



CSA125666



PCT

Organización y
Digitalización CSA Ltda

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

10-78679

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADO Y-LACTONA DEL ESTEROIDE DEL ÁCIDO 17-HIDROXI-
19-NOR-21-CARBOXÍLICO, SU USO Y EL MEDICAMENTO QUE LO CONTIENE

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 29 de junio de 2010

P2010/000098

29-07-2010

NE

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOUF

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-078679- -00000-0000

Fecha: 2010-06-29 17:59:10 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000098

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFT

Dirección: Müllerstrasse 178, 13353 Berlín,
Alemania

Nacionalidad o Domicilio: Alemana

Lugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/011159

Fecha

Diciembre 23, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/083266

Fecha

Julio 9, 2009

6

Título (54) DERIVADO Y-LACTONA DEL ESTEROIDE DEL ÁCIDO 17-HIDROXI-
19-NOR-21-CARBOXÍLICO, SU USO Y EL MEDICAMENTO QUE LO CONTIENE

Clasificación Internacional (51) C07J 53/00, A61P 5/34, A61K 31/585

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Diciembre 29, 2007

(31) Número de Solicitud

10 2007 063 503.8

9

Comprobante de pago No. 10-

Fecha Junio de 2010

10

ANEXOS

2

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. 06-042.750

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

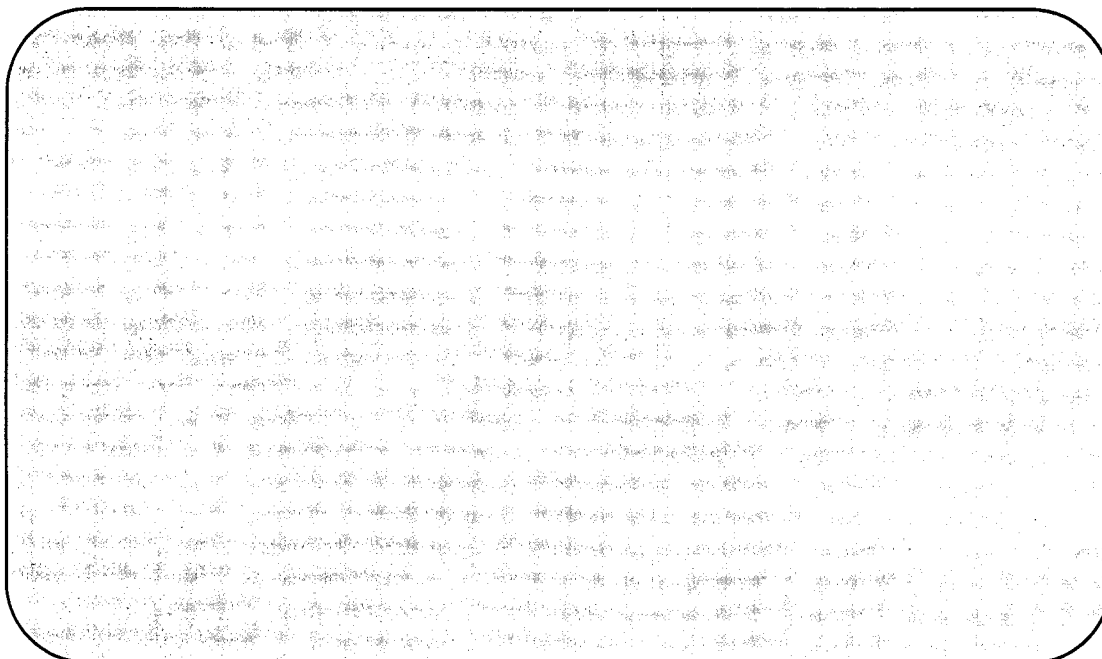
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:


C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2008/011159

1. Ulrich KLAR,
Isgrimsteig 8a, 13503 Berlín
Alemania
Nacionalidad: Alemana

2. Joachim KUHNKE,
Sxhulstrasse 16,
14482 Potsdam
Alemania
Nacionalidad: Alemana

3. Rolf BOHLMANN,
Kühler Weg 6a,
14055 Berlin
Nacionalidad: Alemana

4. Jan HÜBNER,
Alice-und-Hella-Hirsch-Ring 14,
10317 Berlin
Alemania
Nacionalidad: Alemana

5. Sven RING,
Ziegenhainer Oberweg 3,
07749 Jena
Alemania
Nacionalidad: Alemana

6. Thomas FRENZEL,
Wingerstrasse 2c,
65719 Hofheim
Alemania
Nacionalidad: Alemana

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2008/011165

7. Frederik MENGES,
Uzesring 53,
69198 Schriesheim
Alemania
Nacionalidad: Alemana

8. Steffen BORDEN,
Ackerstrasse 80,
13355 Berlín
Alemania
Nacionalidad: Alemana

9. Hans-Peter MUHN,
Markgrafenstrasse 61,
13465 Berlín
Alemania
Nacionalidad: Alemana

10. Katja PRELLE,
Laurindteig 31,
13465 Berlín
Alemania
Nacionalidad: Alemana

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 52,832
FECHA : JUNIO 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-078679-00000-0000

Fecha: 2010-06-29 17:59:10 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353318442	29/06/2010	8,866,000.00

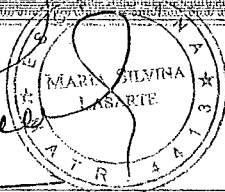
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

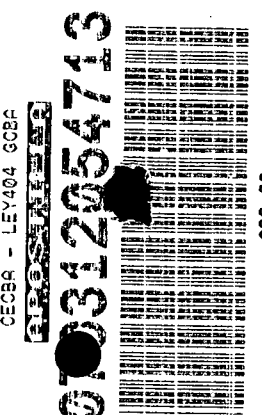
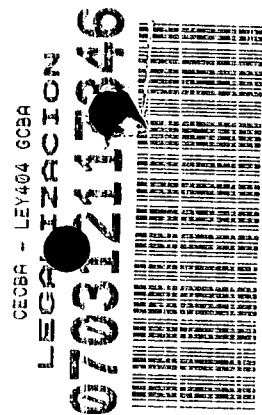
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



