

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 683 446**

51 Int. Cl.:

C07J 43/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2014 PCT/US2014/041002**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2014 WO14197653**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2014 E 14807137 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 2999475**

54 Título: **Antagonistas de la progesterona imidazolilo**

30 Prioridad:

05.06.2013 US 201313910273

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

26.09.2018

73 Titular/es:

**EVESTRA, INC. (100.0%)
14805 Omicron Drive
San Antonio, Texas 78245, US**

72 Inventor/es:

**NICKISCH, KLAUS;
ELGER, WALTER y
SANTHAMMA, BINDU**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 683 446 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

Antagonistas de la progesterona imidazolilo

Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que exhiben antagonismo de la progesterona sin ningún signo de actividad agonista parcial. Dichos compuestos tienen aplicación en el control de la fertilidad y en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de hormonas. La presente invención también se refiere a procedimientos de preparación y al uso en terapia de tales compuestos novedosos.

2. Descripción de la técnica relevante

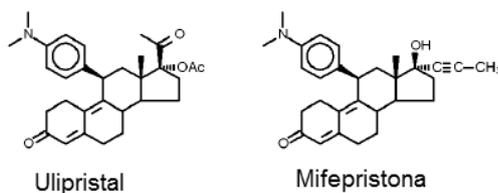
- 10 En el pasado, se ha postulado que los antagonistas de la progesterona son un beneficio potencial en el tratamiento de una variedad de enfermedades que incluyen el cáncer de mama y diferentes formas de control de la fertilidad.

Hasta ahora, solo dos compuestos pertenecientes a esta clase han sido aprobados para uso clínico. El prototipo de antagonista, mifepristona (véase la Figura 1), está indicado para la inducción del aborto y Ulipristal está aprobado para el control de la fertilidad poscoital.

- 15 Ambos compuestos se caracterizan como moduladores de los receptores de la progesterona, lo que indica que podría haber un componente agonista parcial que contribuye a su actividad global.

Los compuestos que carecen de actividad agonista parcial de cualquier tipo deben exhibir una mayor actividad en las indicaciones aprobadas y potencialmente también en el tratamiento del cáncer de mama.

Figura 1



- 20 Existe la comprensión general de que el sustituyente en la posición 11' es responsable del perfil del receptor de la progesterona (Nickisch et al. Steroids Vol 78, 255-267, 2013). Mientras que el grupo dimetilamino como se encuentra en Mifepristona y Ulipristal conduce a compuestos con una actividad antagonista predominante, los sustituyentes aromáticos como los furanos o piridinas conducen a compuestos con un fuerte componente agonista parcial (EP00002417148) que tienen potencial en el tratamiento de indicaciones ginecológicas como la endometriosis, pero
- 25 no para el control de la fertilidad poscoital y el cáncer de mama.

Los sustituyentes en la posición 17 tienen una influencia sobre la selectividad del enlace al receptor de la progesterona y de los glucocorticoides. Se ha informado que los restos 17 conducen a una alta selectividad por el receptor de la progesterona, p. ej., el grupo perfluoroalquilo tal como se describió originalmente en el documento DE 197 06061.

- 30 Posteriormente se ha informado de 11 diferentes sustituyentes que llevan el grupo perfluoroalquilo en la posición 17, p. ej., los documentos WO 2008058767, WO 2011005929, WO 2011009530, WO 2011009531, WO 2011009534, WO 2011098436 y WO 2011098437.

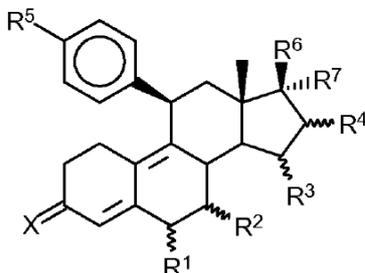
Otros 17 sustituyentes con buena especificidad por el receptor de la progesterona incluyen 17-espirofurano-3'-ilideno que se describe en el documento EP 549041, 17 espirolactonas que se describen en el documento EP 558416 y difluoro-17-espirofurano-3'-ilideno que se describe en el documento WO 20100118025.

- 35 En esas patentes, se ha descrito una gran variedad de sustituyentes 11' que incluyen diferentes heterociclos, pero sorprendentemente no se ha informado de 11'N imidazoles, pérdida probablemente causada por el hecho de que tales moléculas necesitan métodos especiales para su síntesis, aunque la estructura general ha sido reivindicada por Cook et al. En el documento WO99/45022.

- 40 Por lo tanto, fue aún más sorprendente que los 11'N imidazoles descritos exhiban una actividad antiprogéstágena muy potente que carece de cualquier componente agonista, lo que los hace candidatos ideales para la inducción del parto, el control de la fertilidad poscoital, la interrupción del embarazo y el cáncer de mama.

Sumario de la invención

En una realización, un antagonista de la progesterona tiene la estructura de fórmula (I):



Estructura de Fórmula I

en la que:

- 5 X es O ó H₂;
- R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo de C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo de C₃-C₅ o un átomo de halógeno;
- R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo de C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo de C₃-C₅ o un átomo de halógeno; o
- 10 R¹ y R² juntos son un grupo metileno;
- R³ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo de C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo de C₃-C₅ o un átomo de halógeno;
- R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo de C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo de C₃-C₅ o un átomo de halógeno; o
- 15 R³ y R⁴ juntos son un enlace adicional o un grupo metileno;
- R⁵ un grupo N imidazolilo que podría estar opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo;
- R⁶ representa un grupo hidroxilo eterificado o esterificado, libre;
- R⁷ representa un radical de fórmula C_nF_mH_o en el cual n es 2,3,4,5 ó 6 con m ≥ 1 y m+o = 2n+1 o 2n-1 o 2n-3;

En una realización, un antagonista de la progesterona tiene la estructura de fórmula (I):

- 20 donde
- X es O;
- R¹ y R² son átomos de hidrógeno;
- R³ y R⁴ son átomos de hidrógeno;
- R⁵ es un grupo N imidazolilo;
- 25 R⁶ es un grupo hidroxilo;
- R⁷ representa un radical de fórmula C_nF_mH_o en el cual n es 2,3,4,5 ó 6 con m ≥ 1 y m+o=2n+1 o 2n-1 o 2n-3;

En una realización, un antagonista de la progesterona tiene la estructura de fórmula (I):

- donde
- X es O;
- 30 R¹ y R² juntos son un grupo metileno;
- R³ y R⁴ juntos son un enlace adicional o un grupo metileno;
- R⁵ es un grupo N imidazolilo;

R⁶ es un grupo hidroxilo;

R⁷ representa un radical de fórmula C_nF_mH_o en el cual n es 2,3,4,5 ó 6 con m ≥ 1 y m+o = 2n+1 o 2n-1 o 2n-3;

En una realización, un antagonista de la progesterona tiene la estructura de fórmula (I):

donde

5 X es O;

R¹ y R² son átomos de hidrógeno;

R³ y R⁴ son átomos de hidrógeno;

R⁵ es un grupo N imidazolilo;

R⁶ es un grupo hidroxilo;

10 R⁷ representa un radical de fórmula C_nF_mH_o en el cual n es 2,3,4,5 ó 6 con m ≥ 1 y m+o = 2n+1;

En una realización, un antagonista de la progesterona tiene la estructura de fórmula (I):

donde

X es O;

R¹ y R² son átomos de hidrógeno;

15 R³ y R⁴ son átomos de hidrógeno;

R⁵ es un grupo N imidazolilo;

R⁶ es un grupo hidroxilo;

R⁷ representa un radical de fórmula C_nF_mH_o en el cual n es 2,3,4,5 ó 6 con m ≥ 1 y m+o = 2n-1;

En una realización, un antagonista de la progesterona tiene la estructura de fórmula (I):

20 donde

X es O;

R¹ y R² son átomos de hidrógeno;

