

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 653 210**

51 Int. Cl.:

C07J 7/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.07.2010 PCT/EP2010/004157**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.01.2011 WO11009534**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2010 E 10730103 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.09.2017 EP 2456780**

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

30 Prioridad:
21.07.2009 DE 102009034525

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.02.2018

73 Titular/es:
**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:
**KLAR, ULRICH;
SCHWEDE, WOLFGANG;
MÖLLER, CARSTEN;
ROTGERI, ANDREA y
BONE, WILHELM**

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 653 210 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-pentafluoretil-estra-4,9(10)-dien-11-arilo, procedimientos para su preparación y su uso para el tratamiento de enfermedades

- 5 La invención se refiere a derivados de 17-hidroxi-17-pentafluoretil-estra-4,9(10)-dien-11-arilo de la Fórmula II y III con efecto antagonista de la progesterona y a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, especialmente de fibroides uterinos (miomas, leiomiomas uterinos), de la endometriosis, sangrado menstrual abundante, meningiomas, carcinomas de mama hormonodependientes y de trastornos asociados con la menopausia o para el control de la fertilidad y la anticoncepción en caso de emergencia.
- 10 Estos compuestos son principios activos farmacéuticos valiosos. Pueden usarse, entre otras cosas, para la preparación de preparados farmacéuticos para el tratamiento de fibroides uterinos o de la endometriosis, sangrado menstrual abundante, meningiomas, carcinomas de mama hormonodependientes y de trastornos asociados con la menopausia o para el control de la fertilidad y la anticoncepción en caso de emergencia. Para el tratamiento de fibroides uterinos y de la endometriosis, los compuestos de acuerdo con la invención también pueden administrarse
- 15 secuencialmente en combinación con gestágenos. En un tal régimen de tratamiento, los compuestos de acuerdo con la invención podrían ofrecerse durante un período de tiempo de 1 a 6 meses, seguido de una pausa de tratamiento o de un tratamiento secuencial con un gestágeno durante un período de tiempo de 2 a 6 semanas o seguido del tratamiento con un anticonceptivo oral (combinaciones OC) durante el mismo período de tiempo.
- 20 La eficacia de los compuestos de acuerdo con la invención como antagonista del receptor de progesterona se demostró *in vitro* en ensayos de transactivación. Los compuestos con efecto antagonista en el receptor de progesterona (antagonistas competitivos del receptor de progesterona) se conocen por primera vez en 1982 (documentos RU 486; EP57115) y se han descrito en numerosas ocasiones desde entonces. Los antagonistas del receptor de progesterona con cadenas laterales 17 α fluoradas se publicaron en el documento WO 98/34947 y Fuhrmann y col., J. Med. Chem. 43, 5010 - 5016 (2000).
- 25 Los compuestos descritos en el documento WO 98/34947 con cadenas laterales 17 α fluoradas presentan generalmente una actividad antagonista muy pronunciada en el receptor de progesterona. Compuestos muy potentes y, por eso, preferentes en el documento WO 98/34947 son 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 se convierten *in vivo* en gran medida en distintos metabolitos que presentan actividad farmacológica en parte pronunciada y en parte escasa. El metabolito aparece predominantemente en el sustituyente 4 del resto 11-fenilo. En el documento WO2008/058767 se describen compuestos que son al menos en parte metabolitos de los compuestos descritos en el documento WO 98/34947.
- 30 El objetivo de la presente invención es poner a disposición antagonistas competitivos del receptor de progesterona muy potentes para y, con ello, crear posibilidades alternativas de tratamiento de enfermedades ginecológicas.
- 35 Se ha descubierto que los compuestos de acuerdo con la invención son especialmente adecuados para resolver este objetivo.
- La flecha en las estructuras parciales anteriormente indicadas significa el punto de conexión a la estructura según la Fórmula II y III.
- 40 Por este motivo, la invención comprende enantiómeros o diastereómeros y sus respectivas mezclas, incluyendo los racematos. De tales mezclas de enantiómeros y/o diastereómeros se pueden aislar de manera conocida los constituyentes estereoisoméricamente uniformes.
- Cada uno de los sustituyentes mencionados en la estructura fundamental del esteroide puede estar presente tanto en una posición α como en una posición β . Además, los sustituyentes en la estructura fundamental del esteroide que
- 45 contienen un enlace doble y en los que el enlace doble porta en cada átomo al menos un sustituyente que no es hidrógeno también pueden estar presentes configurados tanto en E como en Z.
- Siempre que los compuestos de acuerdo con la invención pueden encontrarse en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.
- 50 Como sales se prefieren en el contexto de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención. Se abarcan también sales que, en sí, no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas, pero que pueden usarse por ejemplo para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.
- Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden (cuando está contenida una función básica) sales con ácidos orgánicos o inorgánicos, especialmente de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido
- 55

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 y ácido benzoico.

5 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden (cuando está contenida una función ácida) sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio, como las que pueden obtenerse por la reacción con correspondientes bases orgánicas o inorgánicas. A modo de ejemplo y preferentemente cabe mencionar sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y de potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo, sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoníaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C como, a modo de ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, 10 procaina, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metil-piperidina, N-metil-glucamina, D-metil-glucamina, etil-glucamina, 1,6-hexadiamina, glucosamina, N-metilglicina, 2-amino-1,3-propanodiol, tris-hidroxi-metil-aminometano y 1-amino-2,3,4-butanotriol. Se denominan solvatos en el contexto de la invención aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que, en estado sólido o líquido, muestran una formación de aducto con moléculas de disolvente. A este respecto, el disolvente puede estar presente en relación estequiométrica o incluso no estequiométrica. En el caso de solvatos no estequiométricos, también se habla de hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-, etc. solvatos. Los hidratos son una forma especial de los solvatos, en los que la coordinación tiene lugar con agua.

Además, la presente invención también comprende profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término «profármacos» comprende compuestos que, durante su tiempo de permanencia en el cuerpo, se hacen reaccionar para dar lugar a compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo, por procedimientos enzimáticos o hidrolíticos.

En el contexto de la presente invención, los sustituyentes, siempre que no se especifique lo contrario, tienen el siguiente significado:

25 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, *terc.*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

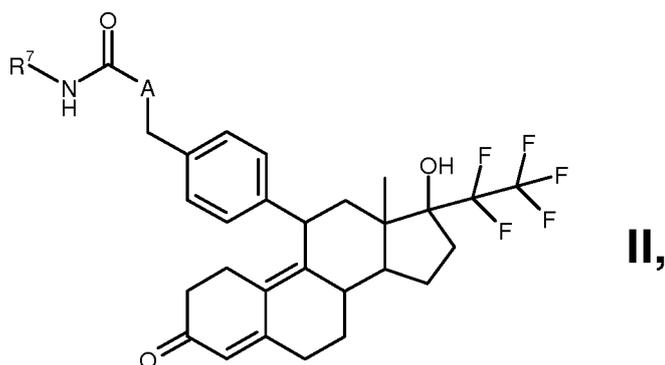
30 Arilo representa un resto carbocíclico aromático mono a tricíclico, sustituido o no sustituido como, por ejemplo, fenilo, naftilo, que pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno (F, Cl, Br, I), OH, O-alquilo, CO₂H, alquilo CO₂, NH₂, NH(alquilo C₁-C₁₀), N(alquilo(C₁-C₁₀))₂, especialmente N(CH₃)₂, NO₂, N₃, CN, alquil C₁-C₁₀, perfluoroalquilo C₁-C₁₀, acilo C₁-C₁₀, grupos alcoxi C₁-C₁₀.

35 Heteroarilo representa un resto aromático mono- o bicíclico con, por regla general, de 5 a 10, preferentemente de 5 a 6 átomos de anillo y hasta 5, preferentemente hasta 4 heteroátomos de la serie S, O y N, a modo de ejemplo y preferentemente representa benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, oxazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, quinolilo, tetrazolilo.

40 Aralquilo representa grupos aralquilo que pueden contener en el anillo hasta 14 átomos de carbono, preferentemente 6-10 átomos de carbono, y en la cadena de alquilo 1-8, preferentemente 1-4, átomos de carbono. Como restos aralquilo se consideran, por ejemplo, bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo, piridilpropilo. Los anillos pueden estar mono- o polisustituidos por halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, alquilo CO₂, NH₂, NH(alquilo C₁-C₁₀), N(alquilo(C₁-C₁₀))₂, NO₂, N₃, CN, alquil C₁-C₂₀, perfluoroalquilo C₁-C₁₀, acilo C₁-C₂₀, grupos alcoxi C₁-C₂₀.

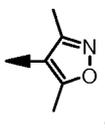
45 Cuando los restos en los compuestos de acuerdo con la invención están sustituidos, los restos, siempre que no se especifique lo contrario, pueden estar mono- o polisustituidos. En el contexto de la presente invención, se aplica que para todos los restos que aparecen múltiples veces su significado es independiente entre sí. Resulta preferente una sustitución con uno, dos o tres sustituyentes iguales o distintos. Resulta incluso más preferente la sustitución con un sustituyente.

La presente invención se refiere a los compuestos de la Fórmula (II),



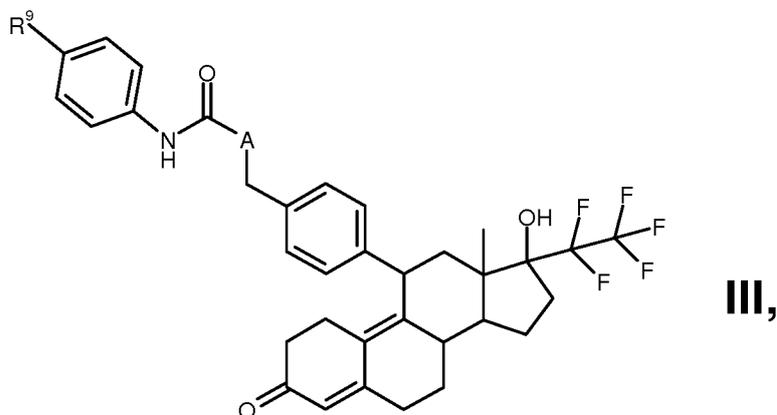
en la que

- 5 A significa o bien -O- o bien -NH-,
 R⁷ significa alquilo C₁-C₄, alilo, fenilo dado el caso sustituido en posición para por los grupos alquilo C₁-C₄, -CN, alcoxi C₁-C₄, halógeno, alcanoiloxi C₁-C₄, -CO₂H, alquilo CO₂C₁₋₄ o piperidinilo,



bencilo, -(CH₂)_m-COOR⁸ con m = 1, 2 o 3 y R⁸ = hidrógeno o alquilo C₁-C₄.

Los compuestos de la Fórmula (III)



10 en la que

- A significa o bien -O- o bien -NH- y
 R⁹ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -CN, alcoxi C₁-C₄, halógeno, alcanoiloxi C₁-C₄, -CO₂H, o alquilo CO₂C₁₋₄.

- 15 • 1-etil-3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencil]-urea (ejemplo 17)
- 1-alil-3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencil]-urea (ejemplo 18)
- 1-isopropil-3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencil]-urea (ejemplo 19)
- 20 • 1-*terc*-butil-3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencil]-urea (ejemplo 20)
- éster etílico del ácido {3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencil]-ureido}-acético (ejemplo 21)
- éster etílico del ácido 3-{3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-

- 2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencil]-ureido}-propiónico (ejemplo 22)
- 1-bencil-3-[4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencil]-urea (ejemplo 23)
- 5
- 1-fenil-3-[4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencil]-urea (ejemplo 24)
 - ácido {3-[4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencil]-ureido}-acético (ejemplo 26)
- 10
- ácido 3-[3-[4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencil]-ureido}-propiónico (ejemplo 27)
 - 1-[4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea (ejemplo 32)
 - 1-(4-fluorofenil)-3-[4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencil]-urea (ejemplo 33)
- 15
- 1-(4-clorofenil)-3-[4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencil]-urea (ejemplo 34)
 - 1-(4-*terc*-butil-fenil)-3-[4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencil]-urea (ejemplo 35)
- 20
- éster etílico del ácido 4-{3-[4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencil]-ureido}-benzoico (ejemplo 36)
 - ácido 4-{3-[4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencil]-ureido}-benzoico (ejemplo 38)
- 25
- 1-[4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencil]-3-(4-piperidin-1-il-fenil)-urea (ejemplo 39)
 - éster 4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencílico del ácido etil-carbámico (ejemplo 41)
 - éster 4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencílico del ácido isopropil-carbámico (ejemplo 42)
- 30
- éster 4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencílico del ácido alil-carbámico (ejemplo 43)
 - éster 4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencílico del ácido *terc*-butil-carbámico (ejemplo 44)
- 35
- éster 4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-(4-piperidin-1-il-fenil)-bencílico del ácido carbámico (ejemplo 45)
 - éster 4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencílico del ácido fenil-carbámico (ejemplo 46)
 - éster 4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencílico del ácido (4-metoxi-fenil)-carbámico (ejemplo 47)
- 40
- éster 4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencílico del ácido (4-metil-fenil)-carbámico (ejemplo 48)
 - éster 4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencílico del ácido (4-fluoro-fenil)-carbámico (ejemplo 49)
- 45
- éster 4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencílico del ácido (4-cloro-fenil)-carbámico (ejemplo 50)
 - éster 4-((8*S*,11*R*,13*S*,14*S*,17*S*)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencílico del ácido (4-*terc*.-butil-fenil)-carbámico (ejemplo 51)

- éster etílico del ácido 4-[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-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-benciloxicarbonilamino]-benzoico (ejemplo 52)
- 5 • éster 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-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencílico del ácido [4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il) fenil]-carbámico (ejemplo 53)
- ácido 3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-benciloxicarbonilamino]-propiónico (ejemplo 55)
- 10 • éster 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-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-bencílico del ácido bencil-carbámico (ejemplo 56)
- éster etílico del ácido 3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-benciloxicarbonilamino]-propiónico (ejemplo 57)

15 Algunos de los antagonistas del receptor de progesterona muy potentes mencionados aquí poseen una biodisponibilidad oral pronosticada para el ser humano del < 50 %, por lo que son especialmente muy apropiados para aplicaciones locales que requieren una estabilidad sistémica reducida. A esto pertenecen, por ejemplo, los compuestos mencionados en los Ejemplos 17, 23, 24 y 41 (véanse Tablas 1 y 2).

