, fila 28) pueden contener los compuestos de acuerdo con la invención y polímeros de silicona y/o no silicona, en particular también elastómeros a base de siloxano (véase el documento WO 01/47490, en particular página 7, fila 19 – página 15, fila 15).

Para estas vías de aplicación, los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser administrados en formas adecuadas de aplicación.

Para la aplicación oral son adecuadas formas de aplicación que liberan los compuestos de acuerdo con la

invención, de funcionamiento rápido y/o modificado de acuerdo con el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o transformada en amorfa y/o disuelta, como por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o no recubiertos, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven lentamente o son insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se desintegran rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/productos liofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas duras o blandas de gelatina), grageas, granulados, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

La aplicación parenteral puede suceder evitando una etapa de resorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardial, intraespinal o intralumbar) o conectando una resorción (por ejemplo intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la aplicación parenteral son adecuadas como formas de aplicación entre otras, inyecciones y preparaciones para infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados y polvos estériles.

En el documento EP 1674098 (ejemplos 1 a 3) se describen diferentes métodos para aumentar la solubilidad de principios activos difícilmente solubles, para la preparación de formulaciones parenterales. El documento US 6,407,079 describe formulaciones inyectables, en las cuales se usan β -ciclodextrinas parcialmente modificadas mediante hidroxietil-, hidroxipropil-, dihidroxipropil-, metil- o etiléter, para la formulación de principios activos. El resultante complejo de inclusión o adhesión es más soluble que el principio activo. En los documentos US 5,376,645 y US 5,134,127 se describen sulfoalquileterciclodextrinas y sus derivados, para el mejoramiento de la solubilidad de principios activos insolubles en agua.

Para las otras rutas de aplicación son adecuadas por ejemplo formas medicinales para inhalación (entre otros inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones, atomizados para la nariz; comprimidos para ser aplicados por vía lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos u ojos, cápsulas vaginales, suspensiones (lociones, mezclas para sacudir) acuosas, suspensiones lipofílicas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (como por ejemplo parches), leches, pastas, espumas, polvos para esparcir, implantes o cánulas endoluminales.

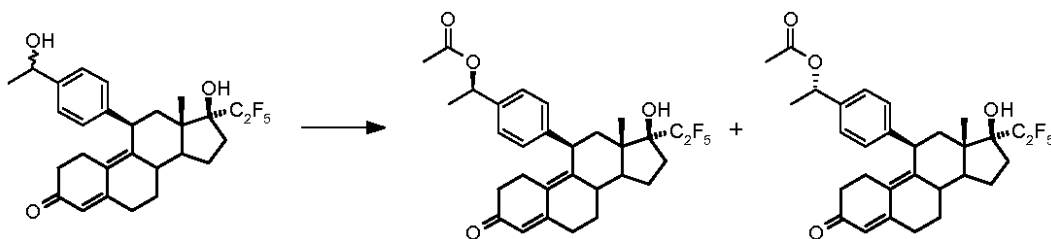
Los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser transferidos a las formas citadas de aplicación. Esto puede suceder de manera de por sí conocida mediante mezcla con sustancias auxiliares inertes, farmacéuticamente adecuadas, no tóxicas. Entre estas sustancias auxiliares se cuentan, entre otros, materiales de soporte (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsificantes y agentes de dispersión o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, polioxisorbitanooleato), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros naturales y sintéticos (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos como por ejemplo óxidos de hierro) y correctores de sabor y/u olor. Otro objetivo de la presente invención son fármacos, que contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención, comúnmente junto con una o varias sustancias auxiliares farmacéuticamente adecuadas, inertes, no tóxicas, así como su uso para los propósitos anteriormente mencionados.

Sin embargo, dado el caso puede ser necesario desviarse de las cantidades mencionadas y concretamente dependiendo del peso corporal, ruta de aplicación, comportamiento individual frente al principio activo, tipo de preparación, y momento o bien intervalo en el cual ocurre la aplicación. De este modo, en algunos casos puede ser suficiente manejar menos de las cantidades mínimas mencionadas anteriormente, mientras en otros casos tienen que superarse los límites superior de mencionados. En el caso de la aplicación de mayores cantidades puede ser recomendable, distribuir estas en varias entregas individuales durante el día.

Los datos de porcentajes en las siguientes pruebas y ejemplos son, en tanto no se indique de otro modo, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolvente, relaciones de dilución y datos de concentración de soluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitarla de ninguna manera.

Ejemplo 1: (R)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16, 17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]-fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido acético (A) y (S)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido acético (B)

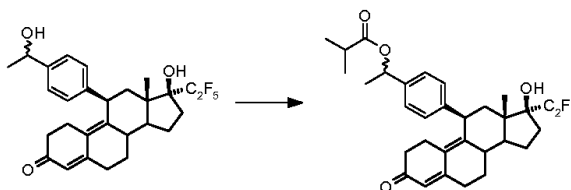


A la solución de 1,5 g (2,94 mmol) de (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-((RS)-1-hidroxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona (véase WO 98/34947, ejemplo 13, página 22) en 20 ml de piridina se añadieron 10 ml de anhídrido acético y se agitó por 2,5 horas a 23°C. Se vertió sobre solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se realizó extracción varias veces con diclorometano, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio los extractos orgánicos combinados y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de la filtración y retiro del disolvente fue purificado mediante cristalización desde diisopropiléter. Se aislaron 1,47 g (91 %) de los compuestos A y B del título, como sólido incoloro cristalino. Se realizó una separación de los isómeros mediante cromatografía.