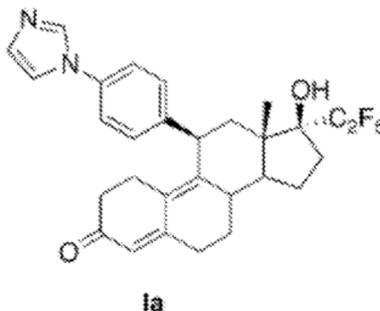
R³ y R⁴ son átomos de hidrógeno;

R⁵ es un grupo N imidazolilo;

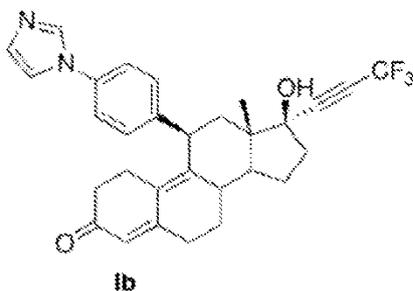
25 R⁶ es un grupo hidroxilo;

R⁷ representa un radical de fórmula C_nF_mH_o en el cual n es 2,3,4,5 ó 6 con m ≥ 1 y m+o = 2n-3;

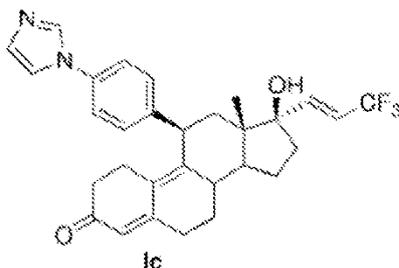
En una realización, un antagonista de la progesterona tiene la estructura:



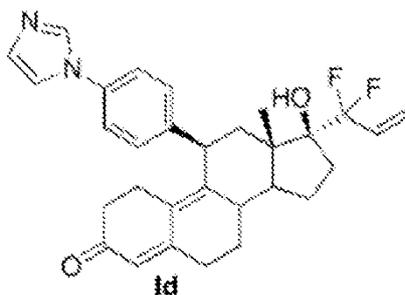
En una realización, un antagonista de la progesterona tiene la estructura:



En una realización, un antagonista de la progesterona tiene la estructura:

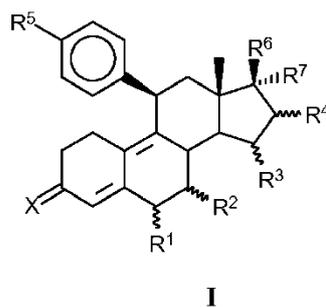


En una realización, un antagonista de la progesterona tiene la estructura:



5

En una realización, un antagonista de la progesterona tiene la estructura de fórmula (I):



donde:

X es O ó H₂;

10 R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo de C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo de C₃-C₅ o un átomo de halógeno;

R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo de C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo de C₃-C₅ o un átomo de halógeno; o

R¹ y R² juntos son un grupo metileno;

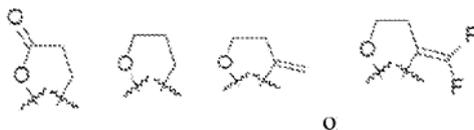
15 R³ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo de C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo de C₃-C₅ o un átomo de halógeno;

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo de C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo de C₃-C₅ o un átomo de halógeno; o

R³ y R⁴ juntos son un enlace adicional o un grupo metileno;

R⁵ un grupo N imidazolilo que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo; y

R⁶ y R⁷ son



5 Las líneas onduladas representan que el sustituyente en cuestión puede estar en posición α o β .

En una realización, un antagonista de la progesterona tiene la estructura de fórmula (I):

donde

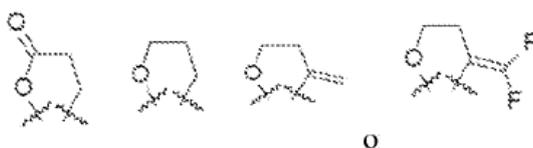
X es O;

R¹ y R² son átomos de hidrógeno;

10 R³ y R⁴ son átomos de hidrógeno;

R⁵ un grupo N imidazolilo que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo; y

R⁶ y R⁷ son



En una realización, un antagonista de la progesterona tiene la estructura de fórmula (I):

15 donde

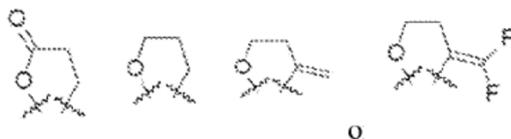
X es O;

R¹ y R² juntos son un grupo metileno;

R³ y R⁴ juntos son un enlace adicional o un grupo metileno;

R⁵ un grupo N imidazolilo que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo; y

20 R⁶ y R⁷ son



En una realización, un antagonista de la progesterona tiene la estructura de fórmula (I):

donde

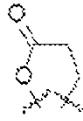
X es O;

25 R¹ y R² son átomos de hidrógeno;

R³ y R⁴ son átomos de hidrógeno;

R⁵ un grupo N imidazolilo que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo; y

R⁶ y R⁷ son



En una realización, un antagonista de la progesterona tiene la estructura de fórmula (I):

donde

X es O;

5 R¹ y R² son átomos de hidrógeno;

R³ y R⁴ son átomos de hidrógeno;

R⁵ un grupo N imidazolilo que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo; y

R⁶ y R⁷ son



10 En una realización, un antagonista de la progesterona tiene la estructura de fórmula (I):

donde

X es O;

R¹ y R² son átomos de hidrógeno;

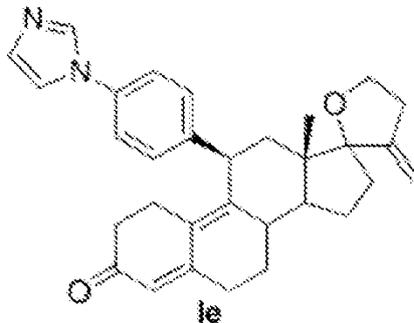
R³ y R⁴ son átomos de hidrógeno;

15 R⁵ un grupo N imidazolilo que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo; y

R⁶ y R⁷ son



En una realización, un antagonista de la progesterona tiene la estructura:



20 **Breve descripción de los dibujos**

Las ventajas de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica con el beneficio de la siguiente descripción detallada de realizaciones y con referencia a los dibujos adjuntos en los que:

La FIG. 1 es un gráfico de la tasa acumulativa de abortos cuando se ensayan 3 mg/a/d de un compuesto de estructura 1 usando el modelo de conejillo de indias preñado; y

25 La FIG. 2 es un gráfico de la tasa acumulada de abortos cuando se ensayan 10 mg/a/d de un compuesto de estructura 1 usando el modelo de conejillo de indias preñado.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

5 Debe entenderse que la presente invención no está limitada a dispositivos particulares o sistemas biológicos, que pueden, por supuesto, variar. También debe entenderse que la terminología utilizada en este documento tiene el propósito de describir realizaciones particulares solamente, y no pretende ser limitante. Tal como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un(a)" y "el(la)" incluyen referencias singulares y plurales a menos que el contenido indique claramente lo contrario. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un agente de enlace" incluye uno o más agentes de enlace.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la técnica.

10 El término "alquilo", como se usa en la presente memoria, se refiere en general a un sustituyente químico que contiene el grupo monovalente C_nH_{2n} , donde n es un número entero mayor que cero. En algunas realizaciones, n es 1 a 12. El término "alquilo" incluye un radical hidrocarburo monovalente ramificado o no ramificado. Ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero no están limitados a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, pentilo, 3-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo. Cuando el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, se lo denomina "alquilo inferior". Radicales tipo alquilo inferior adecuados incluyen, pero no están limitados a, metilo, etilo, 15 n-propilo, i-propilo, 2-propenilo (o alilo), n-butilo, t-butilo, y i-butilo (o 2-metilpropil).