20 Las definiciones de restos indicadas en detalle en las respectivas combinaciones o combinaciones preferentes de restos se sustituyen independientemente de las respectivas combinaciones indicadas de los restos de forma discrecional también por definiciones de restos de otra combinación.

Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos preferentes mencionados anteriormente.

25 Se ha descubierto que los compuestos o derivados de acuerdo con la invención presentan un buen efecto antagonista de la progesterona. En varios estudios clínicos se ha descubierto que el tratamiento con antagonistas del receptor de progesterona (mifepristona, asoprisnilo, proellex) puede dar como resultado una contracción significativa de los fibroides uterinos y una reducción significativa de los síntomas asociados a estos fibroides uterinos. Aparte de eso, se ha demostrado en estudios clínicos que con un tratamiento con los antagonistas del receptor de progesterona mencionados también pueden reducirse considerablemente los síntomas causados por la endometriosis (especialmente dolores).

30 Los compuestos de acuerdo con la invención muestran un perfil de acción farmacológico, farmacocinético y farmacodinámico valioso no previsible.

Por eso, son apropiados para el uso como medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales.

35 La eficacia farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención se puede explicar por su efecto como antagonistas del receptor de progesterona, así, su efecto antagonista en el receptor de progesterona.

Otro objeto de la presente invención en la utilización de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades que se basan en procedimientos hiperproliferativos hormonodependientes, preferentemente de enfermedades ginecológicas, especialmente de fibroides uterinos, de la endometriosis o de carcinomas de mama hormonodependientes.

40 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades anteriormente mencionadas.

Otro 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 uterinos, de la endometriosis y de carcinomas de mama hormonodependientes.

45 Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades anteriormente mencionadas.

50 Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, especialmente de las enfermedades anteriormente mencionadas, usando 0,1-100 mg de los compuestos de acuerdo con la invención por día y paciente en el caso del tratamiento de fibroides uterinos o de la endometriosis y para la aplicación anticonceptiva o de 0,1-500 mg de los compuestos de acuerdo con la invención por día y paciente en el caso de enfermedades tumorales (por ejemplo, meningiomas o tumores hormonodependientes como, por ejemplo, carcinoma de mama) y en el caso de la anticoncepción de emergencia.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención y al menos uno o varios otros principios activos, especialmente para el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades previamente mencionadas.

5 Para el tratamiento de enfermedades tumorales, puede administrarse, por ejemplo, los siguientes principios activos/clases de principio activo o bien simultánea o bien secuencialmente: SERM, SERD, antiestrógenos, inhibidores de la aromatasa, inhibidores de la quinasa, inhibidores de la angiogénesis y/o citostáticos.

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

10 En los documentos WO 96/15794 (Spicer y col., empresa Balance Pharm. Inc.), WO 96/03130 (Stöckemann y col., empresa Schering AG) y PCT/EP2009/003249 (Möller y col., empresa Bayer Schering Pharma AG) se revelan regímenes de antagonistas del receptor de progesterona/gestágeno. Para el tratamiento de fibroides uterinos y de la endometriosis son muy adecuados regímenes (dado el caso, reiterativos) en los que el antagonista del receptor de progesterona se administra durante un período de tiempo de dos a cuatro meses, seguido de la dosis del gestágeno durante un período de tiempo de dos a cuatro semanas. Resulta especialmente muy adecuada la dosis de 84 días (dado el caso, reiterativa) del antagonista del receptor de progesterona seguido de la dosis de 14 días del gestágeno.

Para el tratamiento de trastornos asociados con la menopausia, se considera una administración simultánea o secuencial de los compuestos de acuerdo con la invención, por ejemplo, con SERM, SERD y estrógenos.

20 Los SERM (siglas en inglés de «moduladores selectivos de los receptores de estrógenos») son aquellos compuestos de acuerdo con la invención que, según la selección tisular, tienen un efecto o bien antiestrogénico o bien estrogénico, por ejemplo, en el útero inhiben el efecto del estrógeno, pero en los huesos tienen un efecto neutral o similar al estrógeno. Ejemplos son clomifeno, raloxifeno, tamoxifeno, torimifeno, bazedoxifeno, lasofoxifeno y ormeloxifeno. Los desestabilizadores selectivos de los receptores de estrógenos (SERD, por sus siglas en inglés) son sustancias medicinales que antagonizan al receptor de estrógeno («antiestrógenos puros» sin componente activo estrogénico) y dan como resultado una degradación del receptor (por ejemplo, fulvestrant, ZK-703 y ZK-253 [Hoffmann J y col., J Natl Cancer Inst 2004, 96:210-218] así como los compuestos descritos en los documentos WO 98/007740, WO 99/33855 y WO 03/045972.

Los antiestrógenos son compuestos que antagonizan al receptor de estrógeno, por ejemplo, fulvestrant.

30 Los inhibidores de la aromatasa inhiben la enzima aromatasa y, por lo tanto, la aromatización de andrógenos en estrógenos. A esto pertenecen, entre otras cosas, anastrozol, letrozol, exemestano, vorozol, formestano y fadrozol.

Los inhibidores de la quinasa inhiben enzimas que transfieren un resto fosfato de ATP a otros sustratos, ahí especialmente a grupos hidroxilo, por ejemplo, sorafenib (Nexavar) o imatinib (Gleevec).

Los inhibidores de la angiogénesis, por ejemplo, avastina, reducen o bloquean el suministro vascular y, con ello, el flujo sanguíneo de un tumor.

35 Los citostáticos, por ejemplo, cis-platino, taxol, taxotere, sagopilona, ixabepilona, son sustancias naturales o sintéticas que inhiben el crecimiento celular o la división celular.

40 En el sentido de la presente invención, como gestágenos se entienden o bien la propia progesterona natural o bien derivados sintéticos que unen la propia progesterona al receptor de progesterona e inhiben la ovulación en dosificaciones que se encuentran por encima de la dosis inhibitoria de la ovulación. Como ejemplos de derivados sintéticos cabe mencionar la drospirenona, gestodeno, levonorgestrel, acetato de ciproterona, desogestrel y 3-cetodesogestrel, noretisterona, acetato de noretisterona y el dienogest.

En el caso de combinaciones de gestágenos y estrógenos, se trata de las combinaciones de principio activo que están contenidas en los anticonceptivos orales conocidos en sí, por ejemplo, Yasmin, Femovan, Triquilar, Marvelon, YAZ etc.

45 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar de manera sistémica y/o localizada. Con este fin, pueden aplicarse de manera adecuada, como, por ejemplo, por vía oral, intrauterina, intravaginal, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, óptica o como implante o endoprótesis. A este respecto, intrauterina significa especialmente la aplicación mediante SIU (sistema intrauterino) o DIU (dispositivo intrauterino). La aplicación vaginal puede realizarse, entre otras cosas, mediante AIV/SAV (anillo intravaginal/sistema de anillo vaginal).

50 Las formas de aplicación intrauterinas o intravaginales (cf., por ejemplo, el documento WO 01/47490, especialmente página 1, línea 10 a página 5, línea 13 y página 7, línea 19 a página 58, línea 6, o para anillos vaginales: documento WO 06/010097, especialmente página 10, línea 22 a página 14, línea 28) pueden contener, a este respecto, los compuestos de acuerdo con la invención y polímeros no siliconados y/o siliconados, especialmente también

elastómeros a base de siloxano (cf. el documento WO 01/47490, especialmente página 7, línea 19 - página 15, línea 15). Para estas vías de administración, los compuestos de acuerdo con la invención pueden administrarse en las formas de administración adecuadas.

5 Para la administración oral son adecuadas, de acuerdo con el estado de la técnica, formas de administración que funcionan rápidamente y/o emiten de manera modificada los compuestos de acuerdo con la invención, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, tales como por ejemplo comprimidos (comprimidos no recubiertos o recubiertos, por ejemplo con revestimientos gastroresistentes o de disolución retardada o insolubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la invención), comprimidos que se descomponen rápidamente en la cavidad oral o películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, granulados, microgránulos, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

10 La administración parenteral puede realizarse evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo por vía intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o incluyendo una reabsorción (por ejemplo por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparaciones para inyección y para infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

15 Para las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo formas farmacéuticas para inhalación (entre otros, inhaladores de polvos, nebulizadores), gotas, soluciones, pulverizaciones nasales; comprimidos que van a administrarse por vía lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para los oídos o los ojos, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas agitadas), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (tales como por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos espolvoreables, implantes o endoprótesis.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden convertirse en las formas de administración indicadas. Esto puede realizarse de manera conocida en sí mediante mezclado con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Entre estos excipientes figuran, entre otros, vehículos (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes de dispersión o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizadores (por ejemplo antioxidantes tales como por ejemplo ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o del olor. Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención, habitualmente junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. así como su uso para los fines mencionados anteriormente.

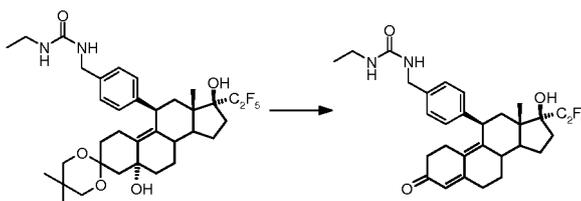
25 A pesar de ello, dado el caso, puede ser necesario apartarse de las cantidades mencionadas, a saber, dependiendo del peso corporal, la vía de aplicación, el comportamiento individual frente al principio activo, el tipo de preparación y el momento o intervalo en el que se realiza la aplicación. Así, en algunos casos puede ser suficiente con menos de la cantidad mínima anteriormente mencionada, mientras que en otros casos debe sobrepasarse el límite superior mencionado. En el caso de la aplicación de mayores cantidades, puede ser recomendable dividir las en varias dosis individuales a lo largo del día.

30 Las indicaciones de porcentaje en los siguientes ensayos y ejemplos, siempre que no se indique lo contrario, son porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de disolvente, relaciones de dilución e indicaciones de concentración de soluciones líquidas/líquidas hacen referencia respectivamente al volumen.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención sin limitarla de modo alguno.

Ejemplo 17

35 **1-etil-3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencil]-urea**



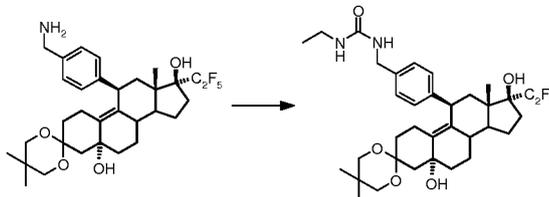
40 Análogamente al ejemplo 1, se hicieron reaccionar 44 mg (máx. 67 μmol) del compuesto representado según el ejemplo 17a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 16 mg (43 %) del compuesto base como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,57$ (3H), 1,07 (3H), 1,36-1,56 (2H), 1,71-1,89 (3H), 2,05 (1H), 2,14-2,64 (9H), 2,70 (1H), 3,09-

3, 24 (3H), 4,20 (1H), 4,29 (1H), 4,40 (1H), 4,60 (1H), 4,91 (1H), 5,75 (1H), 7,10 (2H), 7,15 (2H) ppm.