¹H-RMN (CDCl₃) de A: δ = 0,59 (3H), 1,27 (3H), 1,39-1,55 (2H), 1,50 (3H), 1,72-1,86 (3H), 2,00-2,10 (2H), 2,22-2,65 (9H), 2,72 (1 H), 4,43 (1 H), 5,78 (1 H), 5,85 (1 H), 7,15 (2H), 7,25 (2H) ppm.

¹H-RMN (CDCl₃) de B: δ = 0,59 (3H), 1,27 (3H), 1,39-1,55 (2H), 1,50 (3H), 1,72-1,86 (3H), 2,0-2,10 (2H), 2,22-2,65 (9H), 2,72 (1 H), 4,43 (1 H), 5,77 (1 H), 5,85 (1 H), 7,14 (2H), 7,25 (2H) ppm.

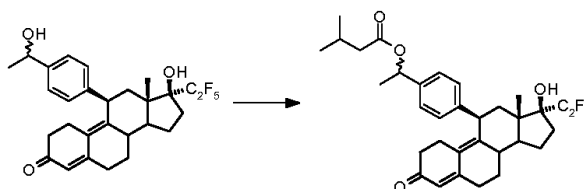
Ejemplo 2: (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15, 16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido isobutírico



De manera análoga al ejemplo 1 se hicieron reaccionar 150 mg (0,29 mmol) de (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-((RS)-1-hidroxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona usando anhídrido isobutírico y se aislaron después del proceso y purificación 148 mg (87 %) de los compuestos del título, como espuma incolora.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,58 (3H), 1,10-1,20 (6H), 1,50 (3H), 1,40-1,56 (2H), 1,73-1,87 (3H), 2,00-2,12 (2H), 2,22-2,63 (10H), 2,73 (1 H), 4,44 (1 H), 5,78 (1 H), 5,85 (1 H), 7,14 (2H), 7,25 (2H) ppm

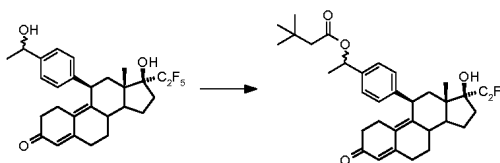
Ejemplo 3: (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15, 16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido 3-metil-butírico



De manera análoga al ejemplo 1 se hicieron reaccionar 150 mg (0,29 mmol) de (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-((RS)-1-hidroxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona mediante el uso de anhídrido isovalérico y se aislaron después del proceso y purificación 157 mg (90 %) de los compuestos del título, como espuma incolora.

¹H-RMN (CDCl₃): δ = 0,58 (3H), 0,86-0,93 (6H), 1,40-1,56 (2H), 1,51 (3H), 1,73-1,86 (3H), 2,00-2,14 (3H), 2,19 (2H), 2,24-2,63 (9H), 2,73 (1 H), 4,44 (1 H), 5,78 (1 H), 5,87 (1H), 7,14 (2H), 7,26 (2H) ppm.

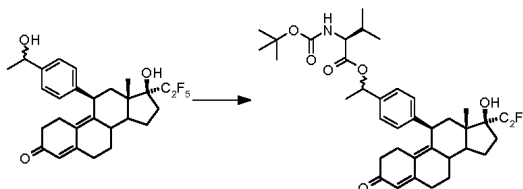
Ejemplo 4: (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12, 13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido 3,3-dimetil-butírico



De manera análoga al ejemplo 1 se hicieron reaccionar 150 mg (0,29 mmol) de (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-((RS)-1-hidroxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclo-penta[a]fenantren-3-ona usando cloruro de 3,3-dimetil-butirilo y se aislaron después del proceso y purificación 113 mg (63 %) de los compuestos del título, como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,57$ (3H), $0,97$ (9H), $1,38-1,57$ (2H), $1,52$ (3H), $1,72-1,87$ (3H), $2,00-2,11$ (2H), $2,19$ (2H), $2,20-2,64$ (9H), $2,73$ (1 H), $4,43$ (1 H), $5,78$ (1 H), $5,87$ (1 H), $7,14$ (2H), $7,28$ (2H) ppm.

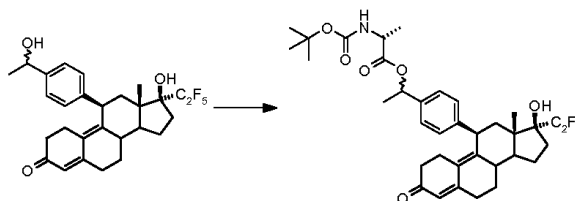
Ejemplo 5: (RS)-1-[4-((8S,11R, - 13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13, 14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico



A la solución de 300 mg (0,59 mmol) de (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-((RS)-1-hidroxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona en 3 ml de piridina se añadieron 14 mg de 4-dimetilaminopiridina, 383 mg de ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-metil-butanoico, 130 mg de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y se agitó por 16 horas a 23°C . Se vertió en agua, se realizó extracción varias veces con diclorometano, se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio los extractos orgánicos combinados y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de la filtración y retiro del disolvente fue purificado mediante cromatografía. Se aislaron 314 mg (75 %) de los compuestos del título, como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,54+0,59$ (3H), $0,63+0,85+0,89+0,95$ (6H), $1,43$ (9H), $1,53+1,56$ (3H), $1,34-1,63$ (2H), $1,72-1,87$ (3H), $2,00-2,12$ (3H), $2,24-2,65$ (9H), $2,73$ (1H), $4,22$ (1 H), $4,44$ (1 H), $4,96+5,03$ (1 H), $5,78$ (1 H), $5,90$ (1 H), $7,12-7,19$ (2H), $7,24-7,30$ (2H) ppm.