6

N 007422051

1 **FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.-**
2 **SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de**
3 **OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING**
4 **PHARMA AG.-** En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República
5 Argentina, el día **NUEVE** de **MARZO** del año **DOS MIL SIETE**, ante mí María
6 Silvina Lasarte, Escribana Autorizante, titular del Registro Notarial número 1788,
7 **COMPARECE: Dagmar MESSERER**, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968,
8 hija de Walter Messerer y Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Na-
9 cional de Identidad Número 20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-
10 20383892-7, con domicilio especial en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º,
11 de esta Ciudad de Buenos Aires.- La compareciente es mayor de edad.- **INTERVIE-**
12 **NE:** por su propio derecho.- Y la compareciente **EXPRESA: PRIMERO:** Que la
13 Sociedad **"BAYER SCHERING PHARMA AG"**, con domicilio en Müllerstrasse
14 178, 13353, Berlín, Alemania, le confirió con fecha 22 de enero de 2007 en dicho pa-
15 ís, un Poder, el cual mediante escritura número 14 de fecha 16 de febrero de 2007,
16 otorgada ante la Escribana Mariela Vanina Scardaccione, al folio 44, protocolo co-
17 rriente de este Registro Notarial interinamente a su cargo, fue incorporado y transcrip-
18 to al mismo, cuya primera copia tengo para este acto a la vista, doy fe y en lo perti-
19 nente transcribiré en la presente.- **SEGUNDO:** Manifiesta bajo juramento que el refe-
20 rido poder se encuentra plenamente vigente en virtud de no haberle sido revocado,
21 suspendido ni limitado en ninguna de sus partes.- **TERCERO:** En consecuencia, **DI-**
22 **CE:** Que en uso de la facultad conferida **SUSTITUYE PARCIALMENTE** el poder
23 mencionado a favor de **Carlos Reinaldo OLARTE y/o James Ian RAISBECK**, al
24 solo y único objeto de que en nombre y representación de la Sociedad **"BAYER**
25 **SCHERING PHARMA AG"**, y actuando en forma individual, indistinta y/o alterna-





N 007422051

damente, se presente exclusivamente ante las autoridades de COLOMBIA que co-
rrespondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que
surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 44.- PRIMERA
COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.-- En la Ciudad Autónoma de
Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISÉIS de FEBRERO del
año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Dagmar
MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y
Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número
20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada
legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos
Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.-
Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del
PODER que le fuera conferido en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la
Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178,
13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura-
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor-
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex-
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán,
debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La
Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la
Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo mani-
festado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra-
ducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOE-



7

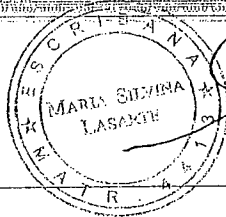
N 007422052

1 LLER & CO. (Sigue aclaración en idioma inglés) - PODER Los abajo firmante/s
2 BAYER SCHERING PHARMA AG domiciliados en Müllerstrasse 178 13353 Berlín
3 - Alemania declaran por el presente otorgar a Dagmar MESSERER poder general am-
4 plio y suficiente para recabar de las autoridades ..., sud y centroamericanas ... que co-
5 respondan, la obtención de patentes de invención, el registro y la renovación de mar-
6 ca, modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo
7 efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones nece-
8 sarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones,
9 protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explota-
10 ciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, per-
11 cibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier
12 orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación
13 puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o
14 en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre,
15 marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos
16 de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
17 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
18 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
19 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposi-
20 ción u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las
21 marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de
22 dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán pre-
23 sentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier auto-
24 ridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de
25 cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir



N 007422052

a juicios verbales, declinar y prorrogar de jurisdicción, tachar, recusar, apelar, transar, someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar cauciones, pedir embargos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar juramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín (Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán, efectuada el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alemania, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombrado Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961), en idioma alemán, efectuada por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA - (Sobre papel con membrete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual - figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los siguientes textos, que traducidos dicen:) "BAYER SCHERING PHARMA AG" -- Patentes y licencias - (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut - pp (Firmado y Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente.- Registro de Actas N° R 17/2007.- Me he referido a la prohibición de intervención según el artículo 3, párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi-



N 007422053

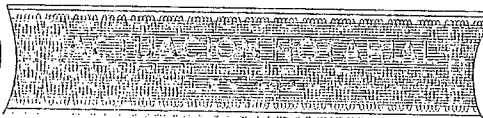
8

do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestaba por la negati-
va.- Las firmas trazadas ante mi por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre
de 1952, y de la Dra. Chistiane Noeske-Jungblut de soltera Noeske, que nació el 26 de
junio de 1957 – Ambos de mi personal conocimiento – Ambos con domicilio comer-
cial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178 son auténticas, de lo que doy fe.- Al mismo
tiempo certifico en base a que tuve a la vista en el día de hoy las actas del Registro de
Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de Registro HR B
283, que la Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft”, con sede en Ber-
lín, está inscripta con el número mencionado arriba en el Registro de Comercio y que
la arriba mencionada Dra. Noeske-Jungblut y el arriba mencionado Dr. Walter Klose
están facultados en su carácter de mandatarios a representar en forma conjunta a la
Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft” de Berlín. Berlín, 22 de enero
de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos. (Hay un sello en
obra sobre precinto:) Dimitri Rempen, Escribano de Berlín.- 9101ª E-F.- APOSTI-
LLA – (Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961) - País: República Federal
de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en
su carácter de escribano de Berlín, estando provisto del sello del escribano.- Certifica-
do en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Ber-
lín, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Re-
gional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf –
Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes parti-
nentes en los idiomas alemán e inglés del documento que se acompaña, que he vertido
al idioma nacional, en Buenos Aires, a 6 de febrero de 2007.- Hay una firma ilegible.
Hay un sello que dice: “LAURA THIEBERGER – MATRÍCULA DE TRADUCTO-
RES ALEMÁN – FRANCÉS – Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III – 98 – (La Plata) –