Ejemplo 17a

1-[4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16, 17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il)-bencil]-3-etil-urea

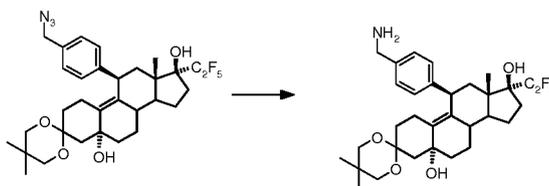


5

La solución de 40 mg (67 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 17b en 0,5 ml de diclorometano se mezcló con 5,5 μ l de isocianato de etilo y se agitó durante 1 hora a 23 °C. Se concentró y el producto crudo obtenido se hizo volver a reaccionar sin purificación.

Ejemplo 17b

10 (5R,8S,11R,13S,14S,17S)-11-(4-aminometil-fenil)-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-5,17-diol

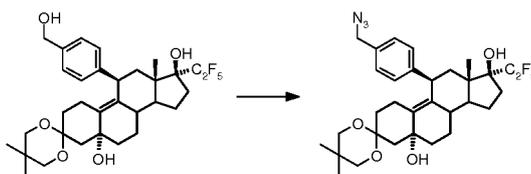


15

La solución de 1,8 g (2,88 mmol) del compuesto representado según el ejemplo 17c en 50 ml de tetrahidrofurano se mezcló con 8 ml de agua, 0,56 ml de trimetilfosfina y se agitó durante 4 horas a 23 °C. Se mezcló con 6 ml de una solución de amoníaco al 25 %, de agitó otras 16 horas a 23 °C y se concentró. El compuesto base obtenido como producto crudo se volvió a hacer reaccionar sin purificación.

Ejemplo 17c

(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-11-(4-azidometil-fenil)-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-5,17-diol



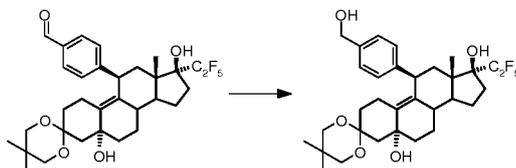
20

La solución de 2,0 g (3,33 mmol) del compuesto representado según el ejemplo 17d en 50 ml de tetrahidrofurano se mezcló a 3 °C con 1 ml de difenilfosforilazida, 0,58 ml de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y se dejó reaccionar durante 4 horas a 23 °C así como otras 16 horas a 60 °C. Se mezcló con agua, se extrajo múltiples veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de cloruro de sodio saturada y se secaron sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido tras la filtración y la eliminación del disolvente se purificó por cromatografía. Se aislaron 1,85 g (89 %) del compuesto base como espuma incolora.

25

Ejemplo 17d

(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-11-(4-hidroximetil-fenil)-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-5,17-diol

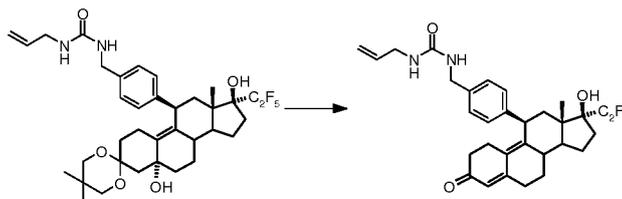


30

La solución de 2,0 g (3,34 mmol) del compuesto representado según el ejemplo 2c en 12 ml de tetrahidrofurano y 1,2 ml de metanol se mezcló a 3 °C con 70 mg de borohidruro de sodio y se agitó durante 2,5 horas. Se vertió en solución de cloruro de amonio saturada, se extrajo múltiples veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de cloruro de sodio saturada y se secaron sobre sulfato de sodio. Tras la filtración y la eliminación del disolvente se aislaron 2,0 g (100 %) del compuesto base como espuma incolora, que se volvió a hacer reaccionar sin purificación.

Ejemplo 18

1-alilo-3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencil]-urea

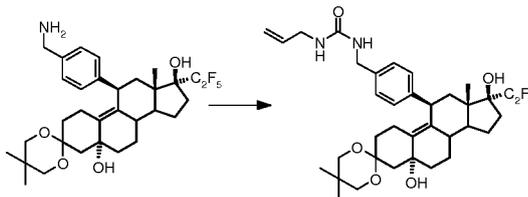


Análogamente al ejemplo 1, se hizo reaccionar el producto crudo representado según el ejemplo 18a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 18,6 mg (48 %) del compuesto base como espuma incolora.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 0,58 (3H), 1,37-1,56 (2H), 1,71-1,88 (3H), 2,05 (1H), 2,16-2,64 (9H), 2,65-2,77 (2H), 3,78 (2H), 4, 22-4,37 (2H), 4,42 (1H), 4,61 (1H), 4,86 (1H), 5,08 (1H), 5,14 (1H), 5,76 (1H), 5,82 (1H), 7,11 (2H), 7,17 (2H) ppm.

Ejemplo 18a

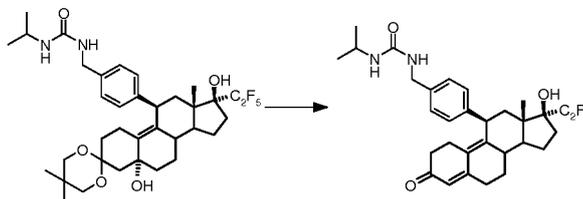
1-alil-3-[4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il)-bencil]-urea



Análogamente al ejemplo 17b, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μmol) del compuesto representado según el ejemplo 17b usando isocianato de alilo. El producto crudo aislado tras el procesamiento se volvió a hacer reaccionar sin purificación.

Ejemplo 19

1-isopropil-3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencil]-urea

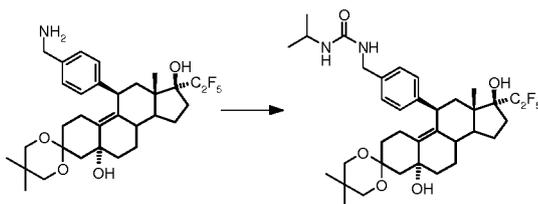


Análogamente al ejemplo 1, se hizo reaccionar el producto crudo representado según el ejemplo 19a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 16,9 mg (43 %) del compuesto base como espuma incolora.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 0,58 (3H), 1,11 (6H), 1,37-1,56 (2H), 1,72-1,88 (3H), 2,05 (1H), 2,16-2,64 (9H), 2,71 (1H), 2,81 (1H), 3,83 (1H), 4,19-4,36 (3H), 4,41 (1H), 4,69 (1H), 5,76 (1H), 7,11 (2H), 7,17 (2H) ppm.

Ejemplo 19a

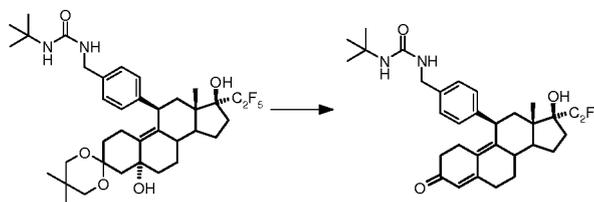
1-isopropil-3-[4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'[1,3]dioxan]-11-il)-bencil]-urea



Análogamente al ejemplo 17b, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 17b usando isocianato de isopropilo. El producto crudo aislado tras el procesamiento se volvió a hacer reaccionar sin purificación.

5 Ejemplo 20

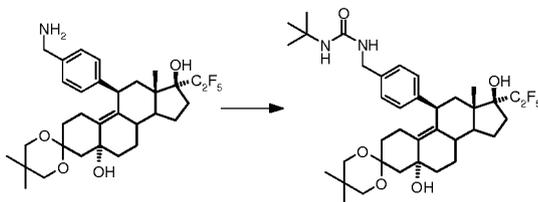
1-*terc.*-butilo-3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencil]-urea



- 10 Análogamente al ejemplo 1, se hizo reaccionar el producto crudo representado según el ejemplo 20a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 18,4 mg (46 %) del compuesto base como espuma incolora.
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,58 (3H), 1,31 (9H), 1,39-1,56 (2H), 1,72-1,87 (3H), 2,05 (1H), 2,17-2,63 (10H), 2,71 (1H), 4,18-4,34 (3H), 4,42 (1H), 4,53 (1H), 5,77 (1H), 7,11 (2H), 7,18 (2H) ppm.

Ejemplo 20a

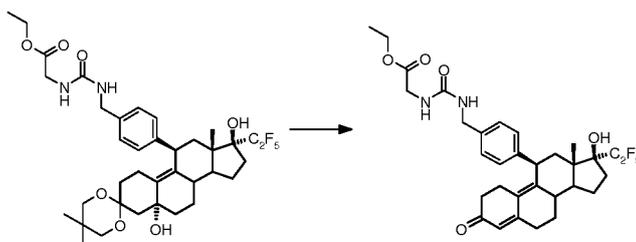
- 15 1-*terc.*-butilo-3-[4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan-11-il)-bencil]-urea



Análogamente al ejemplo 17a, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 17b usando isocianato de *terc.*-butilo. El producto crudo aislado tras el procesamiento se volvió a hacer reaccionar sin purificación.

20 Ejemplo 21

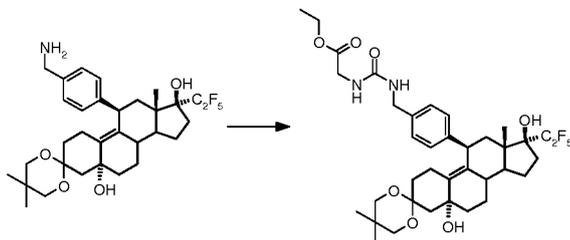
Éster etílico del ácido {3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencil]-ureido}-acético



- 25 Análogamente al ejemplo 1, se hizo reaccionar el producto crudo representado según el ejemplo 21a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 16,7 mg (40 %) del compuesto base como espuma incolora.
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,57 (3H), 1,26 (3H), 1,37-1,55 (2H), 1,71-1,87 (3H), 2,05 (1H), 2,17-2,63 (9H), 2,66 (1H), 2,71 (1H), 3,90-4,06 (3H), 4,13-4,24 (2H), 4,31 (1H), 4,42 (1H), 5,06 (2H), 5,77 (1H), 7,11 (2H), 7,18 (2H) ppm.

Ejemplo 21a

Éster etílico del ácido 3-[4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan-11-il)-bencil]-ureido}-acético

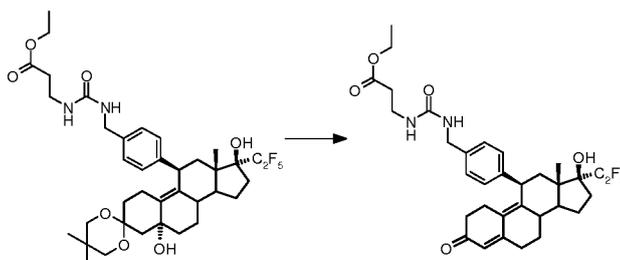


5

Análogamente al ejemplo 17a, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 17b usando isocianato de éster etílico del ácido acético. El producto crudo aislado tras el procesamiento se volvió a hacer reaccionar sin purificación.

Ejemplo 22

10 **Éster etílico del ácido 3-{3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencil]-ureido}-propiónico**

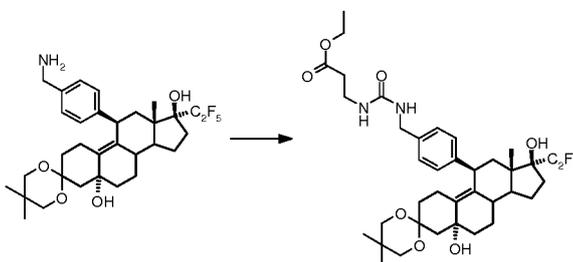


Análogamente al ejemplo 1, se hizo reaccionar el producto crudo representado según el ejemplo 22a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 16,4 mg (38 %) del compuesto base como espuma incolora.

15 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,58 (3H), 1,25 (3H), 1,38-1,56 (2H), 1,71-1,88 (3H), 2,05 (1H), 2,17-2,65 (11H), 2,71 (1H), 2,74 (1H), 3,44 (2H), 4,09 (1H), 4,14 (1H), 4,20-4,35 (2H), 4,42 (1H), 4,82 (1H), 5,05 (1H), 5,77 (1H), 7,11 (2H), 7,17 (2H) ppm.

Ejemplo 22a

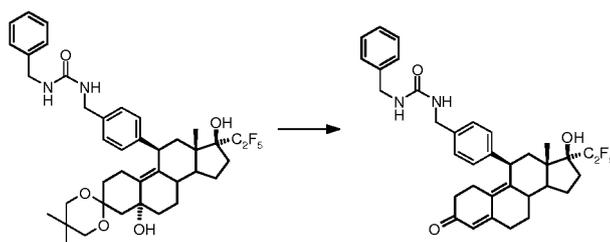
20 **Éster etílico del ácido 3-{3-[4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan-11-il)-bencil]-ureido}-propiónico**



25 Análogamente al ejemplo 17a, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 17b usando 3-isocianato de éster etílico del ácido propiónico. El producto crudo aislado tras el procesamiento se volvió a hacer reaccionar sin purificación.