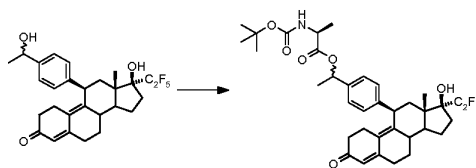
Ejemplo 6: (RS)-1-[4-((8S,11R,13S, - 14S, 17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14, 15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-1-il)-fenil]-etiléster del ácido (R)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico



De manera análoga al ejemplo 5 se hicieron reaccionar 300 mg (0,59 mmol) de (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-((RS)-1-hidroxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclo-penta[a]fenantren-3-ona mediante el uso de ácido (R)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico y se aislaron después del proceso y purificación 324 mg (81 %) de los compuestos del título, como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,57+0,59$ (3H), $1,41+1,43$ (9H), $1,52+1,54$ (3H), $1,29-1,56$ (5H), $1,74-1,85$ (3H), $2,06$ (1 H), $2,12$ (1 H), $2,23-2,62$ (9H), $2,73$ (1 H), $4,31$ (1 H), $4,43$ (1 H), $5,03$ (1 H), $5,78$ (1 H), $5,89$ (1 H), $7,15$ (2H), $7,24+7,25$ (2H) ppm.

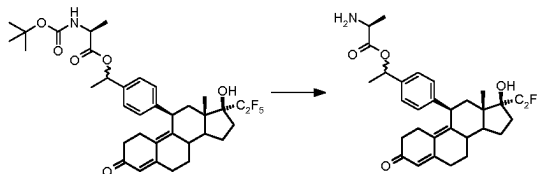
Ejemplo 7: (RS)-1-[4-((8S,11R,13S, - 14S, 17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13, 14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico



De manera análoga al ejemplo 5 se hicieron reaccionar 300 mg (0,59 mmol) de (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-((RS)-1-hidroxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclo-penta[a]fenantren-3-ona usando ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico y se aislaron después del proceso y purificación 294 mg (73 %) de los compuestos del título, como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,57+0,59 (3H), 1,42+1,43 (9H), 1,52+1,54 (3H), 1,29-1,56 (5H), 1,74-1,85 (3H), 2,02-2,13 (2H), 2,22-2,63 (9H), 2,73 (1H), 4,31 (1H), 4,44 (1H), 5,00+5,05 (1H), 5,78 (1H), 5,89 (1H), 7,12-7,18 (2H), 7,22-7,27 (2H) ppm.

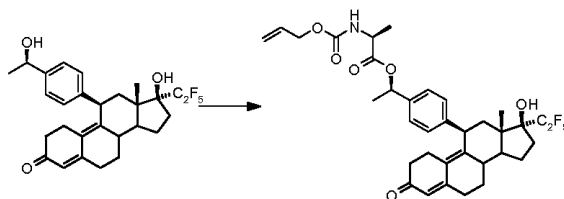
10 **Ejemplo 8:** (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-2-amino-propiónico



Se agitó la solución de 50 mg (73 mmol) del compuesto presentado según el ejemplo 7 en 0,5 ml de ácido trifluoroacético por 10 minutos 3°C. Se vertió sobre solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se realizó extracción varias veces con diclorometano, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio los extractos orgánicos combinados y se secó sobre sulfato de sodio. Mediante cromatografía se purificó el residuo obtenido después de la filtración y retiro del disolvente. Se aislaron 26 mg (61 %) de los compuestos del título, como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ = 0,56 (3H), 1,20-1,58 (10H), 1,67-1,84 (3H), 2,01-2,72 (9H), 2,79 (1 H), 4,51 (1 H), 5,73 (1 H), 5,86 (1 H), 7,16-7,34 (4H) ppm.

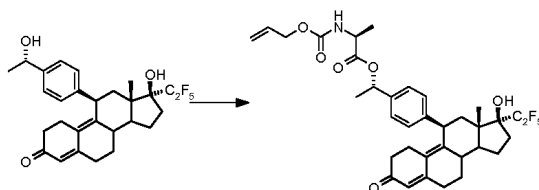
Ejemplo 9: (R)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-2-aliloxi carbonilamino-propiónico



De manera análoga al ejemplo 5 se hicieron reaccionar 150 mg (0,29 mmol) de (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-((R)-1-hidroxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclo-penta[a]fenantren-3-ona usando ácido (S)-2-aliloxi carbonilamino-propanoico y se aislaron después del proceso y purificación 140 mg (72 %) del compuesto del título, como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,59 (3H), 1,44 (3H), 1,53 (3H), 1,38-1,57 (2H), 1,73-1,87 (3H), 1,99-2,12 (2H), 2,22-2,65 (9H), 2,73 (1H), 4,37 (1H), 4,44 (1H), 4,55 (2H), 5,20 (1H), 5,24-5,35 (2H), 5,78 (1H), 5,82-5,97 (2H), 7,16 (2H), 7,25 (2H) ppm.