20 La expresión "alquilos sustituidos", como se usa en la presente memoria, se refiere en general a radicales alquilo que incluyen uno o más grupos funcionales unidos a cualquier átomo de carbono del radical alquilo. Los grupos funcionales incluyen, pero no se limitan a, arilo, aralquilo, acilo, halógenos, hidroxilo, amino, alquilamino, acilamino, aciloxi, alcoxi y mercapto. Como se usa en el presente documento, la expresión "alquilo inferior sustituido" se refiere a un resto alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y uno o más grupos funcionales unidos a cualquier átomo de carbono del radical alquilo.

25 El término "alcoxi" generalmente se refiere a un grupo -OR, donde R es un alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo sustituido o aralquilo. Los radicales alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, fenoxi, t-butoxi, metoxietoxi y metoximetoxi.

30 El término "aciloxi" se usa en la presente memoria para referirse a un radical orgánico derivado de un ácido orgánico mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno. El radical orgánico puede estar sustituido adicionalmente con uno o más grupos funcionales que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, arilo, aralquilo, acilo, halógeno, amino, tiol, hidroxilo, alcoxi, etc. Los grupos aciloxi adecuados incluyen, por ejemplo, acetoxi, es decir, CH_3COO- , que se deriva de ácido acético.

El término "halógeno" se usa en este documento para referirse a átomos de flúor, bromo, cloro y yodo.

El término "hidroxilo" se usa en este documento para referirse al grupo -OH.

El término "alquilacilo" denota grupos $-C(O)R$ donde R es alquilo o alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido como se define en la presente memoria.

35 El término "cicloalquilacilo" indica grupos $-C(O)R$ donde R es un cicloalquilo o cicloalquilo sustituido tal como, por ejemplo, ciclopropilacilo, ciclopentilacilo y ciclohexilacilo.

40 El término "arilo" se usa para referirse a un sustituyente aromático que puede ser un único anillo o anillos múltiples que están condensados entre sí, unidos covalentemente, o unidos a un grupo común tal como un resto de etileno. El o los anillos aromáticos incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, bifenilo, difenilmetilo y 2,2-difenil-1-etilo. El grupo arilo también puede estar sustituido con sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, átomos de halógeno, grupos nitro, grupos carboxilo, alcoxi y fenoxi para dar un "grupo arilo sustituido". Los sustituyentes pueden estar unidos en cualquier posición en el radical arilo que de lo contrario estaría ocupado por un átomo de hidrógeno.

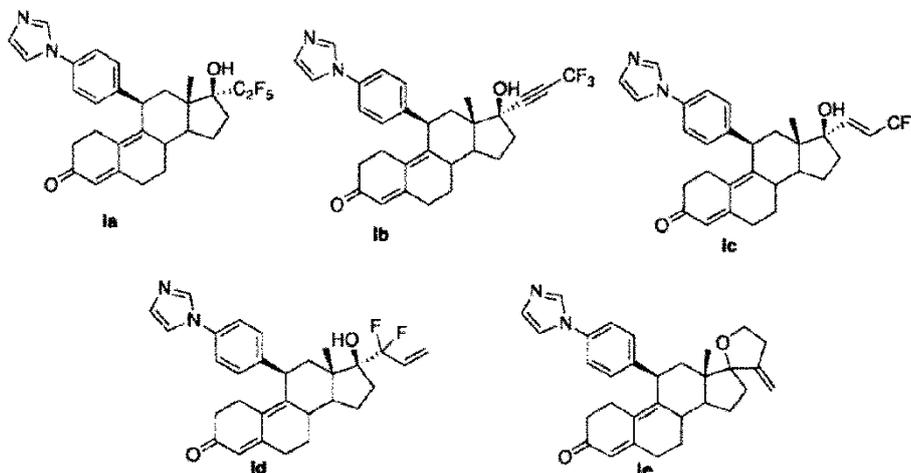
45 La expresión "alquinilo fluorado", como se usa en la presente memoria, se refiere en general a radicales alquinilo que incluyen uno o más átomos de flúor unidos a cualquier átomo de carbono del radical alquinilo en lugar de un átomo de hidrógeno.

50 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales preparadas a partir de la reacción de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, que incluyen bases inorgánicas u orgánicas, ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales derivadas de bases inorgánicas que incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, sales mangánicas, manganeso, potasio, sodio, zinc, etc. Ejemplos incluyen las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases orgánicas no tóxicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de forma natural, aminas cíclicas y resinas básicas de intercambio iónico, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletildiamina, dietilamina, 2-dibenciletildiamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina,

glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, etc.

Sección experimental:

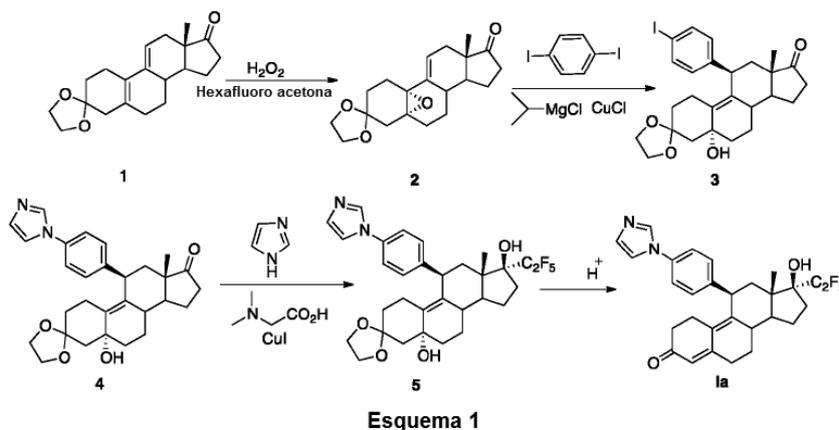
Ejemplos específicos de compuestos que tienen la fórmula (I) incluyen los siguientes compuestos:



5

La síntesis de los compuestos **Ia**, **Ib**, **Ic**, **Id**, **Ie** puede realizarse de acuerdo con los siguientes esquemas.

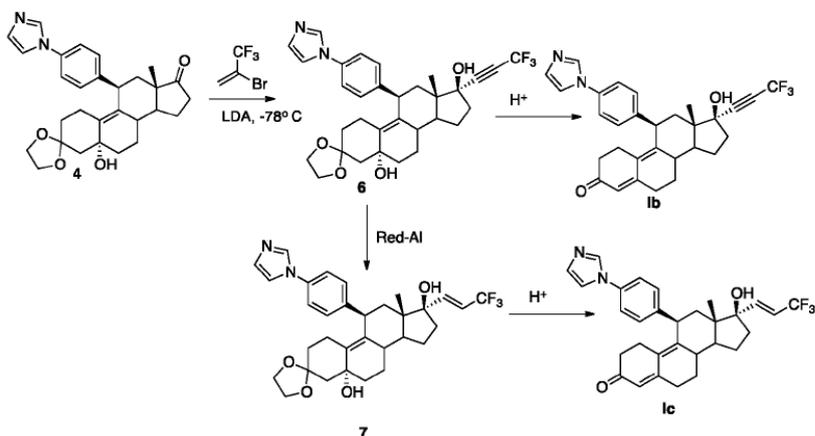
El compuesto **I** puede sintetizarse siguiendo el esquema descrito a continuación.



Esquema 1

10 El intermedio **2** puede sintetizarse siguiendo el procedimiento descrito en Steroids, 1998, 63, 523, El intermedio **3** se
 prepara mediante una adición de arilcuprato sobre **2** generado por la reacción de 1,4-diyodo-benceno, cloruro de
 isopropilmagnesio y cantidades catalíticas de cloruro cuproso. El derivado de aril-yodo **3** así obtenido se condensó
 con imidazol siguiendo las condiciones de reacción de Ullman empleando yoduro cuproso como catalizador de cobre
 15 y N, N-dimetil-glicina como ligando. La adición de pentafluorolitio al grupo 17-ceto del compuesto **4** seguido de hidrólisis
 proporcionó el compuesto **Ia**.

Los compuestos **Ia** y **Ib** pueden sintetizarse de acuerdo con el siguiente esquema.