Ejemplo 23

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

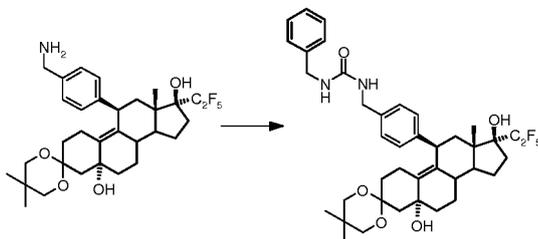


Análogamente al ejemplo 1, se hizo reaccionar el producto crudo representado según el ejemplo 23a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 19,1 mg (45 %) del compuesto base como espuma incolora.

¹H-RMN (CDCl₃): δ= 0,56 (3H), 1,38-1,55 (2H), 1,71-1,87 (3H), 2,05 (1H), 2,13-2,63 (10H), 2,69 (1H), 4,21-4,36 (4H), 4,40 (1H), 4,80-4,89 (2H), 5,75 (1H), 7,09 (2H), 7,14 (2H), 7,20-7,33 (5H) ppm.

Ejemplo 23a

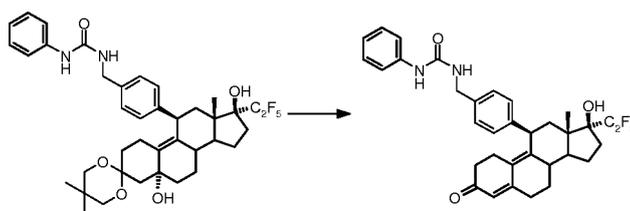
1-bencil-3-[4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il)-bencil]-urea



10 Análogamente al ejemplo 17a, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μmol) del compuesto representado según el ejemplo 17b usando isocianato de bencil. El producto crudo aislado tras el procesamiento se volvió a hacer reaccionar sin purificación.

Ejemplo 24

15 **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)-bencil]-3-fenil-urea**

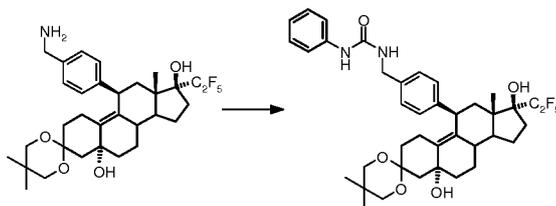


Análogamente al ejemplo 1, se hizo reaccionar el producto crudo representado según el ejemplo 24a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 18,7 mg (46 %) del compuesto base como espuma incolora.

20 ¹H-RMN (CDCl₃): δ= 0,54 (3H), 1,37-1,54 (2H), 1,70-1,87 (3H), 2,03 (1H), 2,11-2,61 (9H), 2,66 (1H), 2,82 (1H), 4,20-4,43 (3H), 5,58 (1H), 5,75 (1H), 7,00 (1H), 7,07 (2H), 7,14 (2H), 7,21-7,30 (5H) ppm.

Ejemplo 24a

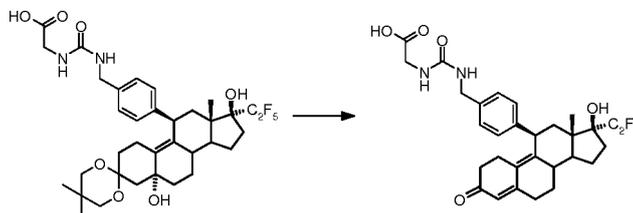
1-[4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il)-bencil]-3-fenil-urea



25 Análogamente al ejemplo 17a, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μmol) del compuesto representado según el ejemplo 17b usando isocianato de fenilo. El producto crudo aislado tras el procesamiento se volvió a hacer reaccionar sin purificación.

Ejemplo 26

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

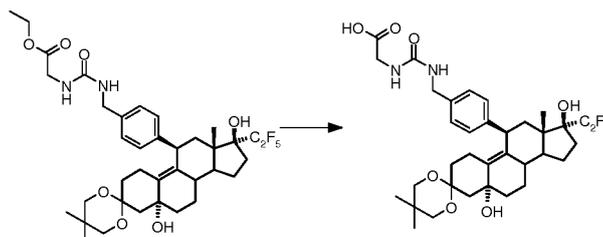


- 5 Análogamente al ejemplo 1, se hicieron reaccionar 58 mg (83 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 26a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 22 mg (45 %) del compuesto base como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ = 0,57 (3H), 1,36-1,54 (2H), 1,70-1,82 (3H), 2,09 (1H), 2,16-2,46 (5H), 2,55-2,72 (4H), 2,79 (1H), 3,70 (2H), 4,26 (2H), 4,50 (1H), 5,73 (1H), 7,17 (2H), 7,22 (2H) ppm.

10 Ejemplo 26a

Ácido {3-[4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il)-bencil]-ureido}-acético

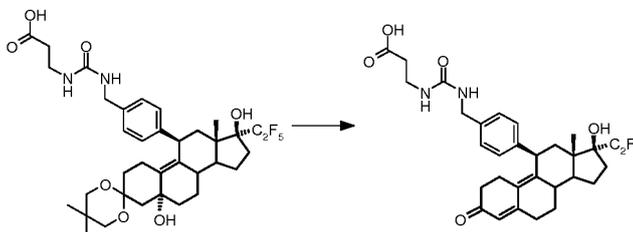


- 15 La solución de 85 mg (120 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 21a en una mezcla de 1 ml de tetrahidrofurano y 1 ml de etanol se mezcló con 1 ml de una solución acuosa de hidróxido de litio al 5 % y se agitó durante 3 horas a 23 °C. Se diluyó con agua, se acidificó por la adición de 1 molar de ácido clorhídrico, se saturó con cloruro de sodio, se extrajo múltiples veces con éter dietílico y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio. Tras la filtración y la eliminación del disolvente, se aislaron 64 g (78 %) del compuesto base como espuma incolora.

20

Ejemplo 27

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

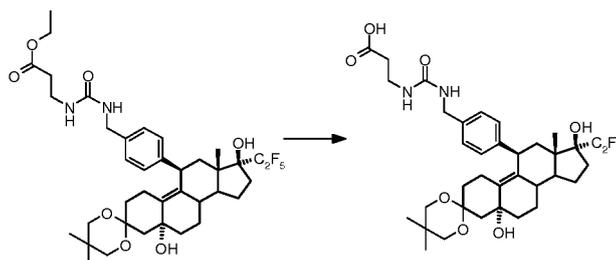


- 25 Análogamente al ejemplo 1, se hicieron reaccionar 62 mg (87 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 27a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 22 mg (42 %) del compuesto base como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ = 0,57 (3H), 1,36-1,54 (2H), 1,70-1,82 (3H), 2,09 (1H), 2,16-2,45 (7H), 2,55-2,71 (4H), 2,79 (1H), 3,35 (2H), 4,24 (2H), 4,49 (1H), 5,73 (1H), 7,18 (4H) ppm.

30 Ejemplo 27a

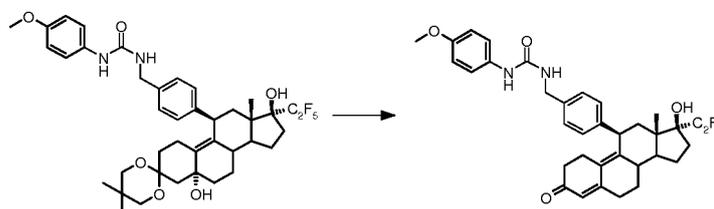
Ácido 3-{3-[4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il)-bencil]-ureido}-propiónico



Análogamente al ejemplo 26a, se hicieron reaccionar 87 mg (120 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 22a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 68 mg (81 %) del compuesto base como espuma incolora.

5 Ejemplo 32

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)-bencil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea

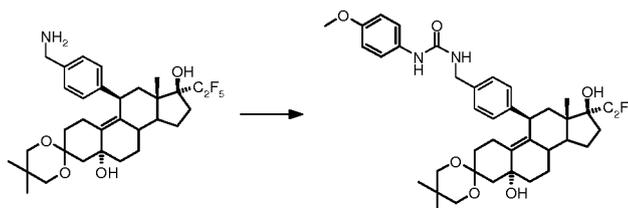


Análogamente al ejemplo 1, se hicieron reaccionar 50 mg (67 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 32a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 21 mg (49 %) del compuesto base como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,56 (3H), 1,37-1,54 (2H), 1,72-1,86 (3H), 2,04 (1H), 2,15-2,62 (9H), 2,66 (1H), 2,70 (1H), 3,77 (3H), 4,34 (2H), 4,40 (1H), 5,19 (1H), 5,76 (1H), 6,49 (1H), 6,82 (2H), 7,06-7,19 (6H) ppm.

Ejemplo 32a

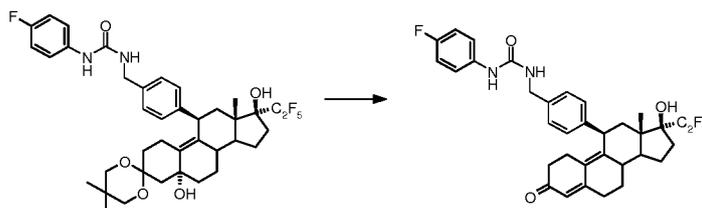
15 **1-[4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il)-bencil]-3-(4-metoxi-fenil)-urea**



La solución de 40 mg (67 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 17b en 1 ml de diclorometano se mezcló con 9 μ l de isocianato de 4-metoxifenilo y se agitó durante 2 horas a 23 °C. Se concentró y el producto crudo obtenido se hizo volver a reaccionar sin purificación.

Ejemplo 33

1-(4-fluorofenil)-3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencil]-urea

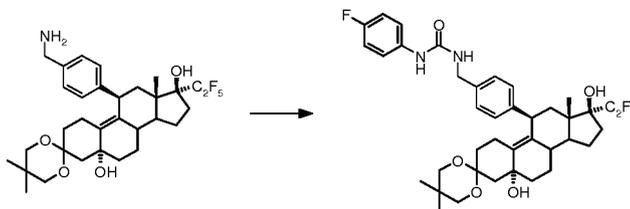


Análogamente al ejemplo 1, se hicieron reaccionar 49 mg (67 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 33a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 21 mg (50 %) del compuesto base como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,54$ (3H), 1,36-1,54 (2H), 1,71-1,88 (3H), 2,04 (1H), 2,10-2,72 (10H), 2,88 (1H), 4,27 (2H), 4,39 (1H), 5,59 (1H), 5,75 (1H), 6,90 (2H), 7,02-7,24 (7H) ppm.

Ejemplo 33a

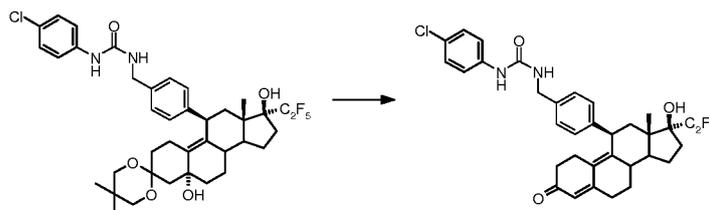
5 1-[4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il)-bencil]-3-(4-fluoro-fenil)-urea



Análogamente al ejemplo 32a, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μmol) del compuesto representado según el ejemplo 17b usando isocianato de 4-fluorofenilo y, tras el procesamiento, se aislaron 50 mg del compuesto base como producto crudo.

10 Ejemplo 34

1-(4-clorofenil)-3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencil]-urea

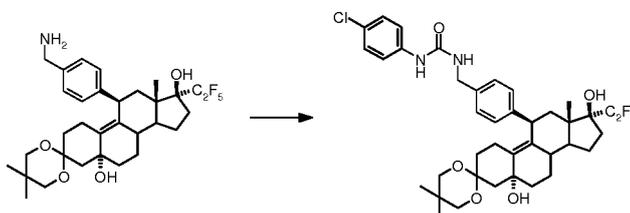


15 Análogamente al ejemplo 1, se hicieron reaccionar 50 mg (66 μmol) del compuesto representado según el ejemplo 34a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 21 mg (50 %) del compuesto base como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,51$ (3H), 1,34-1,51 (2H), 1,67-1,82 (3H), 2,01 (1H), 2,10-2,61 (11H), 2,67 (1H), 4,30 (2H), 4,37 (1H), 5,73 (1H), 7,02-7,29 (9H) ppm.