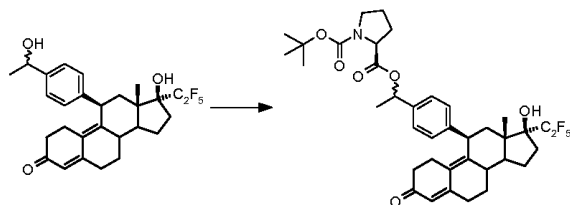
35 **Ejemplo 10:** (S)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (B) (S)-2-alliloxi carbonilamino-propiónico



De manera análoga al ejemplo 5 se hicieron reaccionar 150 mg (0,29 mmol) de (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-((S)-1-hidroxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclo-penta[a]fenantren-3-ona usando ácido (S)-2-aliloxicarbonylamino-propanoico y se aislaron después del proceso y purificación 87 mg (44 %) del compuesto del título, como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,57 (3H), 1,34 (3H), 1,47 (2H), 1,55 (3H), 1,75-1,86 (3H), 2,02-2,11 (2H), 2,23-2,63 (9H), 2,73 (1 H), 4,39 (1 H), 4,44 (1 H), 4,56 (2H), 5,17-5,35 (3H), 5,78 (1H), 5,85-5,96 (2H), 7,15 (2H), 7,24 (2H) ppm.

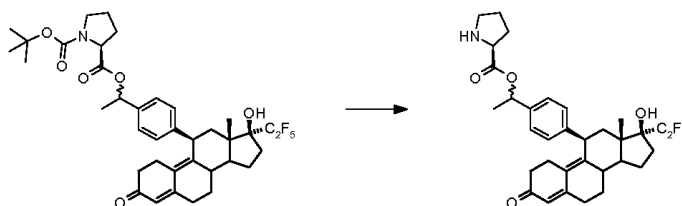
Ejemplo 11: 2-((RS)-1-[4-((8S,11R, 13S, 14S, 17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15, 16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etil)éster 1-tert-butiléster del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



De manera análoga al ejemplo 5 se hicieron reaccionar 330 mg (0,65 mmol) de (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-((RS)-1-hidroxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a] fenantren-3-ona usando 1-tert-butiléster del ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico y se aislaron después del proceso y purificación 356 mg (78 %) de los compuestos del título, como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,57 (3H), 1,34-1,56 (14H), 1,74-1,97 (6H), 2,02-2,63 (12H), 2,73 (1 H), 3,36-3,57 (2H), 4,24+4,34 (1 H), 4,43 (1 H), 4,78 (1 H), 5,90 (1 H), 7,16 (2H), 7,26 (2H) ppm.

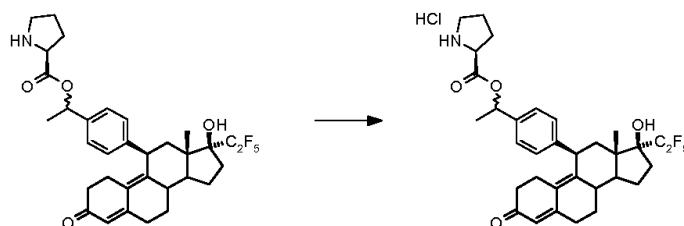
Ejemplo 12: (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14, 15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico



A 110 mg (0,16 mmol) del compuesto presentado de acuerdo con el ejemplo 11 se añadieron 0,44 ml de una solución 4 molar de cloruro de hidrógeno en dioxano y se agitó por 20 minutos a 23°C. Se vertió sobre solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se realizó extracción varias veces con diclorometano, se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio los extractos orgánicos combinados y se secó sobre sulfato de sodio. Se purificó mediante cromatografía el residuo obtenido después de la filtración y retiro del disolvente. Se aislaron 29 mg (31 %) de los compuestos del título, como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,56+0,57 (3H), 1,40-2,64 (21 H), 1,52 (3H), 2,73 (1 H), 2,87 (1 H), 3,05 (1 H), 3,75 (1 H), 4,44 (1 H), 5,78 (1 H), 5,89 (1 H), 7,15 (2H), 7,25 (2H) ppm.

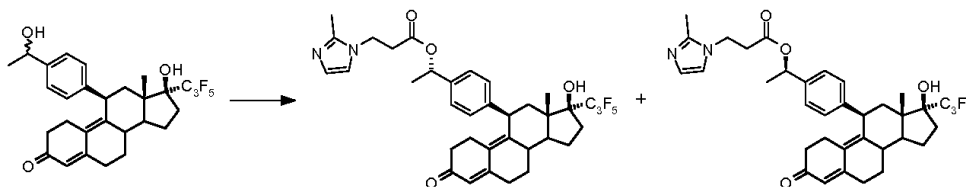
Ejemplo 13: Clorhidrato de (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico



A la solución de 29 mg (48 μmol) del compuesto presentado según el ejemplo 12 en 0,5 ml de diclorometano se añadieron 13 μl de una solución 4 molar de cloruro de hidrógeno en dioxano y se concentró hasta sequedad. Se aislaron 30 mg (98 %) de los compuestos del título, como espuma incolora.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,55+0,58 (3H), 1,38-1,66 (5H), 1,57 (3H), 1,71-1,88 (3H), 1,90-2,66 (13H), 2,73 (1 H), 3,44 (2H), 4,31-4,49 (2H), 5,78 (1 H), 5,93 (1 H), 7,17 (2H), 7,25 (2H) ppm.