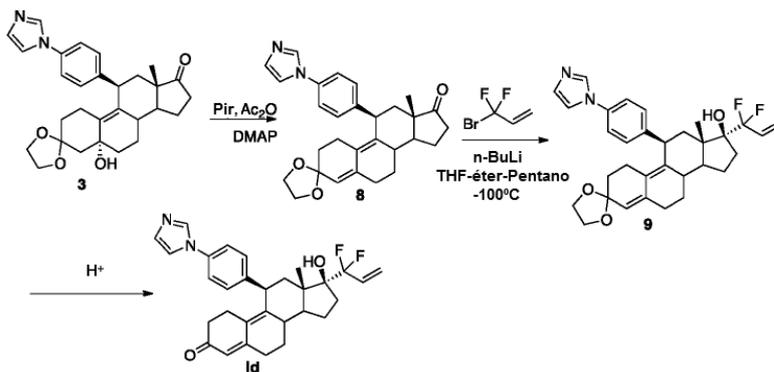


Esquema 2

Se añadió 3,3,3-trifluoropropilil-litio, generado por tratamiento de 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno con LDA a -78°C , a la 17-cetona del intermedio **3** para formar el compuesto **6** que en la hidrólisis ácida proporcionó el compuesto **lb**. La reducción de Red-Al del intermedio **6** dio el compuesto **7**, que tras hidrólisis usando ácido clorhídrico 4N proporcionó el compuesto **lc**.

5

El compuesto **ld** puede prepararse siguiendo el esquema que se detalla a continuación.

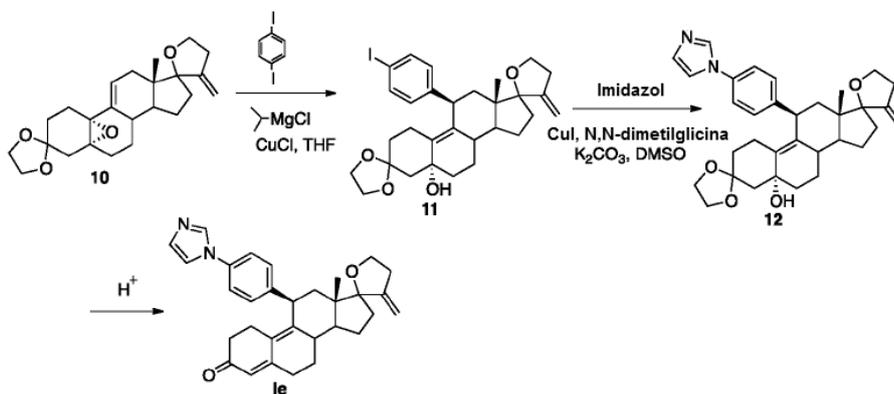


Esquema 3

El intermedio **3** se deshidrató en la posición 5 usando exceso de anhídrido acético y piridina. El material bruto resultante se usó como tal para la adición de difluoroalil-litio a -100°C para generar el compuesto **9**, que tras hidrólisis ácida proporcionó el compuesto **IV**.

10

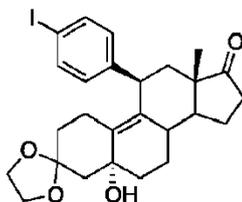
La síntesis del compuesto **le** puede realizarse siguiendo el procedimiento delineado en el Esquema 4.



Esquema 4

El intermedio **10** se preparó siguiendo el procedimiento informado por Jiang, et al. en Bioorg Med Chem (2006) 14: 6726-6732. Una adición de aril-cuprato sobre el epóxido **10** usando 1,4-diyodo-benceno, cloruro de isopropilmagnesio y cloruro cuproso dio el compuesto **11**.

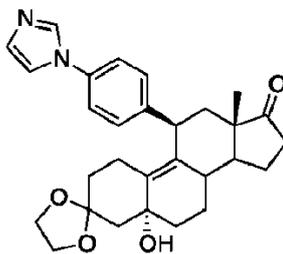
5 Un acoplamiento de Ullman del intermedio **11** con imidazol usando yoduro cuproso como catalizador, N,N-dimetil-glicina como ligando y carbonato de potasio como la base proporcionó el intermedio **12** que tras hidrólisis ácida proporcionó el compuesto **1e**.



3,3-Etilenedioxi-5α-hidroxi-11β-[4'-yodofenil]-estr-9-eno-17-ona (**3**)

10 Una disolución de 1,4-diyodobenceno (13,2 g, 40 mmol) en THF anhidro (80 mL) se enfrió a -10°C cuando se añadió gota a gota en un periodo de 15 min una disolución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio (20 mL, 40 mmol). Después de agitar durante 20 min, se añadió cloruro cuproso (898 mg, 9,07 mmol) como un sólido y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota una disolución del epóxido **2** (6 g, 18 mmol) en 60 mL de THF y se agitó durante 2 h calentando lentamente a 10°C. La reacción se inactivó con una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se lavó adicionalmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para dar el producto bruto. El producto bruto se trituró con di-isopropil éter (120 mL) para precipitar el producto puro que se filtró, se lavó con di-isopropil éter (30 mL) enfriado con hielo y se secó a vacío para dar 6,9 g (72%) de **3** como un sólido blanco apagado.

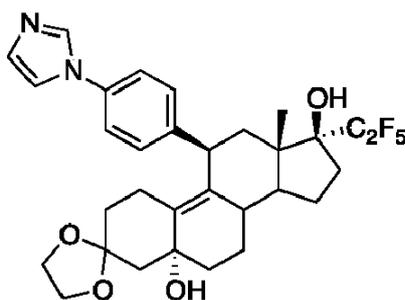
¹H RMN (δ, CDCl₃, 300 MHz): 0,49 (s, 3H), 3,88-4,04 (m, 4H), 4,26 (d, J=7,1 Hz), 4,39 (s, 1H), 6,98 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,57 (d, J=8,4 Hz, 2H).



20 **3,3-Etilenedioxi-5α-hidroxi-11β-[4'-(1-imidazolil) fenil]-estr-9-eno-17-ona (**4**)**

25 Una mezcla del compuesto **3** (9,7 g, 18 mmol), imidazol (1,4 g, 20 mmol), yoduro cuproso (346 mg, 1,8 mmol), N,N-dimetil-glicina (374 mg, 3,6 mmol) y carbonato de potasio (5 g, 36 mmol) en DMSO anhidro (10 mL) se desgasificó tres veces aplicando vacío y nitrógeno y se sumergió en un baño de aceite precalentado a 110°C. La mezcla de reacción se calentó durante 60 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (150 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío para dar el producto bruto, el cual tras purificación por cromatografía sobre columna de SiO₂ eluyendo con acetona al 30% en diclorometano dio 7,6 g (91%) del producto requerido **4** como un sólido amarillo pálido.

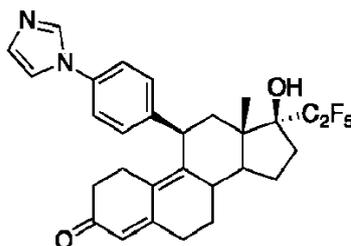
30 ¹H RMN (δ, CDCl₃, 300 MHz): 0,51 (s, 3H), 3,92-4,04 (m, 4H), 4,37-4,39 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,27-7,35 (m, 5H), 7,84 (s, 1H).



3,3-Etilenodioxi-5 α ,17 β -dihidroxi-17-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-11 β -(4'-(1-imidazolil) fenil)-estr-9-eno (5)

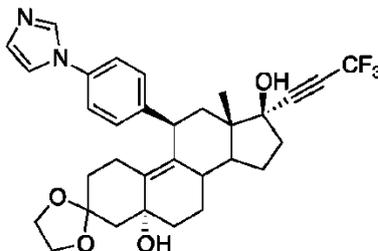
Se condensó pentafluoroyodoetano (3,9 g, 16 mmol) en una disolución del compuesto **4** (1,3 g, 2,7 mmol) en tolueno (45 mL) mantenida a -78°C. Se añadió gota a gota una disolución 1,5 M de complejo de metililitio-bromuro de litio (8,9 mL, 13,5 mmol) durante un período de 15 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante una hora y se dejó agitar a 0°C durante 1 h más. La reacción se inactivó mediante la adición de una disolución saturada de bicarbonato sódico (30 mL). Se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se eliminó a vacío para obtener el producto bruto, el cual tras la purificación por cromatografía sobre columna de SiO₂ eluyendo con acetona al 10% en diclorometano dio 1,28 g (80%) del producto requerido **5** como un sólido amarillo pálido.