Ejemplo 34a

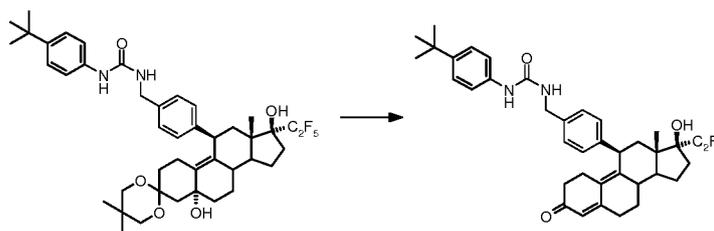
20 1-[4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il)-bencil]-3-(4-clorofenil)-urea



25 Análogamente al ejemplo 32a, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μmol) del compuesto representado según el ejemplo 17b usando isocianato de 4-clorofenilo y, tras el procesamiento, se aislaron 51 mg del compuesto base como producto crudo.

Ejemplo 35

Ácido 1-(4-terc.-butil-fenil)-3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencil]-urea

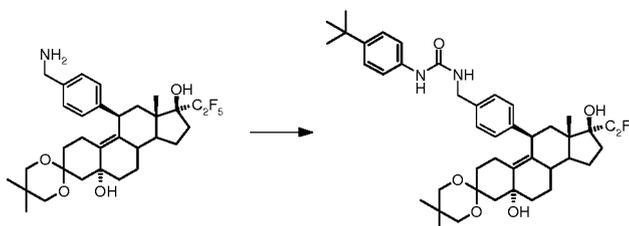


Análogamente al ejemplo 1, se hicieron reaccionar 51 mg (66 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 35a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 20,5 mg (46 %) del compuesto base como espuma incolora.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,56 (3H), 1,28 (9H), 1,37-1,55 (2H), 1,71-1,87 (3H), 2,05 (1H), 2,15-2,62 (9H), 2,65 (1H), 2,69 (1H), 4,33 (2H), 4,40 (1H), 5,37 (1H), 5,76 (1H), 6,64 (1H), 7,09 (2H), 7,13-7,21 (4H), 7,30 (2H) ppm.

Ejemplo 35a

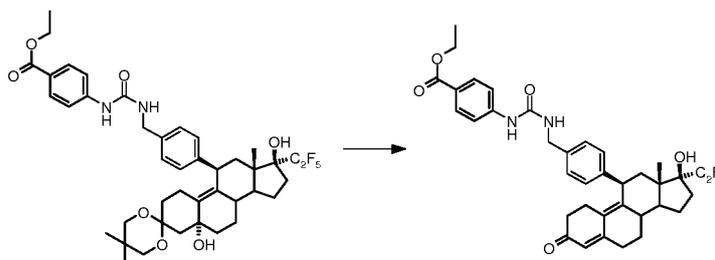
1-[4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il)-bencil]-3-(4-*terc.*-butil-fenil)-urea



- 10 Análogamente al ejemplo 32a, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 17b usando isocianato de 4-*terc.*-butilfenilo y, tras el procesamiento, se aislaron 52 mg del compuesto base como producto crudo.

Ejemplo 36

- 15 **Éster etílico del ácido 4-{3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencil]-ureido}-benzoico**

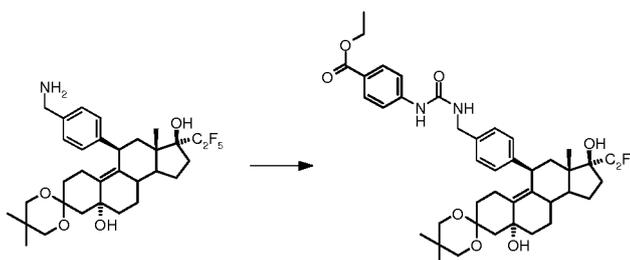


- 20 Análogamente al ejemplo 1, se hicieron reaccionar 67 mg (85 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 36a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 21 mg (37 %) del compuesto base como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,58 (3H), 1,36 (3H), 1,39-1,54 (2H), 1,71-1,87 (3H), 1,98-2,22 (3H), 2,27-2,70 (8H), 3,25 (1H), 4, 27-4,42 (5H), 5,75 (1H), 6,08 (1H), 7,08 (2H), 7,15 (2H), 7,36 (2H), 7,84 (2H), 7,90 (1H) ppm.

Ejemplo 36a

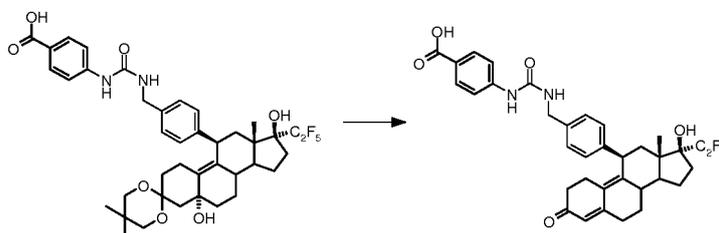
- 25 **Éster etílico del ácido {3-[4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il)-bencil]-ureido}-4-benzoico**



Análogamente al ejemplo 32a, se hicieron reaccionar 100 mg (0,17 mmol) del compuesto representado según el ejemplo 17b usando éster etílico del ácido 4-isocianato-benzoico y, tras el procesamiento, se aislaron 137 mg del compuesto base como producto crudo.

5 Ejemplo 38

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

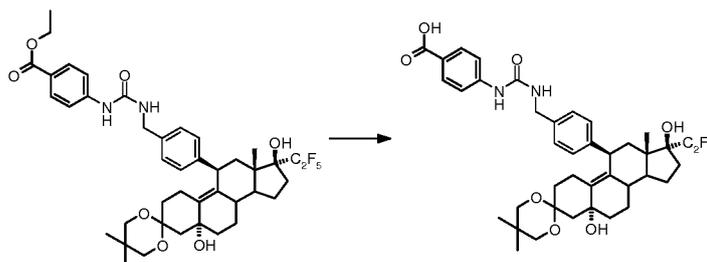


10 Análogamente al ejemplo 1, se hicieron reaccionar 71 mg (93 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 38a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 15 mg (26 %) del compuesto base como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): δ = 0,57 (3H), 1,25-1,56 (2H), 1,68-1,83 (3H), 2,02-2,46 (6H), 2,53-2,72 (4H), 2,79 (1H), 4,34 (2H), 4,50 (1H), 5,72 (1H), 7,20 (2H), 7,25 (2H), 7,41 (2H), 7,87 (2H) ppm.

Ejemplo 38a

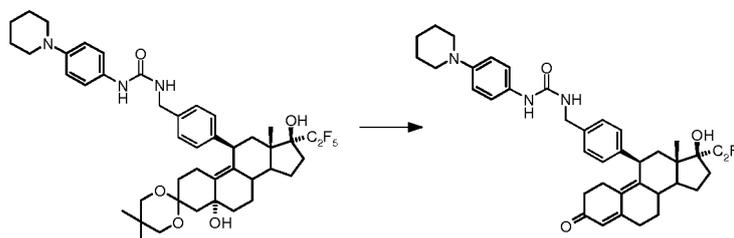
15 **Ácido** {3-[4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il)-bencil]-ureido}-4-benzoico



20 Análogamente al ejemplo 26a, se hicieron reaccionar 69 mg (87 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 36a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 71 mg del compuesto base como producto crudo.

Ejemplo 39

-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)-bencil]-3-(4-piperidin-1-il-fenil)-urea

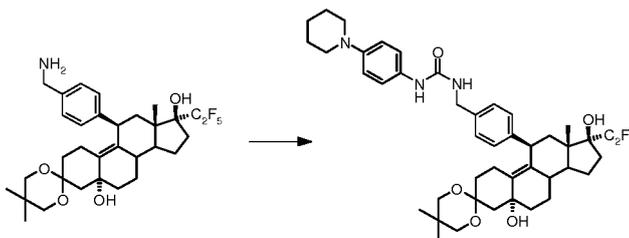


Análogamente al ejemplo 1, se hicieron reaccionar 27 mg (34 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 39a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 9,8 mg (42 %) del compuesto base como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,55 (3H), 1,37-1,86 (11H), 2,04 (1H), 2,16-2,62 (9H), 2,70 (1H), 2,79 (1H), 3,10 (4H), 4,33 (2H), 4,40 (1H), 5,15 (1H), 5,76 (1H), 6,37 (1H), 6,86 (2H), 7,05-7,17 (6H) ppm.

Ejemplo 39a

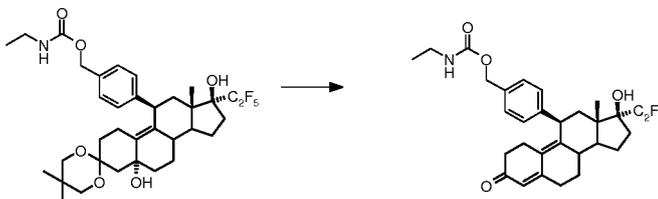
1-[4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il)-bencil]-3-(4-piperidin-1-il-fenil)-urea



10 Análogamente al ejemplo 32a, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 17b usando isocianato de 4-piperidinfenilo y, tras el procesamiento, se aislaron 55 mg del compuesto base como producto crudo.

Ejemplo 41

15 **Éster 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)-bencílico del ácido etil-carbámico**

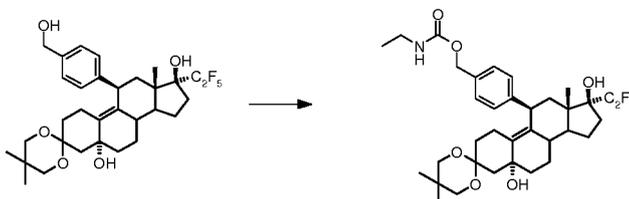


Análogamente al ejemplo 1, se hizo reaccionar el producto crudo representado según el ejemplo 41a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 19 mg (50 %) del compuesto base como espuma incolora.

20 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,60 (3H), 1,13 (3H), 1,39-1,57 (2H), 1,73-1,87 (3H), 2,06 (1H), 2,19-2,64 (10H), 2,72 (1H), 3,23 (2H), 4,44 (1H), 4,71 (1H), 5,03 (2H), 5,78 (1H), 7,16 (2H), 7,25 (2H) ppm.

Ejemplo 41a

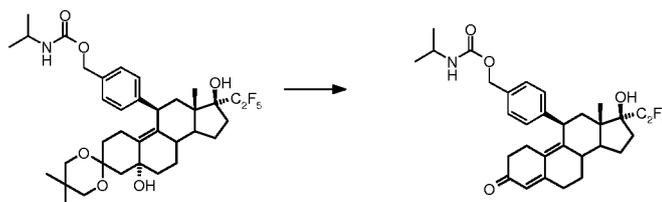
Éster 4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il)-bencílico del ácido etil-carbámico



25 Análogamente al ejemplo 32a, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 17d usando isocianato de etilo y, tras el procesamiento, se volvió a hacer reaccionar el compuesto base obtenido como producto crudo.

Ejemplo 42

30 **Éster 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)-bencílico del ácido isopropil-carbámico**

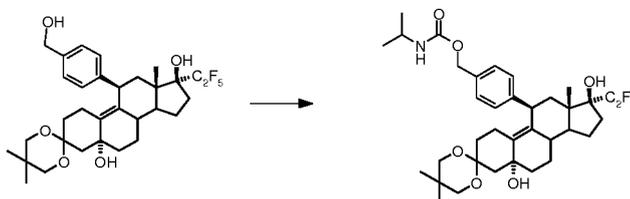


Análogamente al ejemplo 1, se hizo reaccionar el producto crudo representado según el ejemplo 42a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 22,3 mg (58 %) del compuesto base como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,60$ (3H), 1,15 (6H), 1,38-1,56 (2H), 1,72-1,87 (3H), 2,06 (1H), 2,20-2,65 (10H), 2,72 (1H), 3,82 (1H), 4,44 (1H), 4,58 (1H), 5,01 (2H), 5,78 (1H), 7,16 (2H), 7,25 (2H) ppm.

Ejemplo 42a

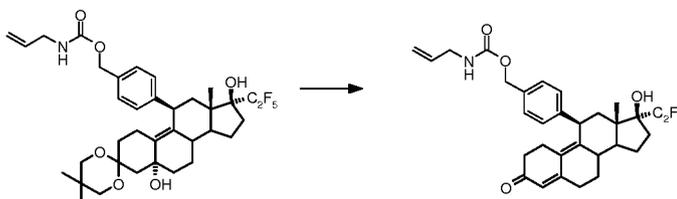
Éster 4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'[1,3]dioxan]-11-il)-bencílico del ácido isopropil-carbámico



Análogamente al ejemplo 32a, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μmol) del compuesto representado según el ejemplo 17d usando isocianato de isopropilo y, tras el procesamiento, se volvió a hacer reaccionar el compuesto base obtenido como producto crudo.