Ejemplo 14: (S)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14, 15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido 3-(2-metil-imidazol-1-il)-propiónico (A) y (R)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido 3-(2-metil-imidazol-1-il)-propiónico (B)

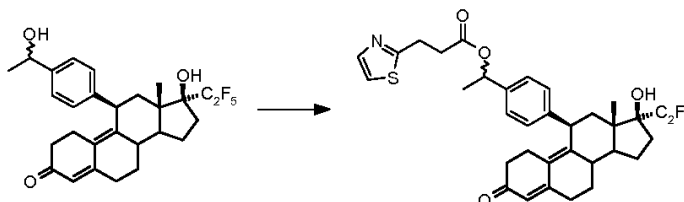


De manera análoga al ejemplo 5 se hicieron reaccionar 150 mg (0,29 mmol) de (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-((RS)-1-hidroxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona usando ácido 3-(2-metil-1H-imidazol)-propiónico y después del proceso y separación cromatográfica se aislaron 67 mg (35 %) del compuesto A del título así como 52 mg (27 %) del compuesto B del título, en cada caso como espuma incolora.

- 15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,51 (3H), 1,43-1,57 (2H), 1,53 (3H), 1,69-1,94 (4H), 2,08 (1 H), 2,25 (3H), 2,27-2,60 (7H), 2,62-2,76 (3H), 2,82 (1 H), 2,97 (1 H), 3,90 (1 H), 4,29 (1 H), 4,39 (1 H), 5,64 (1 H), 5,79 (1 H), 6,87 (1 H), 6,92 (1 H), 6,96 (2H), 7,00 (2H) ppm.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) de B: δ = 0,55 (3H), 1,44-1,58 (2H), 1,57 (3H), 1,74-1,92 (4H), 2,09 (1 H), 2,29 (3H), 2,25-2,81 (12H), 4,09 (1 H), 4,24 (1 H), 4,45 (1 H), 5,81 (1 H), 6,00 (1 H), 5,85 (2H), 7,11 (2H), 7,20 (2H) ppm.

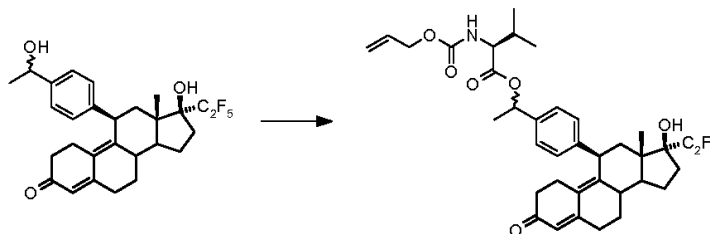
Ejemplo 15: (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14, 15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido 3-tiazol-2-il-propiónico



De manera análoga al ejemplo 5 se hicieron reaccionar 150 mg (0,29 mmol) de (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-((RS)-1-hidroxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona usando ácido 3-(2-tiazolil)-propiónico y se aislaron después del proceso y purificación 119 mg (62 %) de los compuestos del título, como espuma incolora.

30 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,59 (3H), 1,40-1,55 (2H), 1,49 (3H), 1,74-1,86 (3H), 2,06 (1H), 2,18 (1 H), 2,23-2,63 (9H), 2,73 (1 H), 2,81-2,93 (2H), 3,33 (2H), 4,43 (1 H), 5,78 (1 H), 5,88 (1 H), 7,13 (2H), 7,19 (1 H), 7,23 (2H), 7,66 (1 H) ppm.

Ejemplo 16: (RS)-1-[4-((8S,11R,13S, 14S, 17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a] fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-2-aliloxicarbonilamino-3-metil-butírico



5 De manera análoga al ejemplo 5 se hicieron reaccionar 400 mg (0,78 mmol) de (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-((RS)-1-hidroxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclo-penta[a]fenantren-3-ona usando ácido (S)-2-aliloxicarbonilamino-3-metil-butírico y se aislaron después del proceso y purificación 495 mg (91 %) de los compuestos del título, como espuma incolora.

10 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,55+0,60 (3H), 0,74-1,26 (7H), 1,37-1,63 (5H), 1,73-1,88 (3H), 2,03-2,66 (11 H), 2,74 (1 H), 4,30 (1 H), 4,40 (1 H), 4,57 (2H), 5,16-5,38 (3H), 5,80 (1 H), 5,84-6,01 (2H), 7,16 (2H), 7,27 (2H) ppm.

Ejemplo 17: Determinación de la estabilidad a la hidrólisis

15 Se disolvieron los ésteres bajo investigación en cada caso en una mezcla 5:1 de dioxano y solución amortiguadora (pH 1,2, pH 5,0 o pH 8,0) a 23°C. Después de diferentes tiempos se determinó el contenido de éster y productos de hidrólisis (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-((R)-1-hidroxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12, 13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclo-penta[a]fenantren-3-ona y/o (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-((S)-1-hidroxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidrociclopenta[a]fenantren-3-ona, me-diante HPLC. El ensayo término después de 24 horas o 192 horas.