N 007422053

INGLÉS – Tomo III: Folio 14 (Cap.) – Tomo III Folio 329 (La Plata) – COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS N° 173”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- A continuación hay un sello que dice: “COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES Corresponde a la Legalización N° T4-3278/07. Sigue una firma ilegible: Esteban Santiago Allegretti”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- Al dorso en el margen superior hay un sello timbrador ...”.- A continuación sigue la legalización de la firma de la nombrada traductora, ...”.- ES COPIA FIEL, doy fe.- En este estado la compareciente DICE: que en la forma expresada deja INCORPORADO y TRANSCRIPTO en este Protocolo el Poder que agrego a la presente, solicitando de mí, la Escribana Autorizante, expida primera copia de la presente para la nombrada apoderada Dagmar MESSERER.- Constancias Notariales: Identidad de la compareciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de la Autorizante.- ...- LEO esta escritura a la compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad, la firma ante mí, doy fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIELA VANINA SCARDACCIONE. Escribana. Está mi sello. CONCUERDA con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 44 del Registro Notarial número 1788, interinamente a mi cargo.- PARA LA APODERADA expido la presente PRIMERA COPIA en tres (3) sellos de actuación notarial numerados correlativamente desde el número N 007376153 al presente inclusive, que sello y firmo en la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.- Sigue una firma ilegible y un sello que dice: Mariela V. Scardaccione – Escribana – Mat. 4527.”.- **ES COPIA FIEL**, de las partes pertinentes de la escritura de referencia, doy fe.- **CUARTO**: Finalmente la compareciente expresa: a) Que el presente otorgamiento no significa renunciar al ejercicio de las facultades sustituidas; y b) Que los nombrados apoderados sustitutos no podrán sustituir el presente poder en ninguna de sus partes.- Constancias Notariales: Identidad de la Compare-

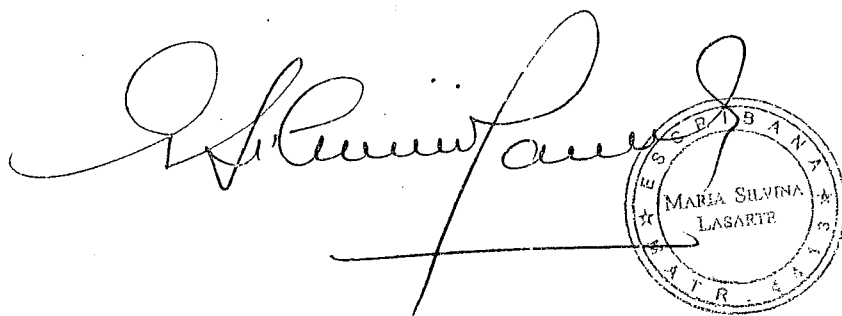


9

N 007422054

1 ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de
2 la Autorizante.-Yo, la Escribana Autorizante impongo y advierto a la compareciente, a
3 tenor de lo dispuesto en el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número
4 404, respecto de los alcances y consecuencias de las cláusulas contenidas en la presen-
5 te escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- **LEO** esta escritura a la
6 compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy
7 fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está
8 mi sello. **CONCUERDA** con su escritura matriz que pasó ante mí, al folio 85 del Re-
9 gistro Notarial número 1788, a mi cargo. PARA LA PODERDANTE expido la pre-
10 sente **PRIMERA COPIA** en cuatro (4) sellos de actuación notarial numerados corre-
11 lativamente desde el número N 007422051 al presente inclusive, que sello y firmo en
12 la fecha y lugar de su otorgamiento, doy fe.-

13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25






N 007422054

- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 41
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50



10

L 007495419

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República

Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, **LEGALIZA** la firma

y sello del escribano **MARIA SILVINA LASARTE**

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo

el N° **070312117346/0**

La presente legalización no juzga sobre

contenido y forma del documento.

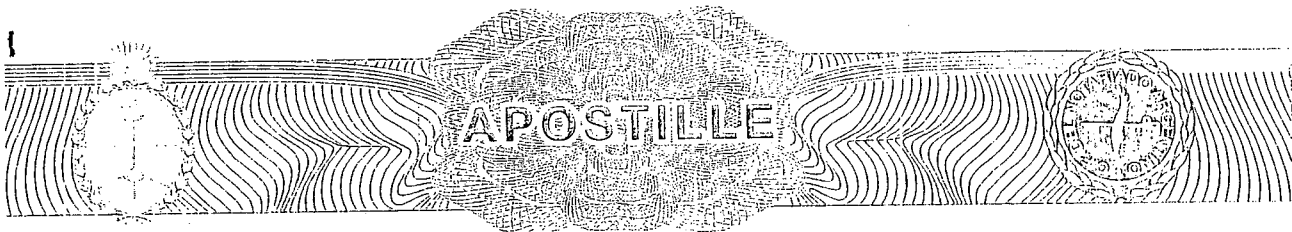
Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007



[Handwritten signature]
ESC. EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

CONSEJERO





REPUBLICA
ARGENTINA

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

A 00115229

1. PAÍS: REPUBLICA ARGENTINA

El presente documento público

2. Ha sido firmado por EDDA ENRIQUETA SINELLI

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

4. Lleva el sello / timbre de COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS
AIRES

5. En LA CIUDAD DE BUENOS AIRES 6. El día 12/03/2007

7. Por EL COLEGIO DE ESCRIBANOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO INTERNACIONAL Y CULTO

(Convenio 02/09/2003)

8. Bajo el número: 070312054713

No Sello / Timbre
BAJOS
CIUDAD de
OS AIRES



10. Firma

SECRETARÍA DE LEGISLACIÓN
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERO

12

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
9. Juli 2009 (09.07.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/083266 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07J 53/00 (2006.01) A61K 31/585 (2006.01)

A61P 5/34 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/011159

(22) Internationales Anmeldedatum:

23. Dezember 2008 (23.12.2008)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

10 2007 063 503.8

29. Dezember 2007 (29.12.2007) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

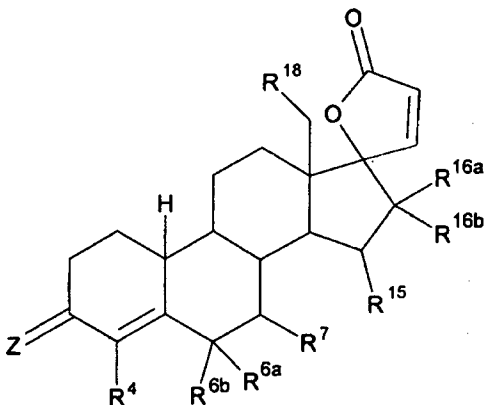
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLAR, Ulrich [DE/DE]; Isgrimsteig 8a, 13503 Berlin (DE). KUHNKE, Joachim [DE/DE]; Schulstrasse 16, 14482 Potsdam (DE). BOHLMANN, Rolf [DE/DE]; Kühler Weg 6a, 14055 Berlin (DE). HÜBNER, Jan [DE/DE]; Alice-und-Hella-Hirsch-Ring 14, 10317 Berlin (DE). RING, Sven [DE/DE]; Ziegenhainer Oberweg 3, 07749 Jena (DE). FRENZEL, Thomas [DE/DE]; Wingertstrasse 2c, 65719 Hofheim (DE). MENGES, Frederik [DE/DE]; Uzesring 53, 69198 Schriesheim (DE). BORDEN, Steffen [DE/DE]; Ackerstrasse 80, 13355 Berlin (DE). MUHN, Hans, Peter [DE/DE]; Markgrafenstrasse 61, 13465 Berlin (DE). PRELLE, Katja [DE/DE]; Laurinsteig 31, 13465 Berlin (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 17-HYDROXY-19-NOR-21-CARBOXYLIC ACID-STEROID γ -LACTONE DERIVATIVE, USE THEREOF, AND MEDICAMENT CONTAINING THE DERIVATIVE

(54) Bezeichnung: 17-HYDROXY-19-NOR-21-CARBONSÄURE-STEROID γ -LACTON-DERIVAT, DESSEN VERWENDUNG UND DAS DERIVAT ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to 17-hydroxy-19-nor-21-carboxylic acid-steroid γ -lactone derivatives with the chemical formula (I) wherein R^4 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^{15} , R^{16a} , R^{16b} , R^{18} and Z have the designations given in claim 1, and to the solvates, hydrates, stereoisomers and salts thereof. The invention also relates to the use of said derivatives for producing a medicament for oral contraception and for the treatment of premenopausal, perimenopausal and postmenopausal troubles, and medicaments containing said derivatives. The derivatives according to the invention have a gestagen effect, and in preferred cases, also an anti-mineral corticoid and neutral to lightly androgenous effect.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft 17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivate mit der chemischen Formel (I) wobei R^4 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^{15} , R^{16a} , R^{16b} , R^{18} und Z die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere und Salze. Die Erfindung betrifft außerdem die Verwendung dieser Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen Kontrazeption und zur Behandlung von prä-, peri- und postmenopausalen

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

WO 2009/083266 A1



(81) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,

Beschwerden sowie Arzneimittel, die derartige Derivate enthalten. Die erfindungsgemäßen Derivate weisen eine gestagene und in bevorzugten Fällen zusätzlich eine antimineralcorticoide und neutrale bis leicht androgene Wirkung auf.

14

17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat, dessen Verwendung und das Derivat enthaltende Arzneimittel

Beschreibung:

5

Die Erfindung betrifft bestimmte 17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivate, deren Verwendung sowie die Derivate enthaltende Arzneimittel mit gestagener Wirkung, beispielsweise zur Behandlung von prä-, peri- und postmenopausalen sowie von prämenstruellen Beschwerden.

10

Aus der Literatur sind Verbindungen mit gestagener, antimineralcorticoider, antiandrogener oder antiestrogener Wirkung auf Basis eines Steroidgerüsts bekannt, welche beispielsweise von 19-Nor-androst-4-en-3-on oder einem Derivat davon abgeleitet sind (die Nummerierung des Steroidgerüsts ist beispielsweise Fresenius/Görlitzer 3.Aufl. 1991 „Organisch-chemische Nomenklatur“ S. 60 ff. zu entnehmen).

15

20

So offenbart WO 2006072467 A1 die als Gestagen wirkende Verbindung 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Dimethylen-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbolacton (Drospirenon), welche beispielsweise in einem oralen Kontrazeptivum sowie einem Präparat zur Behandlung postmenopausaler Beschwerden verwendet wurde. Aufgrund seiner vergleichsweise geringen Affinität zum Gestagenrezeptor und seiner vergleichsweise hohen Ovulationshemmdosis ist Drospirenon in dem Kontrazeptivum jedoch in der relativ hohen täglichen Dosis von 3 mg enthalten. Drospirenon zeichnet sich darüber hinaus auch dadurch aus, dass es zusätzlich zur gestagenen Wirkung über aldosteronantagonistische (antimineralcorticoide) sowie antiandrogene Wirkung verfügt. Diese beiden Eigenschaften machen Drospirenon in seinem pharmakologischen Profil dem natürlichen Gestagen Progesteron sehr ähnlich, welches aber anders als Drospirenon nicht ausreichend oral bioverfügbar ist. Um die zu verabreichende Dosis zu senken, werden in WO 2006072467 A1 weiter ein 18-Methyl-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton sowie diese enthaltende pharmazeutische Präparate vorgeschlagen, welche über eine höhere gestagene Potenz als Drospirenon verfügen.

25

30

15

Daneben offenbart beispielsweise US-A 3,705,179 Steroide, welche eine antiandrogene Aktivität aufweisen und sich zur Behandlung von Krankheiten eignen, die im Zusammenhang mit Androgenen stehen.