Ejemplo 43

Éster 4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,1,2,13,14,15, 16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencílico del ácido alil-carbámico

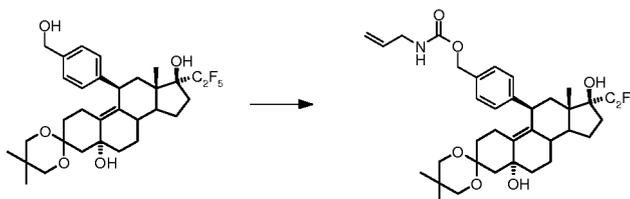


Análogamente al ejemplo 1, se hizo reaccionar el producto crudo representado según el ejemplo 43a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 25 mg (63 %) del compuesto base como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,60$ (3H), 1,38-1,56 (2H), 1,72-1,88 (3H), 2,06 (1H), 2,19-2,64 (10H), 2,72 (1H), 3,81 (2H), 4,44 (1H), 4,83 (1H), 5,05 (2H), 5,12 (1H), 5,18 (1H), 5,78 (1H), 5,83 (1H), 7,16 (2H), 7,26 (2H) ppm.

Ejemplo 43a

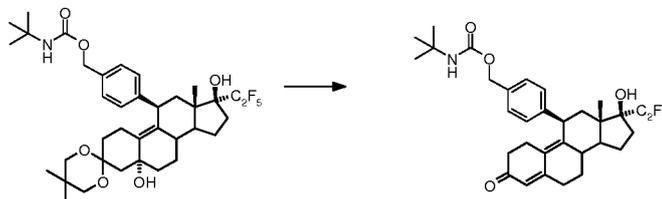
Éster 4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'[1,3]dioxan]-11-il)-bencílico del ácido alil-carbámico



Análogamente al ejemplo 32a, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μmol) del compuesto representado según el ejemplo 17d usando isocianato de alilo y, tras el procesamiento, se volvió a hacer reaccionar el compuesto base obtenido como producto crudo.

Ejemplo 44

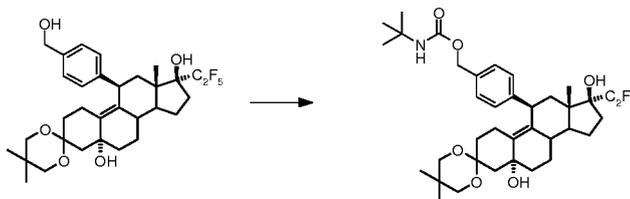
Éster 4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencílico del ácido *terc*-butil-carbámico



- 5 Análogamente al ejemplo 1, se hizo reaccionar el producto crudo representado según el ejemplo 44a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 15 mg (38 %) del compuesto base como espuma incolora.
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta =$ 0,59 (3H), 1,32 (9H), 1,40-1,56 (2H), 1,73-1,87 (3H), 2,06 (1H), 2,20-2,64 (10H), 2,72 (1H), 4,44 (1H), 4,71 (1H), 4,99 (2H), 5,78 (1H), 7,16 (2H), 7,25 (2H) ppm.

Ejemplo 44a

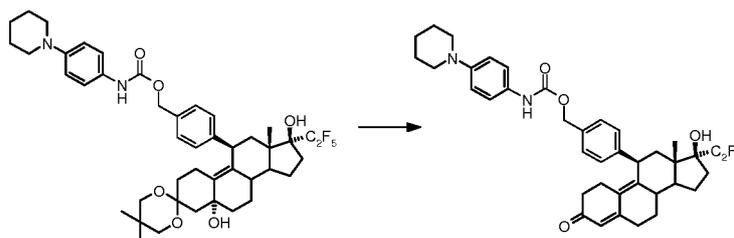
- 10 **Éster** 4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'[1,3]dioxan]-11-il)-bencílico del ácido *terc*-butil-carbámico



- 15 Análogamente al ejemplo 32a, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μmol) del compuesto representado según el ejemplo 17d usando isocianato de *terc*-butilo y, tras el procesamiento, se volvió a hacer reaccionar el compuesto base obtenido como producto crudo.

Ejemplo 45

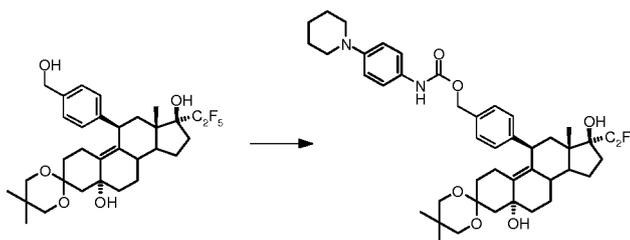
Éster 4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencílico del ácido (4-piperidin-1-il-fenil)-carbámico



- 20 Análogamente al ejemplo 1, se hizo reaccionar el producto crudo representado según el ejemplo 45a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 7,8 mg (17 %) del compuesto base como espuma incolora.
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta =$ 0,59 (3H), 1,41-1,59 (4H), 1,65-1,85 (7H), 2,06 (1H), 2,12 (1H), 2,22-2,63 (9H), 2,72 (1H), 3,08 (4H), 4,45 (1H), 5,14 (2H), 5,78 (1H), 6,52 (1H), 6,89 (2H), 7,17 (2H), 7,24 (2H), 7,31 (2H) ppm.

Ejemplo 45a

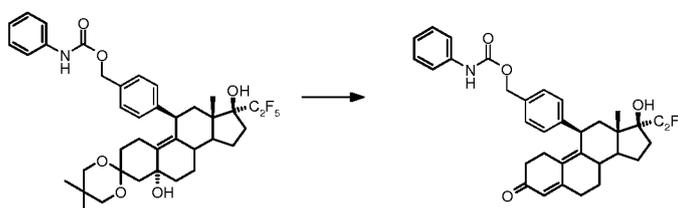
Éster 4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'[1,3]dioxan]-11-il)-bencílico del ácido (4-piperidin-1-il-fenil)-carbámico



Análogamente al ejemplo 32a, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 17d usando isocianato de 4-piperidinfenilo y, tras el procesamiento, se volvió a hacer reaccionar el compuesto base obtenido como producto crudo.

5 Ejemplo 46

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

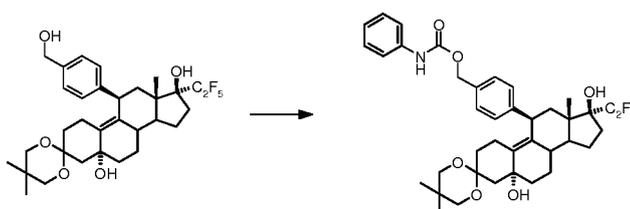


10 Análogamente al ejemplo 1, se hizo reaccionar el producto crudo representado según el ejemplo 46a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 13 mg (34 %) del compuesto base como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,60 (3H), 1,38-1,56 (2H), 1,73-1,87 (3H), 2,06 (1H), 2,10 (1H), 2,20-2,64 (9H), 2,72 (1H), 4,45 (1H), 5,16 (2H), 5,79 (1H), 6,67 (1H), 7,07 (1H), 7,18 (2H), 7,25-7,40 (6H) ppm.

Ejemplo 46a

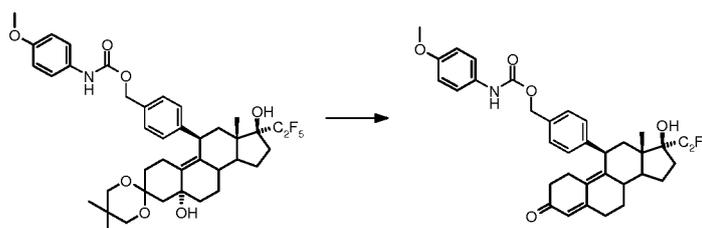
15 **Éster** 4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'[1,3]dioxan]-11-il)-bencílico del ácido fenil-carbámico



20 Análogamente al ejemplo 32a, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 17d usando isocianato de fenilo y, tras el procesamiento, se volvió a hacer reaccionar el compuesto base obtenido como producto crudo.

Ejemplo 47

Éster 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)-bencílico del ácido (4-metoxi-fenil)-carbámico



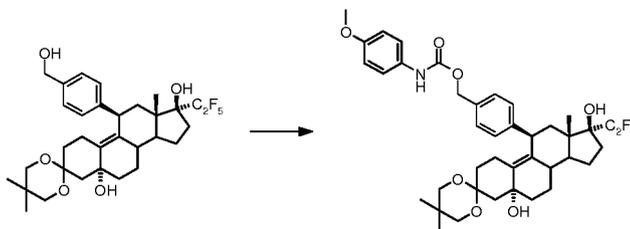
25 Análogamente al ejemplo 1, se hizo reaccionar el producto crudo representado según el ejemplo 47a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 4,5 mg (10 %) del compuesto base como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,60 (3H), 1,40-1,55 (2H), 1,73-1,87 (3H), 2,02 (1H), 2,06 (1H), 2,21-2,64 (9H), 2,72 (1H), 3,78

(3H), 4,45 (1H), 5,15 (2H), 5,78 (1H), 6,53 (1H), 6,85 (2H), 7,18 (2H), 7,28-7,34 (4H) ppm.

Ejemplo 47a

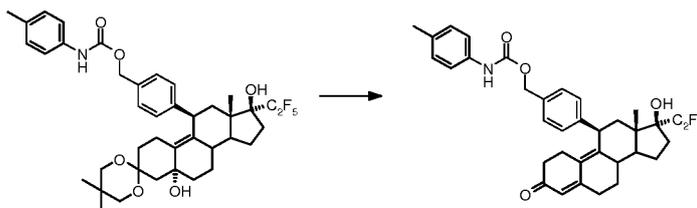
5 Éster 4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'[1,3]dioxan]-11-il)-bencílico del ácido (4-metoxi-fenil)-carbámico



Análogamente al ejemplo 32a, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 17d usando isocianato de 4-metoxifenilo y, tras el procesamiento, se volvió a hacer reaccionar el compuesto base obtenido como producto crudo.

10 Ejemplo 48

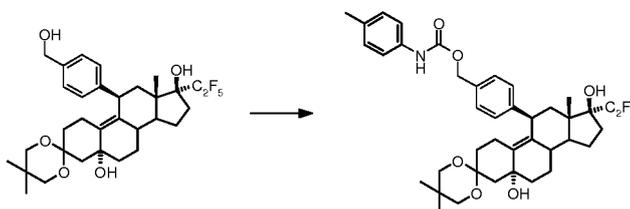
Éster 4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencílico del ácido (4-metil-fenil)-carbámico



15 Análogamente al ejemplo 1, se hizo reaccionar el producto crudo representado según el ejemplo 48a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 5,9 mg (14 %) del compuesto base como espuma incolora.
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,60 (3H), 1,39-1,55 (2H), 1,73-1,87 (3H), 2,04 (1H), 2,07 (1H), 2,20-2,64 (9H), 2,30 (3H), 2,72 (1H), 4,45 (1H), 5,15 (2H), 5,78 (1H), 6,58 (1H), 7,10 (2H), 7,18 (2H), 7,25 (2H), 7,32 (2H) ppm.

Ejemplo 48a

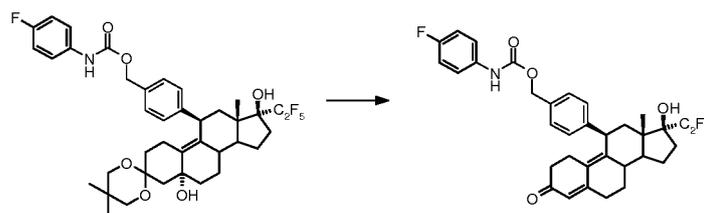
20 Éster 4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'[1,3]dioxan]-11-il)-bencílico del ácido (4-metil-fenil)-carbámico



25 Análogamente al ejemplo 32a, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 17d usando isocianato de 4-tolilo y, tras el procesamiento, se volvió a hacer reaccionar el compuesto base obtenido como producto crudo.

Ejemplo 49

Éster 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)-bencílico del ácido (4-fluoro-fenil)-carbámico

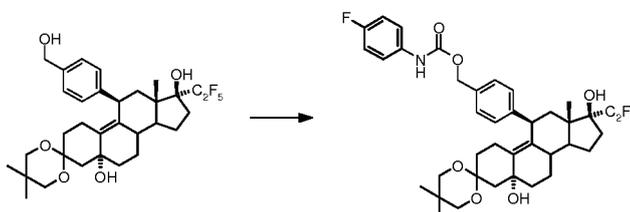


Análogamente al ejemplo 1, se hizo reaccionar el producto crudo representado según el ejemplo 49a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 6 mg (14 %) del compuesto base como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,60$ (3H), 1,39-1,56 (2H), 1,73-1,87 (3H), 2,05 (1H), 2,07 (1H), 2,20-2,65 (9H), 2,72 (1H), 4,45 (1H), 5,15 (2H), 5,79 (1H), 6,63 (1H), 7,00 (2H), 7,18 (2H), 7,28-7,34 (4H) ppm.