¹H RMN (δ , CDCl₃, 300 MHz): 0,60 (s, 3H), 3,89-4,04 (m, 4H), 4,37 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,27-7,32 (m, 5H), 7,67 (s, 1H).

**11 β -(4'-(1-Imidazolil) fenil)-17 β -hidroxi-17-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-estra-4,9-dieno-3-ona (1a)**

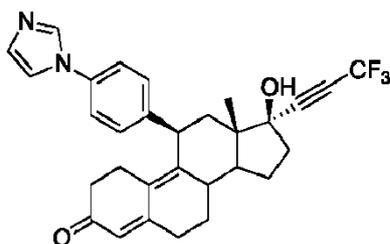
Una disolución del compuesto **5** (1 g, 1,68 mmol) en metanol (10 mL) se enfrió a 0°C cuando se añadió gota a gota ácido clorhídrico 5 N (1,6 mL, 8,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora calentando a temperatura ambiente. Se inactivó mediante la adición cuidadosa de una disolución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó a vacío para obtener el producto bruto, el cual tras la purificación por cromatografía sobre columna de SiO₂ eluyendo con acetona al 10% en diclorometano dio 0,8 g (90%) del compuesto requerido **1a** como un sólido blanco apagado.

¹H RMN (δ , CDCl₃, 300 MHz): 0,68 (s, 3H), 4,48 (d, J=6,6Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,23-7,30 (m, 5H), 7,62 (s, 1H).

**3,3-Etilenodioxi-5 α ,17 β -dihidroxi-17-(3,3,3-trifluoro-1-propinil)-11 β -(4'-[1'-imidazolil) fenil]-estr-9-eno (6)**

Se añadió una disolución de diisopropilamida de litio, preparada recientemente mediante la adición de n-BuLi (6,4 mL, 2,5 M, 16 mmol) a diisopropilamina (1,6 g, 16 mmol) en THF (20 mL) a -78°C, a una disolución de 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno (2,4 g, 14 mmol) en THF (15 mL) a -78°C. La disolución púrpura resultante se agitó a esta temperatura durante 20 min. Se introdujo una disolución del compuesto **4** (1,09 g, 2,3 mmol) en THF (10 mL) en la mezcla de reacción durante un período de 20 min y se agitó durante 1 hora a -78°C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante un período de 16 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a vacío para proporcionar el producto bruto. La purificación se realizó en una columna de gel de sílice usando acetona al 10% en cloruro de metileno para proporcionar el compuesto **6** (1,55 g, 88%) como un sólido amorfo marrón.

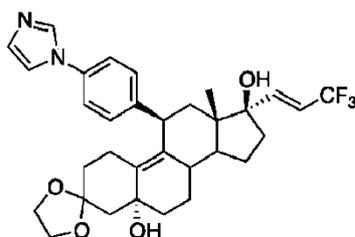
¹H RMN (δ , CDCl₃, 300 MHz): 0,52 (s, 3H), 3,75-4,10 (m, 4H), 4,35-4,50 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,27-7,36 (m, 5H), 7,84 (s, 1H).



11β-(4'-(1-imidazolil) fenil)-17β-hidroxi-17-(3,3,3-trifluoro-1-propinil)-estra-4,9-dieno-3-ona (Ib)

A una disolución del compuesto **6** (800 mg, 1,4 mmol) en metanol (10 mL) a 0°C se añadió ácido sulfúrico al 50% (0,5 mL). Después de agitar durante 90 min, la mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición de una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El disolvente se separó a vacío para obtener el producto bruto que se purificó en una columna de sílice eluyendo con acetona al 20% en cloruro de metileno para dar el compuesto **Ib** (600 mg, 84%) como un sólido amorfo marrón claro.

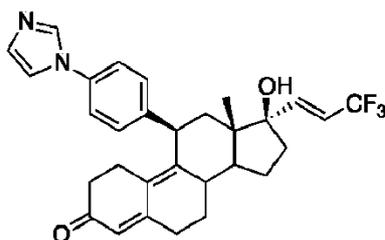
¹H RMN (δ, CDCl₃, 300 MHz): 0,58 (s, 3H), 4,51 (d, J=6,5Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,27-7,34 (m, 5H), 7,83 (s, 1H).



3,3-Etilenodioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(3,3,3-trifluoroprop-1(E)-enil)-11β-{4'-[1'imidazolil) fenil]-estr-9-eno (7)

Una disolución del compuesto **6** (1,8 g, 3,1 mmol) en tolueno anhidro (30 mL) se enfrió a -78°C cuando se añadió gota a gota una disolución al 65% de Red-Al (2,14 mL, 11 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a -78°C. La reacción se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio saturado. La capa orgánica separada se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío para dar el producto bruto, el cual tras la purificación por cromatografía sobre columna de sílice eluyendo con acetona al 20% en cloruro de metileno dio el compuesto **7** (1,5 g, 85%) como una espuma marrón.

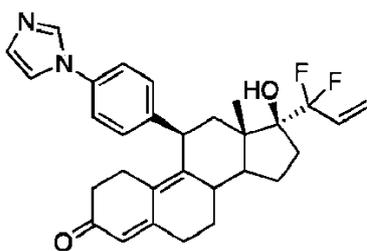
¹H RMN (δ, CDCl₃, 300 MHz): 0,57 (s, 3H), 3,92-4,03 (m, 4H), 4,30 (d, J=6,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 5,90-5,98 (m, 1H), 6,52 (dd, J₁=15,4 Hz, J₂=1,8 Hz 1H) 7,16-7,34 (m, 6H), 7,83 (s, 1H).



11β-(4'-(1-imidazolil) fenil)-17β-hidroxi-17-(3,3,3-trifluoroprop-1(E)-enil)-estra-4,9-dieno-3-ona (Ic)

Una disolución del compuesto **7** (1 g, 1,5 mmol) en metanol (15 mL) se enfrió a 0°C cuando se añadió gota a gota ácido clorhídrico 5 N (1,2 mL, 6,22 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante una hora calentando a temperatura ambiente. Se inactivó mediante la adición cuidadosa de una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío para obtener el producto bruto, el cual tras la purificación por cromatografía sobre columna de SiO₂ eluyendo con acetona al 10% en diclorometano dio 1,06 g (67%) del compuesto **Ic** requerido como un sólido marrón pálido.

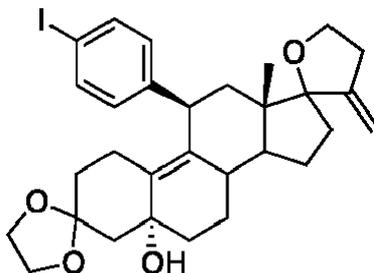
¹H RMN (δ, CDCl₃, 300 MHz): 0,64 (s, 3H), 4,42 (d, J=6,8Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,98-6,05 (m, 1H), 6,59 (dd, J₁=15,5Hz, J₂=1,8Hz 1H) 7,17-7,30 (m, 6H), 7,77 (s, 1H).