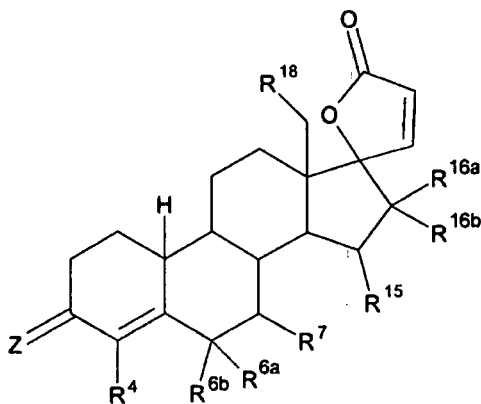
- 5 Weiterhin werden in US-Patent Nr. 2,918,463 17-carboxyalkylierte 17-Hydroxy-19-nor-androsten-3-one offenbart, u.a. 17 α -(2-carboxyvinyl)-17 β -hydroxy-19-nor-androst-4-en-3-on Lacton. Die beschriebenen Verbindungen sollen die Wirkung von Desoxycorticosteron-acetat auf den Gehalt von Natrium und Kalium im Urin blockieren und gleichzeitig in höherer Konzentration eine salzbindende Wirkung haben. Außerdem sollen diese Verbindungen auch gegenüber Bluthochdruck wirksam sein.
- 10

- Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die über eine starke Bindung an den Gestagenrezeptor verfügen. Außerdem sollen die Verbindungen bevorzugt auch eine antimineralcorticoide Wirkung sowie eine im Hinblick auf den Androgenrezeptor neutrale bis leicht androgene Wirkung aufweisen. Ein weiteres wesentliches Ziel der vorliegenden Erfindung besteht auch darin, ein ausgewogenes Wirkungsprofil hinsichtlich der gestagenen Wirkung zur antimineralcorticoiden Wirkung dergestalt zu erreichen, dass das Verhältnis der gestagenen zur antimineralcorticoiden Wirkung geringer ist als bei Drospirenon.
- 15

- 20 Diese Aufgabe wird durch die erfindungsgemäßen 17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivate gemäß Anspruch 1, die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate gemäß Anspruch 17 sowie ein mindestens ein erfindungsgemäßes Derivat enthaltendes Arzneimittel gemäß Anspruch 19 gelöst. Vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben.
- 25

Die Erfindung betrifft demnach ein 17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat mit der folgenden chemischen Formel I:

66



I

worin

Z ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Sauerstoff, zwei Wasserstoffatome, NOR' und NNHSO₂R', worin R' Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl ist,

R⁴ ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und Halogen,

ferner entweder:

- 10 R^{6a}, R^{6b} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl und C₂-C₁₀-Alkynyl, oder gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl bilden und
- R⁷ ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl und C₂-C₁₀-Alkynyl,

oder:

- 15 R^{6a}, R⁷ gemeinsam ein Sauerstoffatom oder Methylen bilden oder unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C⁶ und C⁷ entfallen und
- 20 R^{6b} ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl und C₂-C₁₀-Alkynyl,

ferner entweder:

R¹⁵ Wasserstoff ist und

17

- R^{16a} , R^{16b} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und C_1 - C_{10} -Alkyl, oder gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl bilden
- 5 oder:
- R^{15} , R^{16a} gemeinsam ein Sauerstoffatom bilden oder unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C^{15} und C^{16} entfallen und
- R^{16b} Wasserstoff oder C_1 - C_{10} -Alkyl ist,
- 10 R^{18} Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl ist,
- sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere und Salze,
- mit der Maßgabe, dass 17α -(2-Carboxyvinyl)- 17β -hydroxy-19-nor-androst-4-en-3-on γ -Lacton (17β -Hydroxy-19-nor- 17α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton) ausgenommen ist.
- 15
- Die Nummerierung des C-Gerüsts des erfindungsgemäßen Derivates mit der allgemeinen chemischen Formel I folgt in üblicher Weise der Nummerierung eines Steroidgerüsts, beispielsweise beschrieben in Fresenius, a.a.O. Die Nummerierung der in den Ansprüchen angegebenen Reste entspricht in analoger Weise ihrer Bindungsposition am C-Gerüst des Derivates, soweit dies R^4 , R^6 , R^7 , R^{15} , R^{16} und R^{18} betrifft. So bindet beispielsweise der Rest R^4 an die C^4 -Position des erfindungsgemäßen Derivates.
- 20
- 25 Hinsichtlich der zu Z definierten Gruppen binden die Gruppen NOR' und $NNHSO_2R'$ jeweils mit einer Doppelbindung über N an das C-Gerüst des Derivates gemäß $=NOR'$ bzw. $=NNH-SO_2R'$. OR' in NOR' und $NHSO_2R'$ in $NNHSO_2R'$ können syn- oder antiständig stehen.
- 30 Unter Alkyl in R' , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^{16a} und R^{16b} sowie in R^{19} , R^{20} , R^{21a} , R^{21b} und R^{22} in den weiter unten angegebenen allgemeinen chemischen Formeln sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen zu verstehen, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl. Unter Alkyl in R^{18} ist insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl zu

18

verstehen. Die Alkylgruppen R' , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^{16a} , R^{16b} und R^{18} können ferner perfluoriert oder durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C_1 - C_4 -Alkoxygruppen, C_6 - C_{12} -Arylgruppen (die wiederum durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können) substituiert sein. Insbesondere kann Alkyl daher auch für Hydroxymethylen ($HO-CH_2$), Hydroxyethylen (5 $HO-C_2H_4$), Hydroxypropylen ($HO-C_3H_6$) und Hydroxybutylen ($HO-C_4H_8$) sowie deren Isomere stehen.

Unter Alkenyl in R^{6a} , R^{6b} und R^7 sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylgruppen mit 2-10 Kohlenstoffatomen zu verstehen, wie beispielsweise Vinyl, Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Isobutenyl, Isopentenyl. 10

Unter Alkynyl in R^{6a} , R^{6b} und R^7 sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkynylgruppen mit 2-10 Kohlenstoffatomen zu verstehen, wie beispielsweise Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Isobutinyl, Isopentinyl. 15

Die Alkenyl- und Alkynylgruppen R^{6a} , R^{6b} und R^7 können durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C_1 - C_3 -Alkoxygruppen, C_6 - C_{12} -Arylgruppen (die wiederum durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können) substituiert sein.