Tabla 1: Estabilidad a la hidrólisis 23°C y diferente valor de pH

Ejemplo	$t_{1/2}$ [h] a 23°C		
	pH = 1,2	pH = 5,0	pH = 8,0
1	>>24*	>>24*	>>24*
2	>>24*	>>24*	>>24*
3	>>24*	>>24*	>>24*
4	>>24*	>>24*	>>24*
5	>>192*	>>192*	>>192*
6	>>24*	>>24*	>>24*
7	>>24*	>>24*	>>24*
9 + 10	>>192*	>>192*	>>192*
11	>>192*	nb**	>>192*
13	>>192*	nb	>>192*
14	>>192*	nb	>>192*

Ejemplo	t _{1/2} [h] a 23°C		
	pH = 1,2	pH = 5,0	pH = 8,0
15	>>192*	nb	>>192*
16	>>192*	nb	>>192*

*Después de 24 horas o 192 horas, el contenido de producto de hidrólisis es aún < 1 %.

**nb: no determinado

Ejemplo 18: Determinación de la estabilidad a la hidrólisis en jugo gástrico artificial

Se disolvieron los ésteres bajo investigación en cada caso en una solución amortiguadora de pH, a la cual se añadió pepsina, a 37°C. Después de diferentes tiempos se determinó mediante HPLC el contenido de éster y productos de hidrólisis (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-((R)-1-hidroxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona y/o (8S, 11 R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-((S)-1-hidroxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenan tren-3-ona. El ensayo terminó después de 24 horas.

Tabla 2: Estabilidad a la hidrólisis a 37°C en jugo gástrico artificial (pH 1,2)

Ejemplo	t _{1/2} [h] a 37°C
1	9,6
2	>>24*
3	>>24*
4	>>24*
5	3,0
6	5,4
7	4,4

*Después de 24 horas el contenido de producto de hidrólisis es aún < 1 %.

Ejemplo 19: determinación de la estabilidad en plasma humano y de rata

Se preparó una solución madre de 1,0 mg de la sustancia bajo prueba en una mezcla 9:1 de acetonitrilo y dimetilsulfóxido. Se añadieron 20 µl de esta solución madre a 37°C a 1 ml de plasma humano o de rata. Para la determinación del contenido total se retiraron en cada caso 100 µl de muestra en diferentes instantes. Se bloqueó la actividad enzimática mediante adición de 300 µl de acetonitrilo, se sometieron a centrifugación las muestras por 10 minutos a 5.000 rpm y en el sobrenadante se determinó mediante HPLC el contenido de éster y productos de hidrólisis (8S,11R,13S, 14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-((R)-1-hidroxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12, 13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenantren-3-ona y/o (8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-11-[4-((S)-1-hidroxi-etil)-fenil]-13-metil-17-pentafluoroetil-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-ciclopenta[a]fenan tren-3-ona. A partir de curvas de tiempo-concentración se calculó la cinética de degradación. Se indicó la estabilidad de sustancia probada como tiempo de semivida.

Tabla 3: Estabilidad a 37°C en plasma humano y de rata

Ejemplo	$t_{1/2}$ [h] a 37°C	
	Humano	Rata
1	609	57,5
2	803	33,4
3	>1.000	89
4	>1.000	>1.000
5	>1.000	156
6	491	43,9
7	>1.000	3,1
9	231	0,3
10	22,9	3,6
11	>1.000	462
13	9,7	5,3
14A	190	48,5
14B	19,8	0,8
15	131	1,2
16	>1.000	33,2

Ejemplo 20: efecto antagonista de receptor de progesterona en células de neuroblastoma humano transfectantes estables (células SK-N-mC) con el receptor de progesterona A o progesterona B humana y un fragmento reportero MN-LUC

- 5 Se incubaron células SK-N-mC (células de neuroblastoma humano), que están transfectadas de manera estable con plásmidos, que expresan el receptor B de progesterona humana (pRChPR-B-neo) o el receptor A de progesterona humana (pRChPR-A-neo) y un fragmento reportero (pMMTV-LUC), durante 24 horas en ausencia (control negativo) o en presencia de cantidades crecientes del respectivo compuesto de prueba (0,01 nmol/l, 0,1 nmol/l, 1 nmol/l, 10 nmol/l, 100 nmol/l y 1 pmol/l), para determinar la eficacia agonista. Como controles positivos
- 10 de la inducción de gen de reportero se trataron las células con el gestágeno sintético Promegeston (0,01 nmol/l, 0,1 nmol/l, 1 nmol/l, 10 nmol/l, 100 nmol/l y 1 pmol/l). Para la determinación de la actividad antagonista se trataron las células con 0,1 nmol/l de Promegeston y adicionalmente con cantidades crecientes del respectivo compuesto de prueba (0,01 nmol/l, 0,1 nmol/l, 1 nmol/l, 10 nmol/l, 100 nmol/l and 1 pmol/l). La actividad del gen de reportero LUC (LUC = luciferasa) fue determinada en el producto de lisis celular y medida como RLU (unidades relativas de luz). Todos los valores de medición fueron indicados como % de eficacia y como concentraciones EC₅₀ o IC₅₀.
- 15

a) actividad agonista:

Ninguno de los compuestos mencionados muestra una actividad agonista.

b) actividad antagonista:

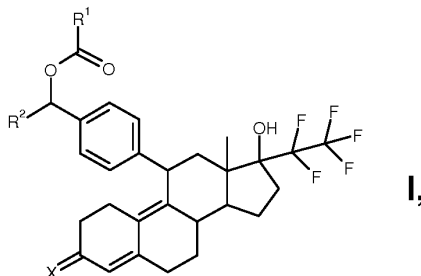
Todos los compuestos mencionados muestran una eficacia antagonista de 100 %. En la tabla 4 está consolidado el poder de acción antagonista de los compuestos.