Ejemplo 49a

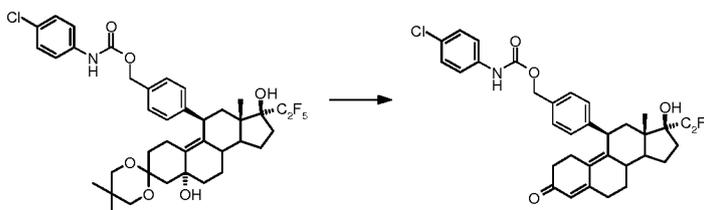
Éster 4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'[1,3]dioxan]-11-il)-bencílico del ácido (4-fluoro-fenil)-carbámico



Análogamente al ejemplo 32a, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μmol) del compuesto representado según el ejemplo 17d usando isocianato de 4-fluorofenilo y, tras el procesamiento, se volvió a hacer reaccionar el compuesto base obtenido como producto crudo.

Ejemplo 50

Éster 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)-bencílico del ácido (4-cloro-fenil)-carbámico

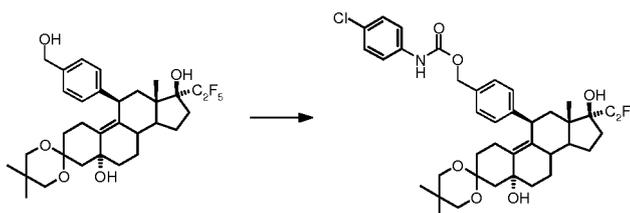


Análogamente al ejemplo 1, se hizo reaccionar el producto crudo representado según el ejemplo 50a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 8,5 mg (20 %) del compuesto base como espuma incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,60$ (3H), 1,39-1,56 (2H), 1,73-1,87 (3H), 2,06 (1H), 2,07 (1H), 2,19-2,64 (9H), 2,72 (1H), 4,46 (1H), 5,15 (2H), 5,78 (1H), 6,68 (1H), 7,19 (2H), 7,22-7,36 (6H) ppm.

Ejemplo 50a

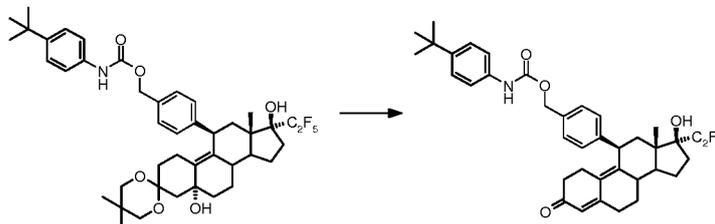
Éster 4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'[1,3]dioxan]-11-il)-bencílico del ácido (4-cloro-fenil)-carbámico



Análogamente al ejemplo 32a, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μmol) del compuesto representado según el ejemplo 17d usando isocianato de 4-clorofenilo y, tras el procesamiento, se volvió a hacer reaccionar el compuesto base obtenido como producto crudo.

Ejemplo 51

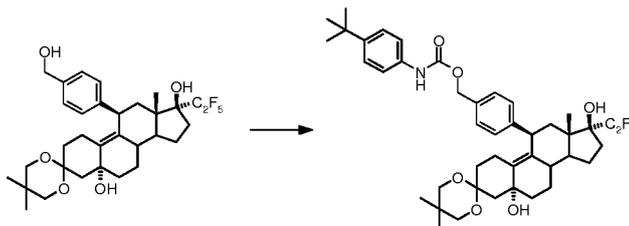
Éster 4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencílico del ácido (4-*terc*-butil-fenil)-carbámico



- 5 Análogamente al ejemplo 1, se hizo reaccionar el producto crudo representado según el ejemplo 51a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 5,2 mg (12 %) del compuesto base como espuma incolora.
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,60$ (3H), 1,30 (9H), 1,40-1,55 (2H), 1,73-1,87 (3H), 2,02 (1H), 2,06 (1H), 2,21-2,64 (9H), 2,73 (1H), 4,45 (1H), 5,16 (2H), 5,79 (1H), 6,60 (1H), 6,65 (2H), 7,19 (2H), 7,28-7,34 (4H) ppm.

Ejemplo 51a

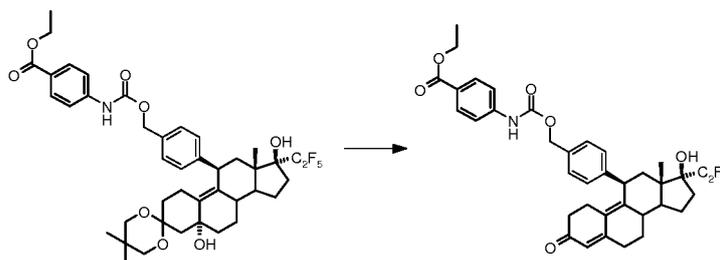
- 10 **Éster** 4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'[1,3]dioxan]-11-il)-bencílico del ácido (4-*terc*-butil-fenil)-carbámico



- 15 Análogamente al ejemplo 32a, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μmol) del compuesto representado según el ejemplo 17d usando isocianato de *terc*-butilfenilo y, tras el procesamiento, se volvió a hacer reaccionar el compuesto base obtenido como producto crudo.

Ejemplo 52

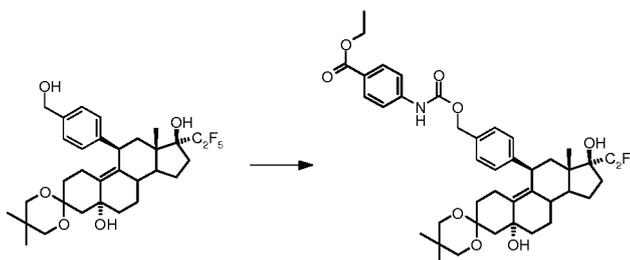
Éster etílico del ácido 4-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-benciloxycarbonilamino]-benzoico



- 20 Análogamente al ejemplo 1, se hizo reaccionar el producto crudo representado según el ejemplo 52a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 10 mg (24 %) del compuesto base como espuma incolora.
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,60$ (3H), 1,38 (3H), 1,38-1,55 (2H), 1,74-1,87 (3H), 2,02 (1H), 2,06 (1H), 2,20-2,64 (9H), 2,73 (1H), 4,35 (2H), 4,46 (1H), 5,18 (2H), 5,78 (1H), 6,85 (1H), 7,19 (2H), 7,32 (2H), 7,45 (2H), 7,99 (2H) ppm.

Ejemplo 52a

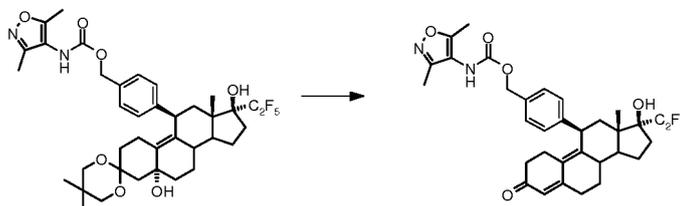
Éster etílico del ácido 4-[4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il)-bencil]-ureido]-benzoico



Análogamente al ejemplo 32a, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 17d usando éster etílico del ácido 4-isocianato-benzoico y, tras el procesamiento, se volvió a hacer reaccionar el compuesto base obtenido como producto crudo.

5 **Ejemplo 53**

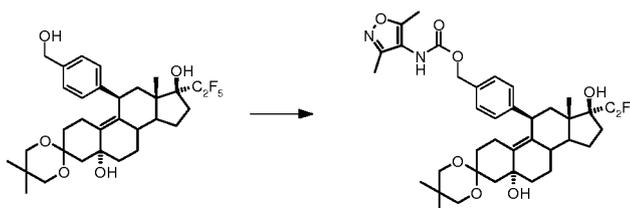
Éster 4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencílico del ácido [4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il) fenil]-carbámico



10 Análogamente al ejemplo 1, se hizo reaccionar el producto crudo representado según el ejemplo 53a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 8,6 mg (20 %) del compuesto base como espuma incolora.
 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,59 (3H), 1,39-1,57 (2H), 1,72-1,88 (3H), 1,99-2,65 (17H), 2,73 (1H), 4,45 (1H), 5,13 (2H), 5,79 (1H), 5,86 (1H), 7,19 (2H), 7,28 (2H) ppm.

Ejemplo 53a

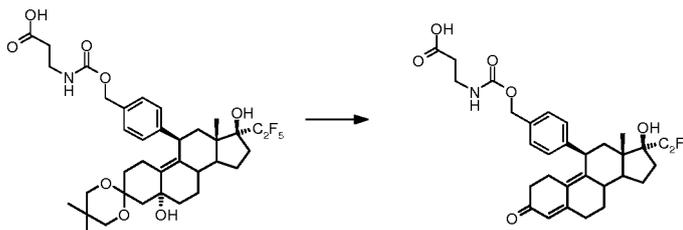
15 **Éster** 4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'[1,3]dioxan]-11-il)-bencílico del ácido [4-(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-fenil]-carbámico



20 Análogamente al ejemplo 32a, se hicieron reaccionar 40 mg (67 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 17d usando isocianato de 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo y, tras el procesamiento, se volvió a hacer reaccionar el compuesto base obtenido como producto crudo.

Ejemplo 55

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



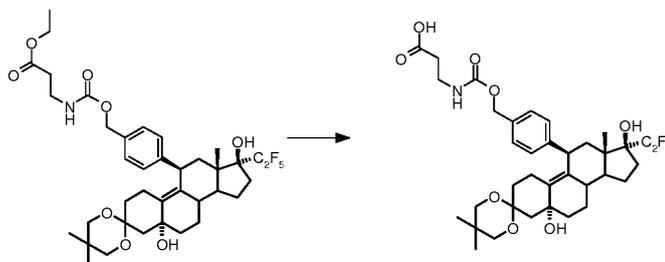
25 Análogamente al ejemplo 1, se hicieron reaccionar 52 mg (73 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 55a y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 14 mg (32 %) del compuesto base como espuma

incolora.

$^1\text{H-RMN}$ (CD_3OD): $\delta = 0,57$ (3H), 1,36-1,56 (2H), 1,70-1,82 (3H), 2,09 (1H), 2,16-2,46 (7H), 2,54-2,73 (4H), 2,79 (1H), 3,33 (2H), 4,52 (1H), 5,00 (2H), 5,73 (1H), 7,21 (2H), 7,26 (2H) ppm.

Ejemplo 55a

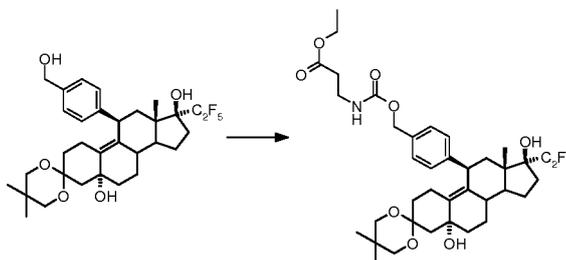
- 5 **Ácido** 3-[4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il)-benciloxicarbonilamino]-propiónico



- 10 Análogamente al ejemplo 26a, se hicieron reaccionar 82 mg (0,11 mmol) del compuesto representado según el ejemplo 55b y, tras el procesamiento, se aislaron 59 mg (77 %) del compuesto base como espuma incolora.

Ejemplo 55b

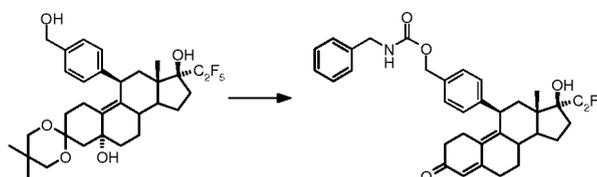
Éster etílico del ácido 3-[4-((5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-17-pentafluoroetil-5',5',13-trimetil-1,2,3,4,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro-ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il)-benciloxicarbonilamino]-propiónico



- 15 Análogamente al ejemplo 32a, se hicieron reaccionar 100 mg (0,17 mmol) del compuesto representado según el ejemplo 17d usando 3-isocianato de éster etílico del ácido propiónico y, tras el procesamiento, se volvió a hacer reaccionar el compuesto base obtenido como producto crudo.

Ejemplo 56

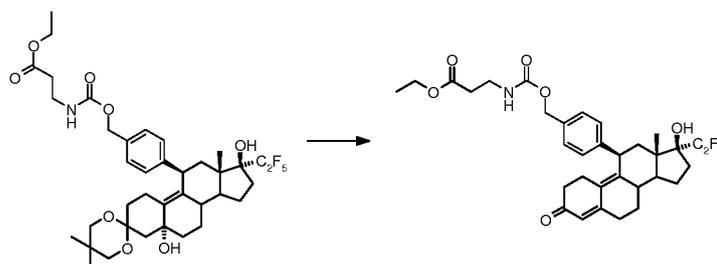
- 20 **Éster** 4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencilico del ácido bencil-carbámico



- 25 Análogamente al ejemplo 32a, se hicieron reaccionar 50 mg (83 μmol) del compuesto representado según el ejemplo 17d usando isocianato de bencilo y, tras el procesamiento, se hizo reaccionar el compuesto base obtenido análogamente al ejemplo 1. Tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 14 mg (27 %) del compuesto base como espuma incolora. $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,59$ (3H), 1,42-1,55 (2H), 1,75-1,86 (3H), 2,06 (1H), 2,22-2,63 (10H), 2,72 (1H), 4,39 (2H), 4,45 (1H), 5,05 (1H), 5,09 (2H), 5,78 (1H), 7,17 (2H), 7,24-7,35 (7H) ppm.