20 Unter Cycloalkyl in R^7 sind Cycloalkylgruppen mit 3-6 Kohlenstoffatomen zu verstehen, beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Die Cycloalkylgruppen R^7 können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO_2H , CO_2 -Alkyl, NH_2 , NO_2 , N_3 , CN, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_1 - C_{10} -Acyl, C_1 - C_{10} -Acyloxy-Gruppen substituiert sein.

25 Unter Aryl in R' sind substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen zu verstehen, wie zum Beispiel Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO_2H , CO_2 -Alkyl, NH_2 , NO_2 , N_3 , CN, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_1 - C_{10} -Acyl, C_1 - C_{10} -Acyloxy-Gruppen, substituiert 30 sein können. Soweit ansonsten Aryl als Substituent an Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl erwähnt wird, handelt es sich insbesondere um Arylgruppen mit 6-12 Ringkohlenstoffatomen.

Unter Aralkyl in R' und R^7 sind Aralkylgruppen zu verstehen, die im Ring bis zu 14 Kohlenstoffatome, bevorzugt 6 bis 10 C-Atome, und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis

19

4, Kohlenstoffatome enthalten können. Als Aralkylreste kommen beispielsweise Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl in Betracht. Die Ringe können einfach oder mehrfach durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, NO₂, N₃, CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen substituiert
5 sein.

Soweit Alkoxy (O-Alkyl) als Substituent an Alkyl erwähnt wird, handelt es sich um Alkoxygruppen mit 1-4 Kohlenstoffatomen, und, soweit Alkoxy als Substituent an Alkenyl und Alkynyl erwähnt wird, handelt es sich um Alkoxygruppen mit 1-3 Kohlenstoffatomen. Alkoxy
10 kann insbesondere Methoxy, Ethoxy und Propoxy sein.

Soweit Acyl (CO-Alkyl) als Substituent an Cycloalkyl und Aryl erwähnt wird, handelt es sich um Acylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen, und, soweit Acyl als Substituent an Aralkyl erwähnt wird, handelt es sich um Acylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen. Acyl
15 kann insbesondere Formyl, Acetyl, Propionyl und Butyryl sein.

Soweit Acyloxy (O-CO-Alkyl) als Substituent an Cycloalkyl und Aryl erwähnt wird, handelt es sich um Acyloxygruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen, und, soweit Acyloxy als Substituent an Aralkyl erwähnt wird, handelt es sich um Acyloxygruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen. Acyloxy kann insbesondere Formyloxy, Acetyloxy, Propionyloxy und Butyryloxy
20 sein.

Halogen bedeutet Fluor, Chlor oder Brom.

25 Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist Z ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Sauerstoff, NOR' und NNHSO₂R'.

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung steht Z für Sauerstoff.

30 Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist R⁴ Wasserstoff oder Chlor.

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bilden R^{6a}, R^{6b} gemeinsam 1,2-Ethandiyl bilden oder sind jeweils Wasserstoff.

20

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist R^7 ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, Methyl, Ethyl und Vinyl.

- 5 Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bilden R^{6a} , R^7 gemeinsam Methylen.

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung entfallen R^{6a} und R^7 unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C^6 und C^7 .

10

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist R^{15} Wasserstoff.

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung entfallen R^{15} , R^{16a} unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C^{15} und C^{16} oder bilden R^{15} , R^{16a} gemeinsam ein

15

Sauerstoffatom.

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind R^{16a} Wasserstoff und R^{16b} Methyl.

- 20 Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind R^{16a} und R^{16b} Wasserstoff.

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bilden R^{16a} und R^{16b} gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl.

25

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist R^{18} Wasserstoff oder Methyl.

Bevorzugt sind Verbindungen mit der chemischen Formel I, worin

30

- Z Sauerstoff, eine Gruppe NOR', wobei R' Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, Aryl oder C_7 - C_{12} -Aralkyl ist,
 R^4 Wasserstoff oder Halogen ist,

21

und entweder:

R^{6a} , R^{6b} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkinyl sind oder gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl bilden und
 R^7 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkinyl ist,

5

oder:

R^{6a} , R^7 unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C^6 und C^7 entfallen oder gemeinsam Methylen bilden und

10 R^{6b} ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl und C_2 - C_6 -Alkinyl,

ferner entweder:

R^{15} Wasserstoff ist und

15 R^{16a} , R^{16b} unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl sind oder gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl bilden,

oder:

R^{15} , R^{16a} unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C^{15} und C^{16} entfallen und

20 R^{16b} Wasserstoff oder C_1 - C_6 -Alkyl ist,

R^{18} Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen mit der Formel I, worin

25

Z Sauerstoff oder eine Gruppe NOR' ist, wobei R' Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl ist,

R^4 Wasserstoff, Chlor oder Brom ist,

30 und entweder:

R^{6a} , R^{6b} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl oder C_2 - C_4 -Alkenyl sind oder gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl bilden und

R^7 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, C_3 - C_4 -Cycloalkyl oder C_2 - C_4 -Alkenyl ist,

oder:

R^{6a}, R^7 unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C^6 und C^7 entfallen oder gemeinsam Methylen bilden und

R^{6b} Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl oder C_2 - C_4 -Alkenyl ist,

5

ferner entweder:

R^{15} Wasserstoff ist und

R^{16a}, R^{16b} Wasserstoff sind oder gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl bilden,

10

oder:

R^{15}, R^{16a} unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C^{15} und C^{16} entfallen und

R^{16b} Wasserstoff ist,

R^{18} Wasserstoff oder Methyl ist.

15

Hiermit werden ausdrücklich alle möglichen Stereoisomere sowie Isomerengemische, einschließlich Racemate, der Verbindung mit der allgemeinen chemischen Formel I ausdrücklich mit einbezogen, wobei auch die Stellung des ungesättigten γ -Lactonringes im erfindungsgemäßen Derivat in zwei isomeren Formen vorkommen kann. Jeder der genannten Substituenten am Steroid-Grundgerüst kann sowohl in einer α - als auch in einer β -Stellung vorliegen. Außerdem können auch die Substituenten am Steroid-Grundgerüst, die eine Doppelbindung enthalten und in denen die Doppelbindung an jedem Kohlenstoffatom mindestens einen Substituenten, der nicht Wasserstoff ist, trägt, sowohl E- als auch Z-konfiguriert vorliegen. An zwei benachbarte Kohlenstoffatome des Gerüsts gebundene Gruppen, beispielsweise ein Sauerstoffatom, Methylen oder 1,2-Ethandiyl werden entweder in α,α -Stellung oder in β,β -Stellung gebunden.