11β-(4'-(1-imidazolil) fenil)-17β-hidroxi-17-(1,1-difluoroprop-2-enil)-estra-4,9-dieno-3-ona (1d)

A una disolución del compuesto **4** (1,9 g, 4 mmol) en piridina (15 mL) se añadió DMAP (98 mg, 0,8 mmol) seguida de anhídrido acético (2,86 g, 28 mmol) y la mezcla resultante se calentó a 60°C durante 30 h. Los disolventes se separaron a vacío y el producto bruto se pasó rápidamente a través de un lecho corto de sílice y se concentró para obtener el compuesto **8** (1,82 g, 3,9 mmol), que se disolvió en la mezcla THF-éter-pentano (4:1:1, 80 mL) y se enfrió a -100°C. Se añadió n-BuLi (8 mL, 2,5 M, 20 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 90 min a -95°C y se dejó calentar a temperatura ambiente durante 3 h. Se inactivó con disolución de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). La capa orgánica combinada se concentró a vacío y el producto bruto obtenido se disolvió en metanol (20 mL) y se trató con ácido clorhídrico 5N (1,7 mL) a 0°C. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó cuidadosamente con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (25 mL). Los materiales orgánicos se extrajeron con acetato de etilo (3 x 30 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a vacío. La purificación se efectuó en una columna de gel de sílice usando acetona al 10% en cloruro de metileno para dar **1d** (400 mg, 20%) en forma de un sólido amorfo amarillo pálido.

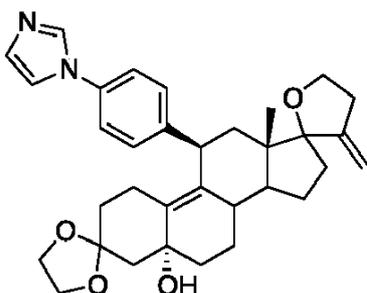
¹H RMN (δ, CDCl₃, 300 MHz): 0,62 (s, 3H), 4,44-4,46 (m, 1H), 5,56 (5,80 (s, 1H), 5,98-6,05 (m, 1H), 6,59 (dd, *J*₁=15,5Hz, *J*₂=1,8Hz 1H) 7,17-7,30 (m, 6H), 7,77 (s, 1H).



3,3-Etilenodioxi-5α-hidroxi-11β-(4'-[yodofenil]-17,23-epoxi-19,24-dinor-17α-cola-9,20-diene (11)

Se enfrió a -10°C una disolución de 1,4-diyodobenceno (5,14 g, 15,6 mmol) en THF anhidro (50 mL) cuando se añadió gota a gota una disolución 2 M de cloruro de isopropilmagnesio (7,8 mL, 15,6 mmol) durante un período de 15 min. Después de agitar durante 20 min, se añadió cloruro cuproso (257 mg, 2,6 mmol) como un sólido y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se añadió gota a gota una disolución del epóxido **10** (2 g, 5,2 mmol) en 20 mL de THF y se agitó durante 2 h calentando lentamente a 10°C. Se inactivó con una disolución acuosa de cloruro de amonio (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron adicionalmente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron a vacío para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó en una columna de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30% en hexano para dar 2,81 g (92%) de **11** como un sólido blanco apagado.

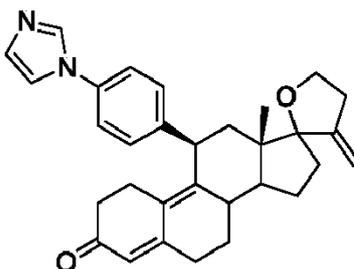
¹H RMN (δ, CDCl₃, 300 MHz) 0,58 (s, 3H), 3,74 (s, 4H), 3,81-3,94 (m, 4H), 4,13 (d, *J*=6,2 Hz, 1H), 4,85 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 6,91 (d, *J*=8,5 Hz, 2H), 7,58 (d, *J*=8,4 Hz, 2H).



3,3-Etilenodioxi-5 α -hidroxi-11 β -(4'-[1-imidazolil] fenil)-17,23-epoxi-19,24-dinor-17 α -cola-9,20-dieno (11)

Una mezcla de compuesto **11** (2,7 g, 4,6 mmol), imidazol (531 mg, 4,6 mmol), yoduro cuproso (87 mg, 0,5 mmol), N,N-dimetil-glicina (94 mg, 0,9 mmol) y carbonato de potasio (1,3 g, 9,2 mmol) en DMSO anhidro (5 mL) se desgasificó tres veces aplicando vacío y nitrógeno y se sumergió en un baño de aceite precalentado a 110°C. La mezcla de reacción se calentó durante 60 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 mL) y se filtró a través de un lecho de Celite. El filtrado se transfirió a un embudo de decantación y se lavó con agua, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se separó al vacío para dar el producto bruto, que tras la purificación por cromatografía sobre columna de SiO₂ eluyendo con acetona al 10% en acetato de etilo dio 2,4 g (98%) del producto requerido **12** como un sólido amorfo amarillo pálido.

¹H RMN (δ , CDCl₃, 300 MHz) 0,54 (s, 3H), 3,74-4,04 (m, 8H), 4,24 (d, J=6,8 Hz, 1H), 4,83 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,27-7,36 (m, 5H), 7,84 (s, 1H).

**11 β -(4'-[1-imidazolil]fenil)-17,23-epoxi-19,24-dinor-17 α -cola-4,9,20-trieno-3-ona (1e)**

Una disolución del compuesto **12** (2,29 g, 4,33 mmol) en metanol (20 mL) se enfrió a 0°C cuando se añadió gota a gota ácido clorhídrico 5 N (1,7 mL, 8,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h calentando a temperatura ambiente. Se inactivó mediante la adición cuidadosa de una disolución saturada de bicarbonato de sodio (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se eliminó a vacío para obtener el producto bruto, el cual tras la purificación por cromatografía sobre columna de SiO₂ eluyendo con acetona al 10% en diclorometano dio 1,63 g (81%) del compuesto **1e** requerido como un sólido blanco.

¹H RMN (δ , CDCl₃, 300 MHz) 0,60 (s, 3H), 4,35 (d, J=7 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,22-7,36 (m, 5H), 7,84 (s, 1H).

Ejemplo 1**Perfil del receptor nuclear**

La determinación de la naturaleza agonista/antagonista de los compuestos de ensayo se llevó a cabo utilizando el servicio de perfilado de receptores nucleares basado en células SelectScreen™ de Invitrogen, que usa la tecnología GeneBLazer® del reportero beta-lactamasa. Básicamente, este ensayo utiliza un cDNA de beta-lactamasa bajo control transcripcional de una Secuencia Activadora Aguas Arriba (UAS). La UAS se activa mediante el dominio de enlace al DNA (DBD) del factor de transcripción GAL4, que se expresa como una proteína de fusión con el dominio de enlace al ligando (LBD) del receptor diana. Tras el enlace del ligando, el GAL4(DBD)-NR(LBD) se enlaza al UAS, lo cual controla la transcripción de beta-lactamasa. La beta-lactamasa escinde un sustrato fluorescente de diseño especial que da como resultado un cambio en la longitud de onda de fluorescencia medida.

El protocolo generalizado utilizado para la Selección de Antagonistas de la Progesterona, activado por el control Agonista R5020 es el siguiente:

Se descongelaron células HEK 293T de receptor de progesterona-LBD-UAS-bla y se prepararon como se describió anteriormente para la selección de agonistas. Se añaden 4 μ L de una dilución en serie 10X del antagonista testigo RU486 (concentración de partida, 100 nM) o compuestos de ensayo a pocillos apropiados de una placa de ensayo tratada con TC. Se añaden a los pocillos 32 μ L de suspensión celular, que luego se preincuban a 37°C/CO₂ al 5% en una incubadora humidificada con compuestos de ensayo y titulación del antagonista testigo durante 30 min. Se añaden 4 μ L de un agonista testigo 10X (véase más arriba) a la concentración de EC80 predeterminada a los pocillos que contienen el antagonista testigo o los compuestos de ensayo. La placa se incuba durante 16-24 h a 37°C/CO₂ al 5% en una incubadora humidificada. Se agregan 8 μ L de Disolución de Carga de Sustrato 1 μ M a cada pocillo y la placa se incuba durante 2 h a temperatura ambiente. La placa se lee a continuación en un lector de placas de fluorescencia (Tecan Safire).