Tabla 4: Poder de acción antagonista de los compuestos

Ej.	PR-A IC ₅₀ [nM]	PR-B IC ₅₀ [nM]	Ej.	PR-A IC ₅₀ [nM]	PR-B IC ₅₀ [nM]
1	0,07	0,08	10	0,08	0,09
2	0,1	0,1	11	0,1	0,05
3	0,21	0,20	12	nb	nb
4	0,2	0,4	13	0,27	0,74
5	0,3	0,8	14A	0,18	0,29
6	0,1	0,2	14B	0,29	0,15
7	0,14	0,10	15	0,1	0,1
8	nb	nb	16	0,11	0,71
9	0,01	0,09	nb: no determinado		

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I



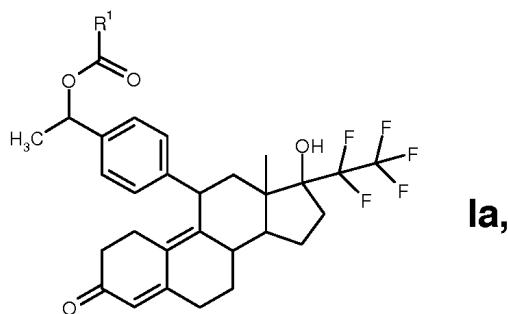
en la cual

- 5 X significa oxígeno, un grupo NOR³ o =NNHSO₂R³,
R¹ significa alquilo C₁-C₁₀, (CH₂)_n-Y o CHR⁴NR⁵PG,
R² significa hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀,
R³ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, arilo o aralquilo C₇-C₂₀,
n significa 1 a 10,
- 10 Y significa hidrógeno, arilo, heteroarilo
R⁴, R⁵ significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₀, o juntos son un grupo (CH₂)_m- o un grupo CH₂CHOHCH₂,
m significa 3 o 4 y
PG significa hidrógeno o un grupo protector de amino
- 15 y sus sales, solvatos o solvatos de las sales, incluyendo todas las modificaciones cristalinas, los α-, β- o γ- ciclodextrinatratos, así como los compuestos encapsulados con liposomas
en los que
Arilo representa un radical carbocíclico mono- a tricíclico aromático, sustituido o no sustituido, que puede estar sustituido una o varias veces con halógeno (F, Cl, Br, I), OH, O-alquilo, CO₂H, alquilo CO₂, NH₂, NH(alquilo C₁-C₁₀), N(alquilo C₁-C₁₀)₂, en particular grupos N(CH₃)₂, NO₂, N₃, CN, alquilo C₁-C₁₀, alquilenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, perfluoro-alquilo C₁-C₁₀, acilo C₁-C₁₀, aciloxi C₁-C₁₀.
- 20 Heteroarilo representa un radical aromático, mono- o bicíclico con por regla general 5 a 10 átomos de anillo y hasta 5 heteroátomos de la serie S, O y N, por ejemplo, que puede estar sustituido una vez con alquilo C₁-C₄.
- 25 Aralquilo representa grupos aralquilo, y pueden estar sustituidos una o varias veces por halógeno, OH, grupos O-alquilo, CO₂H, alquilo-CO₂, NH₂, NH(alquilo C₁-C₁₀), N(alquilo C₁-C₁₀)₂, NO₂, N₃, CN, alquilo C₁-C₂₀, perfluoro-alquilo C₁-C₁₀, acilo C₁-C₂₀, grupos aciloxi C₁-C₂₀.
2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en los que R¹ significa metilo, isopropilo, isobutilo o neopentilo.
3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 en los que R¹ significa (CH₂)_n-Y con n = 1 - 10 es Y es un radical aromático, mono- o bicíclico con 5 a 10 átomos en el anillo y con hasta 5 heteroátomos de la serie S, O y N.
- 30 4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, en los que n = 1 - 5 e Y es un radical aromático, mono- o bicíclico con 5 a 9 átomos en el anillo y con hasta 4 heteroátomos de la serie S, O y N.
5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, en los que n = 1 - 3 e Y = imidazolilo, tiazolilo o piridilo.
6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R¹ es un radical aminoácido CHR⁴NR⁵PG y R⁴ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₅, aralquilo C₇-C₁₀, o junto con R⁵ significa un grupo etileno o propileno dado el caso sustituido con hidroxilo, R⁵ significa hidrógeno y PG es acilo C₁-C₅, alquiloxicarbonilo C₁-C₅ o alqueniloxicarbonilo C₃-C₅.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en los que R⁴ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, aralquilo C₇-C₈ o junto con R⁵ significa un grupo etileno dado el caso sustituido por hidroxilo, R⁵ = hidrógeno y PG significa acilo C₁-C₅, alquiloxycarbonilo C₁-C₅ o alqueniloxycarbonilo C₃-C₅.

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 7, en los que R⁴ significa hidrógeno, metilo, isopropilo, isobutilo, bencilo o junto con R⁵ significa un grupo etileno o hidroxietileno, R⁵ = hidrógeno y PG es igual a acetilo, propionilo, butirilo, isopropionilo, isobutirilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, tert.-butoxycarbonilo o aliloxycarbonilo.