20

25

Ausdrücklich mit einbezogen sind auch alle Kristallmodifikationen der Verbindung mit der allgemeinen chemischen Formel I.

30

Ausdrücklich mit einbezogen sind auch erfindungsgemäße Derivate in Form von Solvaten, insbesondere von Hydraten, wobei die erfindungsgemäßen Verbindungen demgemäß polare Lösungsmittel, insbesondere von Wasser, als Strukturelement des Kristallgitters der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten. Das polare Lösungsmittel, insbesondere

23

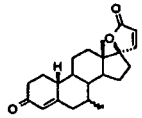
Wasser, kann in einem stöchiometrischen oder auch unstöchiometrischen Verhältnis vorliegen. Bei stöchiometrischen Solvaten, Hydraten spricht man auch von Hemi-, (Semi-), Mono-, Sesqui-, Di-, Tri-, Tetra-, Penta-, usw. Solvaten oder Hydraten.

- 5 Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet, wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze, sowie die Salze von N-Methyl-glukamin, D-Methyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxymethyl-aminomethan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol. Ist eine
- 10 basische Funktion enthalten, sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet, wie von Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Citronensäure, Weinsäure u.a.

- Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. Derivate eine gute
- 15 gestagene Wirkung aufweisen. Außerdem interagieren einige interessante erfindungsgemäße Verbindungen mit dem Mineralcorticoidrezeptor und sind in der Lage, eine antagonistische Wirkung zu vermitteln. Ferner weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen im Hinblick auf den Androgenrezeptor eine neutrale bis leicht androgene Wirkung auf. Eine weitere Eigenschaft der überwiegenden Anzahl der Verbindungen besteht darin, dass die
- 20 Bindungen dieser Verbindungen an den Progesteronrezeptor und an den Mineralcorticoidrezeptor relativ zueinander ausgewogen sind, und zwar dergestalt, dass bei ihnen das Verhältnis der Bindungsfähigkeit zum Progesteronrezeptor zur Bindungsfähigkeit zum Mineralcorticoidrezeptor geringer ist als bei Drospirenon. Somit ist die antimineralcorticoide Wirkung dieser Verbindungen bei gegebener gestagener Wirkung geringer als bei
- 25 Drospirenon. Wird die Dosierung einer gegebenen erfindungsgemäßen Verbindung aufgrund von deren gestagener Wirkung festgelegt, so ist die antimineralcorticoide Wirkung dieser Verbindung bei dieser Dosierung somit geringer als bei Drospirenon.

Die nachstehend genannten Verbindungen sind erfindungsgemäß besonders bevorzugt:

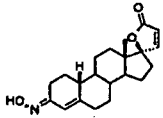
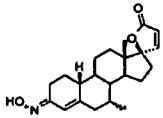
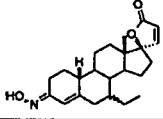
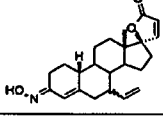
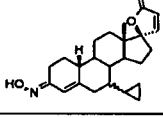
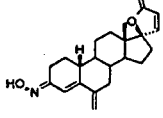
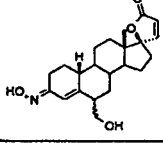
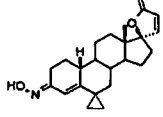
30

	17β-Hydroxy-7α-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 2A)
---	---

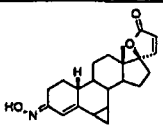
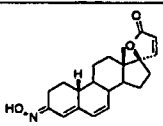
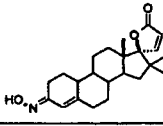
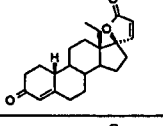
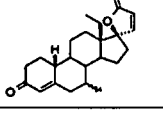
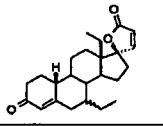
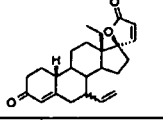
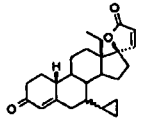
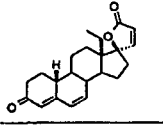
24

	17 β -Hydroxy-7 β -methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (Beispiel 2B)
	17 β -Hydroxy-7 α -ethyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (Beispiel 3A)
	17 β -Hydroxy-7 β -ethyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (Beispiel 3B)
	17 β -Hydroxy-7 α -vinyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (Beispiel 4A)
	17 β -Hydroxy-7 β -vinyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (Beispiel 4B)
	17 β -Hydroxy-7 α -cyclopropyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (Beispiel 12A)
	17 β -Hydroxy-7 β -cyclopropyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (Beispiel 12B)
	17 β -Hydroxy-6-methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
	17 β -Hydroxy-6 α -hydroxymethylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton 17 β -Hydroxy-6 β -hydroxymethylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (Beispiel 17)
	6,6-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (Beispiel 18)
	17 β -Hydroxy-6 α ,7 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (Beispiel 20B) 17 β -Hydroxy-6 β ,7 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (Beispiel 20A)
	17 β -Hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (Beispiel 1)
	16,16-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (Beispiel 5)

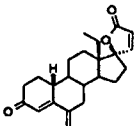
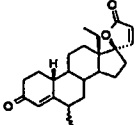
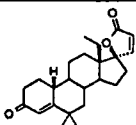
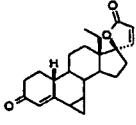
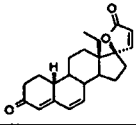
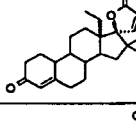
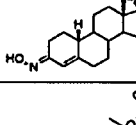
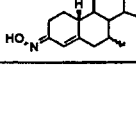
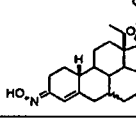
25