El protocolo generalizado para la Selección de Antagonistas de Glucocorticoides activada por el testigo Agonista Dexametasona se llevó a cabo como se describió para la Selección de Antagonistas de Progesterona con la excepción

de que se usaron células HEK 293T de receptor de glucocorticoides-LBD-UAS-bla. El antagonista testigo utilizado para el ensayo de glucocorticoides también fue RU486.

Los resultados de estos ensayos para los compuestos de ensayo indicados se muestran en la Tabla I.

Compuestos	Antagonista de progesterona (%)	Antagonista de glucocorticoides (%)
ZK230211	81	6
la	267	9
lb	34	83
le	54	31
ld	90	13
le	163	5
Los valores se dan como relativos a RU486, el cual es 100%		

5 **Ejemplo 2**

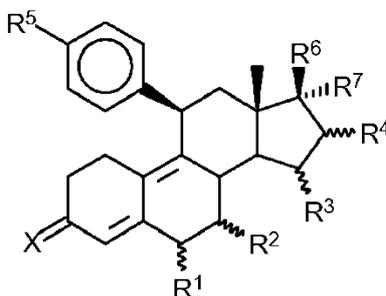
Modelo de conejillos de indias preñados como describieron Walter Elger et. al., J. Steroid Biochem, Vol 25, No. 5B, pp 835-845, 1986:

Se alojaron y analizaron conejillos de indias adultos que pesaban alrededor de 500 g para verificar su estado de ciclo verificando la apertura vaginal todos los días.

- 10 En el segundo ciclo, tres hembras serán alojadas juntas con un macho el día 15 después del primer día que se detectó la apertura vaginal. El día 16 del ciclo se considerará el primer día del embarazo. Las hembras preñadas son aleatorizadas en los diferentes grupos de tratamiento y serán tratadas por vía subcutánea el día 43 y 44 del embarazo con las sustancias de ensayo disueltas en 0,2 mL de benzoato de bencilo/aceites de ricino. Los animales son revisados para detectar hemorragia vaginal y el número y el momento de fetos abortados. La FIG. 1 muestra los resultados del ensayo para 3 mg/a/d, mientras que la FIG. 2 muestra los resultados del ensayo para 10 mg/a/d.
- 15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de fórmula (I):



I

en la que:

- 5 X es O ó H₂;
- R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo de C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo de C₃-C₅ o un átomo de halógeno;
- R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo de C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo de C₃-C₅ o un átomo de halógeno; o
- 10 R¹ y R² juntos son un grupo metileno;
- R³ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo de C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo de C₃-C₅ o un átomo de halógeno;
- R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo de C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo de C₃-C₅ o un átomo de halógeno; o
- 15 R³ y R⁴ juntos son un enlace adicional o un grupo metileno;
- R⁵ es un grupo N imidazolilo que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo;
- R⁶ representa un grupo hidroxilo eterificado o esterificado libre;
- R⁷ representa un radical de fórmula C_nF_mH_o en el cual n es 2,3,4,5 ó 6 con m ≥ 1 y m+o = 2n+1 o 2n-1 o 2n-3;
2. El compuesto según la reivindicación 1, donde:
- 20 X es O;
- R¹ y R² son átomos de hidrógeno;
- R³ y R⁴ son átomos de hidrógeno;
- R⁵ es un grupo N imidazolilo;
- R⁶ es un grupo hidroxilo;
- 25 R⁷ representa un radical de fórmula C_nF_mH_o en el cual n es 2,3,4,5 ó 6 con m ≥ 1 y m+o = 2n+1 o 2n-1 o 2n-3.
3. El compuesto según la reivindicación 1, donde:
- X es O;
- R¹ y R² juntos son un grupo metileno;
- R³ y R⁴ juntos son un enlace adicional o un grupo metileno;
- 30 R⁵ es un grupo N imidazolilo;
- R⁶ es un grupo hidroxilo;
- R⁷ representa un radical de fórmula C_nF_mH_o en el cual n es 2,3,4,5 ó 6 con m ≥ 1 y m+o = 2n+1 o 2n-1 o 2n-3.

4. El compuesto según la reivindicación 1, donde:

X es O;

R¹ y R² son átomos de hidrógeno;

R³ y R⁴ son átomos de hidrógeno;

5 R⁵ es un grupo N imidazolilo;

R⁶ es un grupo hidroxilo;

R⁷ representa un radical de fórmula C_nF_mH_o en el cual n es 2,3,4,5 ó 6 con m≥1 y m+o = 2n+1.

5. El compuesto según la reivindicación 1, donde:

X es O;

10 R¹ y R² son átomos de hidrógeno;

R³ y R⁴ son átomos de hidrógeno;

R⁵ es un grupo N imidazolilo;

R⁶ es un grupo hidroxilo;

R⁷ representa un radical de fórmula C_nF_mH_o en el cual n es 2,3,4,5 ó 6 con m≥1 y m+o = 2n-1.

15 6. El compuesto según la reivindicación 1, donde:

X es O;

R¹ y R² son átomos de hidrógeno;

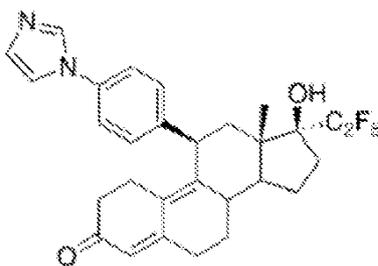
R³ y R⁴ son átomos de hidrógeno;

R⁵ es un grupo N imidazolilo;

20 R⁶ es un grupo hidroxilo:

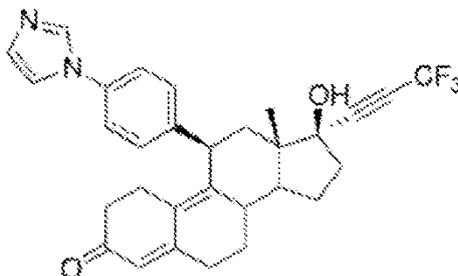
R⁷ representa un radical de fórmula C_nF_mH_o en el cual n es 2,3,4,5 ó 6 con m≥1 y m+o = 2n-3.

7. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la estructura:



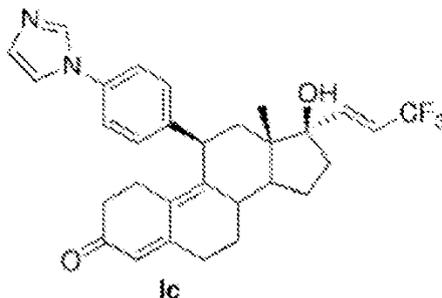
Ia

8. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la estructura:

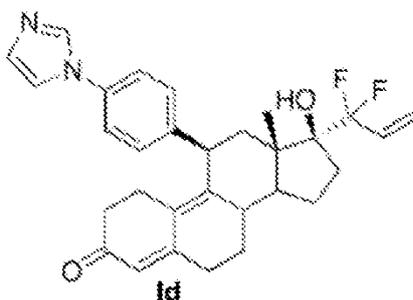


Ib

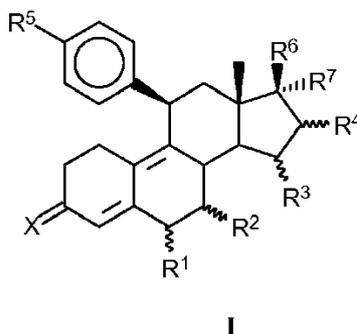
9. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la estructura:



10. El compuesto según la reivindicación 1, donde el compuesto tiene la estructura:



5 11. Un compuesto que tiene la estructura de fórmula (I):



donde:

X es O ó H₂;

10 R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo de C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo de C₃-C₅ o un átomo de halógeno;

R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo de C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo de C₃-C₅ o un átomo de halógeno; o

R¹ y R² juntos son un grupo metileno;