9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula 1a



10 en la que

R¹ significa alquilo C₁-C₁₀, (CH₂)_n-Y con n = 1 - 10 o CHR⁴NR⁵PG,

R⁴, R⁵ significan independientemente uno de otro hidrógeno, alquilo C₁-C₁₀, aralquilo C₇-C₁₀, en común (CH₂)_m- con m = 3 o 4 o un grupo CH₂CHOHCH₂,

PG significa hidrógeno o un grupo protector de amino

15 Y significa arilo o heteroarilo,

y sus sales, solvatos o solvatos de las sales.

10. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 9 en los que R¹ significa metilo, isopropilo, isobutilo o tert.butilo.

11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 9 en los que R¹ significa (CH₂)₂-Y y Y significa 2-metilimidazol-1-ilo o tiazol-1-ilo.

20 12. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 9 en los que R¹ significa CHR⁴NR⁵PG y R⁴ significa metilo o isopropilo, R⁵ significa hidrógeno o R⁴ junto con R⁵ significa un grupo -(CH₂)₃- y PG significa hidrógeno, -COOC(CH₃)₃ o -COOCH₂CH=CH₂.

13. Los compuestos de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, es decir

25 (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido acético (Ejemplo 1), (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido isobutírico (Ejemplo 2), (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido 3-metil-butírico (Ejemplo 3), (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido 3,3-dimetil-butírico (Ejemplo 4), (S)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]etiléster del ácido 3-(2-metil-imidazol-1-il)-propiónico (Ejemplo 14)

35 (R)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido 3-(2-metil-imidazol-1-il)-propiónico (Ejemplo 14)

(RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido 3-tiazol-2-il-propiónico (Ejemplo 15)

(RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-

- dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (Ejemplo 5)
- 5 (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (R)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico (Ejemplo 6)
- (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico (Ejemplo 7)
- 10 (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-2-amino-propiónico (Ejemplo 8)
- (R)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-2-aliloxicarbonilamino-propiónico (Ejemplo 9)
- 15 (S)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-2-aliloxicarbonilamino-propiónico (Ejemplo 10)
- 2-((RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etil) éster 1-tert-butiléster de ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (Ejemplo 11)
- 20 (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico (Ejemplo 12)
- Clorhidrato de (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-pirrolidin-2-carboxílico (Ejemplo 13)
- 25 (R)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-2-aliloxicarbonilamino-3-metil-butírico (Ejemplo 16).
14. compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 es decir
- 30 (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido acético (Ejemplo 1),
- (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido isobutírico (Ejemplo 2),
- (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido 3-metil-butírico (Ejemplo 3),
- 35 (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido 3,3-dimetil-butírico (Ejemplo 4),
- (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-3-metil-butírico (Ejemplo 5),
- 40 (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (R)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico (Ejemplo 6),
- (RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-2-tert-butoxicarbonilamino-propiónico (Ejemplo 7),
- 45 (R)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-2-aliloxicarbonilamino-propiónico (Ejemplo 9),

2-{(RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etil} éster 1-tert-butiléster de ácido (S)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (Ejemplo 11),

5 (S)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido 3-(2-metil-imidazol-1-il)-propiónico (Ejemplo 14A),

(RS)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido 3-tiazol-2-il-propiónico (Ejemplo 15),

10 (R)-1-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-fenil]-etiléster del ácido (S)-2-aliloxicarbonilamino-3-metil-butírico (Ejemplo 16)

con un tiempo de semivida determinado in vitro en plasma humano mayor de 100 horas.

15. Compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 14 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

15 16. Compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 14 para el tratamiento y/o la profilaxis de fibroides del útero (miomas, leiomioma uterino), de la endometriosis, sangrado menstrual severo, meningiomas, carcinomas de mama dependientes de hormonas y de problemas asociados con la menopausia.

17. Compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 14 para el control de la fertilidad y la anticoncepción de urgencia.

20 18. Uso de un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 14 para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

25 19. Uso de un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 14 para la preparación de un fármaco para el tratamiento y/o la profilaxis de fibroides del útero (miomas, leiomioma uterino), la endometriosis, sangrado menstrual severo, meningiomas, carcinomas de mama dependientes de hormonas y de problemas asociados con la menopausia.

20. Uso de un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 14 para la preparación de un agente para el control de la fertilidad y la anticoncepción de urgencia.

21. Fármaco que contiene un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 14, en combinación con una o varias sustancias auxiliares farmacéuticamente adecuadas, inertes, no tóxicas.

30 22. Fármaco que contiene un compuesto como se define en una de las reivindicaciones 1 a 14 en combinación con uno o varios otros principios activos.

23. Fármaco de acuerdo con la reivindicación 22, en el que los otros principios activos son elegidos de entre el grupo de los SERM, SERD, antiestrógenos, inhibidores de aromataasa, inhibidores de quinasa, inhibidores de angiogénesis y/o citoestáticos.

35 24. Fármaco de acuerdo con la reivindicación 22, en el que los otros principios activos son elegidos de entre el grupo de los gestágenos o combinaciones de gestágeno/estrógeno.

25. Fármaco de acuerdo con una de las reivindicaciones 21 a 24, para el tratamiento y la profilaxis de fibroides del útero (miomas, leiomioma uterino), la endometriosis, sangrado menstrual severo, meningiomas, carcinomas de mama dependientes de hormonas y de problemas asociados con la menopausia.