Ejemplo 57

- 30 **Éster etílico del ácido** 3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-benciloxicarbonilamino]-propiónico



Análogamente al ejemplo 1, se hicieron reaccionar 72 mg (97 μ mol) del compuesto representado según el ejemplo 55b y, tras el procesamiento y la purificación, se aislaron 6,1 mg (10 %) del compuesto base como espuma incolora.

- 5 $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): δ = 0,59 (3H), 1,26 (3H), 1,42-1,56 (2H), 1,74-1,89 (3H), 2,07 (1H), 2,14 (1H), 2,22-2,67 (11H), 2,72 (1H), 3,47 (2H), 4,14 (2H), 4,45 (1H), 5,04 (2H), 5,28 (1H), 5,78 (1H), 7,16 (2H), 7,26 (2H) ppm.

Ejemplo 58

10 Efecto antagonista del receptor de progesterona en transfectantes estables de células de neuroblastoma humano (células SK-N-MC) con el receptor A de progesterona humana o receptor B de progesterona humana y un constructo indicador MN-LUC

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 constructo indicador (pMMTV-LUC), se incubaron durante 24 horas o bien en ausencia (control negativo) o bien en presencia de cantidades crecientes del respectivo compuesto de ensayo (0,01 nmol/l, 0,1 nmol/l, 1 nmol/l, 10 nmol/l, 100 nmol/l y 1 pmol/l) para determinar la eficacia agonista. Como control positivo de la inducción del gen indicador, las células se trataron con el gestágeno sintético promegestona (0,01 nmol/l, 0,1 nmol/l, 1 nmol/l, 10 nmol/l, 100 nmol/l y 1 pmol/l). Para determinar la actividad antagonista, las células se trataron con 0,1 nmol/l de promegestona y adicionalmente con cantidades crecientes del respectivo compuesto de ensayo (0,01 nmol/l, 0,1 nmol/l, 1 nmol/l, 10 nmol/l, 100 nmol/l y 1 pmol/l). La actividad del gen informante LUC (LUC = luciferasa) se determinó en los lisados celulares y se midió como RLU (siglas en inglés para «unidades relativas de luz»). Todos los valores de medición se indican como % de eficacia y como concentraciones EC_{50} o IC_{50} .

a) Actividad agonista:

Ninguno de los compuestos mencionados muestra una actividad agonista.

b) Actividad antagonista:

- 25 Todos los compuestos mencionados muestran una eficacia antagonista del 100 %.

La potencia de acción antagonista de los compuestos está resumida en la Tabla 1.

Tabla 1: Potencia 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]	Ej.	PR-A IC_{50} [nM]	PR-B IC_{50} [nM]
			19	0,6	0,7	39	0,1	0,2
			20	0,7	1,0			
			21	1,2	2,4	41	0,09	0,1
			22	0,5	0,6	42	0,1	0,2
			23	0,3	0,8	43	0,1	0,1
			24	0,4	0,5	44	0,1	0,1
						45	0,02	0,09
			26	24	64	46	0,01	0,01
			27	43	29	47	nd	nd
						48	0,07	0,2
						49	0,09	0,1
						50	0,1	0,4
						51	nd	nd
			32	0,1	0,2	52	0,1	0,1
			33	0,8	0,8	53	0,09	0,03

(continuación)

Ej.	PR-A IC50 [nM]	PR-B IC50 [nM]	Ej.	PR-A IC50 [nM]	PR-B IC50 [nM]	Ej.	PR-A IC50 [nM]	PR-B IC50 [nM]
			34	0,7	0,8			
			35	0,3	0,6	55	8	10
			36	0,7	0,8	56	0,2	0,3
17	0,4	0,8				57	0,1	0,1
18	0,8	0,8	38	25	36			
nd: no determinado								

Resultan preferentes compuestos que presentan una potencia de acción antagonista con un $IC_{50} < 1,0$ nM.

Resultan más preferentes compuestos que presentan una potencia de acción antagonista con un $IC_{50} \leq 0,1$ nM.

Ejemplo 59

5 Determinación de la estabilidad metabólica en microsomas hepáticos humanos y de ratas

Se utilizaron microsomas hepáticos humanos (HLM) aislados para evaluar la estabilidad metabólica de compuestos de la Fórmula general I.

Las incubaciones se llevaron a cabo con 2,4 ml de solución de HLM (0,5 mg/ml de contenido proteico), 30 μ l del compuesto de ensayo (concentración final 1 μ M) y 0,6 ml de la mezcla de cofactor (= sistema generador de NADPH de 3 UI de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, 14,6 mg de glucosa-6-fosfato, 1,2 mg de NADP) a 37 °C en 100 mM de tampón de fosfato a pH 7,4. Se extrajeron muestras en 6 momentos (2 - 60 min), se precipitaron con el mismo volumen de metanol y se determinó el redescubrimiento de las sustancias de ensayo utilizadas en el sobrenadante mediante análisis de CL-EM/EM. A partir de la vida media determinada de la degradación de la sustancia, se calculó la denominada depuración («clearance») intrínseca de la sustancia en la preparación de microsomas hepáticos. Con la ayuda de esto, recurriendo a distintos parámetros fisiológicos (flujo sanguíneo hepático: 1,3 l*kg/h; peso hepático específico (por kg de peso corporal): 21 g/kg; contenido proteico microsomal: 40 mg/g de hígado) según el modelo bien agitado, se pronosticó una depuración (metabólica) *in vivo* con respecto a las reacciones de fase I. Además, se calculó una biodisponibilidad oral máxima (F_{max}) suponiendo que (i) la absorción de la sustancia de prueba asciende al 100 % y (ii) el primer paso se ilustra completamente por el metabolismo de microsomas hepáticos.

Algunos de los compuestos probados presentan una biodisponibilidad oral pronosticada para el ser humano de $F_{max} < 50$ %, por lo que son especialmente apropiados para aplicaciones locales que requieren una estabilidad sistémica reducida. A esto pertenecen, por ejemplo, los compuestos mencionados en los Ejemplos 17, 23, 24 y 41 (véase Tabla 2)

Tabla 2

Ejemplo	Cl_{int} pronosticada [l/h/kg]		F_{max} pronosticada [%] (biodisponibilidad oral máxima)	
	rata	humano	rata	humano
17	1,6	1,17	63	12
23	3,0	1,27	29	4
24	1,0	1,08	77	18
41	2,1	1,17	49	11

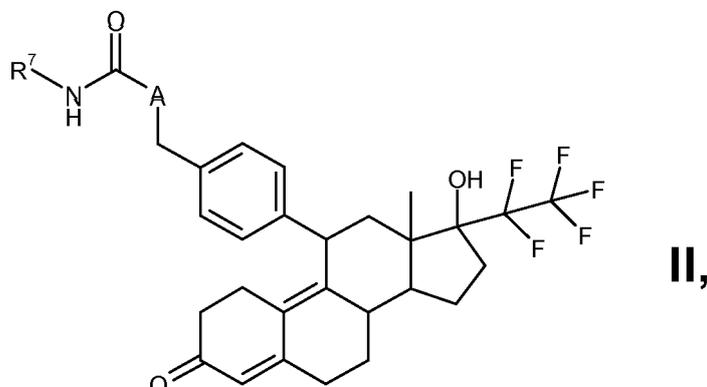
Resultan incluso más preferentes para aplicaciones sistémicas aquellos compuestos que presentan una biodisponibilidad máxima pronosticada en distintas especies (rata, ser humano) que es respectivamente mayor del 60 %.

Resultan incluso más preferentes para aplicaciones locales aquellos compuestos que presentan una biodisponibilidad máxima pronosticada para el ser humano que es menor del 50 %.

30

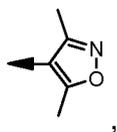
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de Fórmula (II)



en la que

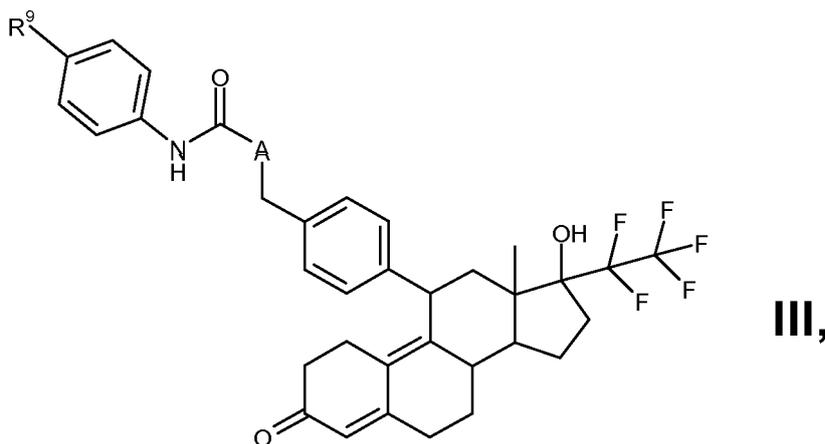
- 5 A significa o bien -O- o bien -NH- y
 R⁷ significa alquilo C₁-C₄, alilo, fenilo dado el caso sustituido en posición para con los grupos alquilo C₁-C₄, -CN, alcoxi C₁-C₄, halógeno, alcanoiloxi C₁-C₄, -CO₂H, alquilo -CO₂C₁₋₄ o piperidinilo,



bencilo, -(CH₂)_m-COOR⁸ con m = 1, 2 o 3 y R⁸ = hidrógeno o alquilo C₁-C₄

- 10 y sus sales, solvatos o solvatos de las sales, incluyendo todas las modificaciones cristalinas, los clatratos de α-, β- o γ-ciclodextrina, así como los compuestos encapsulados con liposomas, en donde fenilo puede estar mono- o polisustituido con halógeno (F, Cl, Br, I), OH, O-alquilo, CO₂H, alquilo CO₂, NH₂, NH(alquilo(C₁-C₁₀)), N(alquilo(C₁-C₁₀))₂, NO₂, N₃, alquilo C₁-C₁₀, perfluoroalquilo C₁-C₁₀, acilo C₁-C₁₀ o grupos aciloxi C₁-C₁₀.

2. Compuesto de Fórmula (III)



- 15 en la que
 A significa o bien -O- o bien -NH- y
 R⁹ significa hidrógeno, alquilo C₁-C₄, -CN, alcoxi C₁-C₄, halógeno, alcanoiloxi C₁-C₄, -CO₂H o alquilo CO₂C₁₋₄
 20 y sus sales, solvatos o solvatos de las sales, incluyendo todas las modificaciones cristalinas, los clatratos de α-, β- o γ-ciclodextrina, así como los compuestos encapsulados con liposomas.

3. Compuestos, a saber

1-etil-3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-11-il)-bencil]-urea (ejemplo 17)

éster etílico del ácido 3-[4-((8S,11R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-17-pentafluoroetil-2,3,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-11-il)-benciloxicarbonilamino]-propiónico (ejemplo 57).

- 5 4. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 - 3, que muestran un efecto antagonista del receptor de progesterona en transfectantes estables de células de neuroblastoma humano.
5. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades.
- 10 6. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 3 para el tratamiento y la profilaxis de fibroides uterinos, de la endometriosis, sangrado menstrual abundante, meningiomas, carcinomas de mama hormonodependientes y de trastornos asociados a la menopausia o para el control de la fertilidad y la anticoncepción en caso de emergencia.
7. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 - 3 para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
- 15 8. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 - 3 para preparar un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de fibroides uterinos, de la endometriosis, sangrado menstrual abundante, meningiomas, carcinomas de mama hormonodependientes y de trastornos asociados a la menopausia o para el control de la fertilidad y la anticoncepción en caso de emergencia.
9. Medicamento que contiene un compuesto como el que se define en una de las reivindicaciones 1 - 3 en combinación con otro principio activo.
- 20 10. Medicamento que contiene un compuesto como el que se define en una de las reivindicaciones 1 - 3 en combinación con un adyuvante inerte, no tóxico y farmacéuticamente adecuado.
11. Medicamento según las reivindicaciones 9 o 10 para el tratamiento y/o la profilaxis de fibroides uterinos, de la endometriosis, sangrado menstrual abundante, meningiomas, carcinomas de mama hormonodependientes y de trastornos asociados a la menopausia o para el control de la fertilidad y la anticoncepción en caso de emergencia.