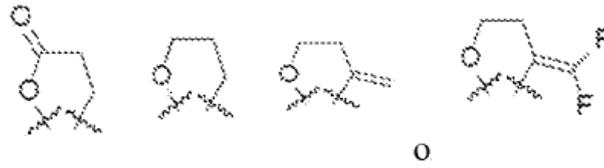
15 R³ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo de C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo de C₃-C₅ o un átomo de halógeno;

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo de C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo de C₃-C₅ o un átomo de halógeno; o

R³ y R⁴ juntos son un enlace adicional o un grupo metileno;

R⁵ un grupo N imidazolilo que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo; y

20 R⁶ y R⁷ son



12. El compuesto según la reivindicación 11, donde:

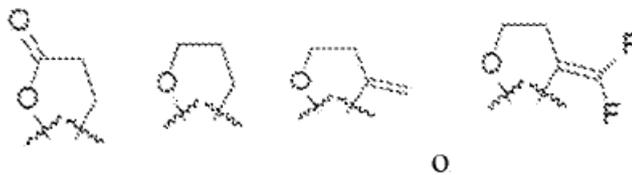
X es O;

R¹ y R² son átomos de hidrógeno;

5 R³ y R⁴ son átomos de hidrógeno;

R⁵ un grupo N imidazolilo que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo; y

R⁶ y R⁷ son



13. El compuesto según la reivindicación 11, donde:

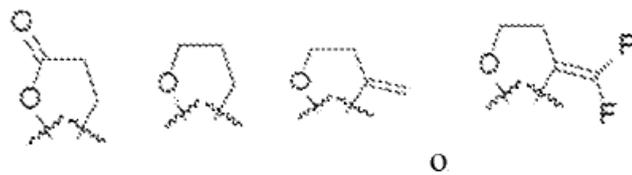
10 X es O;

R¹ y R² juntos son un grupo metileno;

R³ y R⁴ juntos son un enlace adicional o un grupo metileno;

R⁵ un grupo N imidazolilo que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo; y

R⁶ y R⁷ son



15

14. El compuesto según la reivindicación 11, donde:

X es O;

R¹ y R² son átomos de hidrógeno;

R³ y R⁴ son átomos de hidrógeno;

20 R⁵ un grupo N imidazolilo que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo; y

R⁶ y R⁷ son



15. El compuesto según la reivindicación 11, donde:

X es O;

R¹ y R² son átomos de hidrógeno;

R³ y R⁴ son átomos de hidrógeno;

R⁵ un grupo N imidazolilo que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo; y

R⁶ y R⁷ son



5

16. El compuesto según la reivindicación 11, donde:

X es O;

R¹ y R² son átomos de hidrógeno;

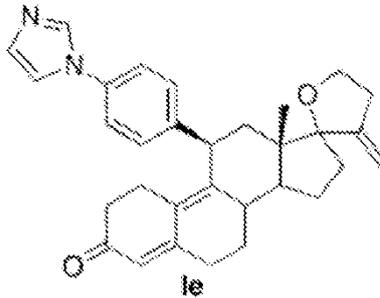
R³ y R⁴ son átomos de hidrógeno;

10 R⁵ un grupo N imidazolilo que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos alquilo; y

R⁶ y R⁷ son



17. El compuesto según la reivindicación 11, donde el compuesto tiene la estructura:



15 18. Un compuesto según las reivindicaciones 1-17, para uso como un antagonista de la progesterona.

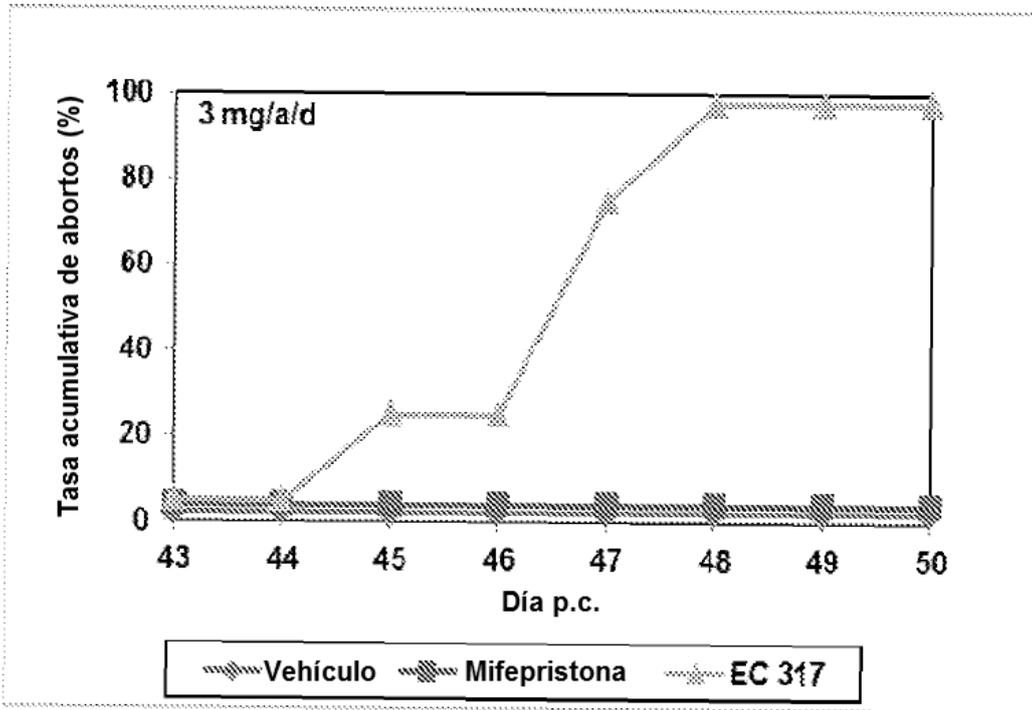


FIG. 1

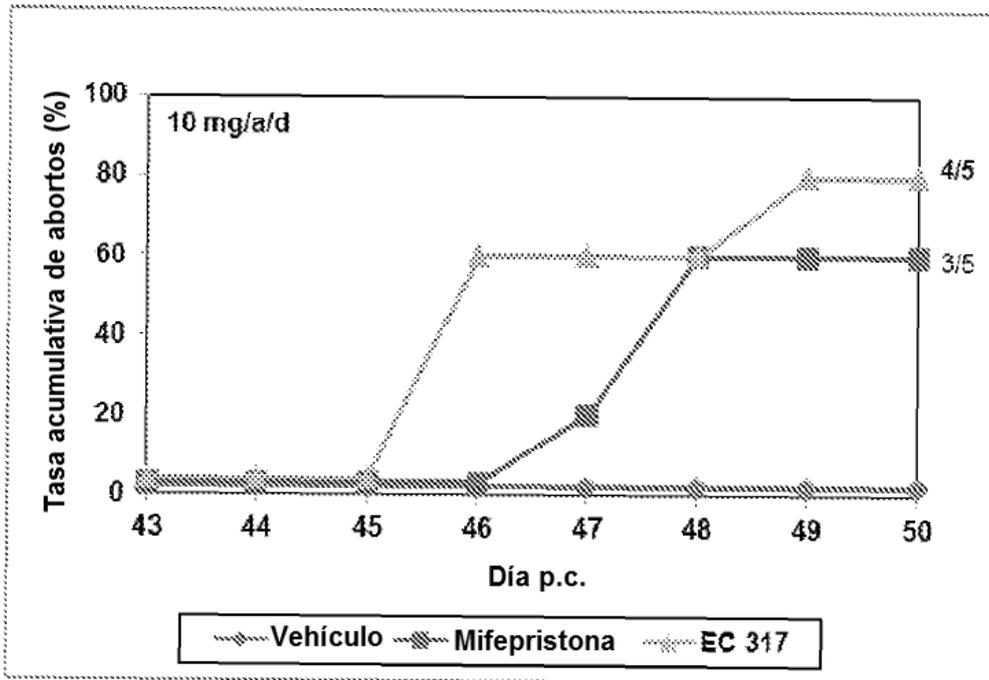


FIG. 2