	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-ethyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-ethyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-vinyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-vinyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-cyclopropyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-cyclopropyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6α-hydroxymethylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6β-hydroxymethylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-Ethandiyl)-17β-hydroxy-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton

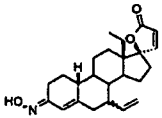
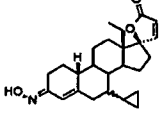
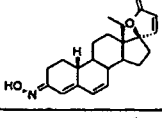
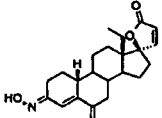
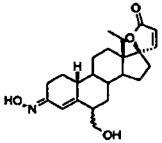
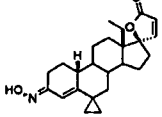
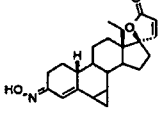
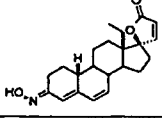
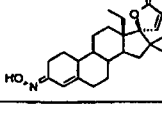
26

	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6α,7α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6β,7β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-16,16-(1,2-Ethandiyl)-17β-hydroxy-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 6)
	17β-Hydroxy-7α,18-dimethyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 8A)
	17β-Hydroxy-7β,18-dimethyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 8B)
	17β-Hydroxy-7α-ethyl-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 9A)
	17β-Hydroxy-7β-ethyl-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 9B)
	17β-Hydroxy-7α-vinyl-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 10A)
	17β-Hydroxy-7β-vinyl-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 10B)
	17β-Hydroxy-7α-cyclopropyl-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 11A)
	17β-Hydroxy-7β-cyclopropyl-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 11B)
	17β-Hydroxy-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton

27

	17β-Hydroxy-18-methyl-6-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-6α-hydroxymethylen-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-6β-hydroxymethylen-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 15)
	6,6-(1,2-Ethandiyl)-17β-hydroxy-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 16)
	17β-Hydroxy-18-methyl-6α,7α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 19B)
	17β-Hydroxy-18-methyl-6β,7β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 19A)
	17β-Hydroxy-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 7)
	16,16-(1,2-Ethandiyl)-17β-hydroxy-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α,18-dimethyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β,18-dimethyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-ethyl-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-ethyl-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton

28

	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-vinyl-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-vinyl-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-cyclopropyl-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-cyclopropyl-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-18-methyl-6-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6α-hydroxymethylen-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6β-hydroxymethylen-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-Ethandiyl)-17β-hydroxy-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-18-methyl-6α,7α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-18-methyl-6β,7β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-16,16-(1,2-Ethandiyl)-17β-hydroxy-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	4-Chlor-17β-hydroxy-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 13)

29

4-Chlor-17 β -hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (Beispiel 14)
--

Aufgrund ihrer gestagenen Wirksamkeit können die neuen Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel I allein oder in Kombination mit Estrogen in Arzneimitteln zur Kontrazeption verwendet werden.

5

Die erfindungsgemäßen Derivate eignen sich daher insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen Kontrazeption und zur Behandlung von prä-, peri- und postmenopausalen Beschwerden, einschließlich der Verwendung in Präparaten für die Hormon-Substitutionstherapie (HRT).

10

Wegen ihres günstigen Wirkungsprofils sind die erfindungsgemäßen Derivate außerdem besonders gut geeignet zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressiver Verstimmungen, Wasserretention und Mastodynie.

15

Besonders bevorzugt ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels mit gestagener, bevorzugt auch antimineralcorticoider und neutraler bis leicht androgener Wirkung.

20

Eine Behandlung mit den erfindungsgemäßen Derivaten findet bevorzugt am Menschen statt, kann aber auch an verwandten Säugetierspezies, wie beispielsweise an Hund und Katze, durchgeführt werden.

25

Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate als Arzneimittel werden diese mit mindestens einem geeigneten pharmazeutisch unbedenklichen Zusatzstoff, beispielsweise Trägerstoff, kombiniert. Der Zusatzstoff ist beispielsweise für die parenterale, vorzugsweise orale, Applikation geeignet. Es handelt sich dabei um pharmazeutisch geeignete organische oder anorganische inerte Zusatzmaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. Die Arzneimittel können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln, oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Für die parenterale Applikation sind

30

insbesondere ölige Lösungen, wie zum Beispiel Lösungen in Sesamöl, Rizinusöl und Baumwollsaamenöl, geeignet. Zur Erhöhung der Löslichkeit können Lösungsvermittler, wie zum Beispiel Benzylbenzoat oder Benzylalkohol, zugesetzt werden. Es ist auch möglich, die erfindungsgemäßen Derivate in ein transdermales System einzuarbeiten und sie damit
5 transdermal zu applizieren. Für die orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage.

Als Applikationswege kommen weiterhin beispielsweise eine intravaginale oder intrauterine Gabe in Frage. Diese kann durch physiologisch verträgliche Lösungen, wie z.B. einer
10 wässrigen oder öligen Lösung mit oder ohne geeigneten Löslichkeitsvermittler, Dispersionsmittel oder Emulgatoren erfolgen. Als geeignete Öle kommen beispielsweise Erdnussöl, Baumwollsaamenöl, Rizinusöl oder Sesamöl in Frage. Die Auswahl ist damit keineswegs darauf beschränkt.

Für die intravaginale oder intrauterine Gabe können spezielle Systeme wie ein intravaginales System (z.B. Vaginalring, VRS) oder ein intrauterines System (IUS) verwendet werden, die eine aktive Substanz der vorliegenden Erfindung aus einem Reservoir auch über
15 eine längere Zeit (z. B. 1, 2, 3, 4 oder 5 Jahre) freisetzen.

Als Beispiel für ein intrauterines System sei stellvertretenderweise MIRENA[®] angeführt.

Hierbei handelt es sich um ein T-förmiges, Levonorgestrel freisetzendes intrauterines System der BAYER SCHERING PHARMA AG.
20

Weiterhin kann eine Applikation über ein implantiertes Depotsystem aus einem inerten Trägermaterial wie z.B. einem biologisch abbaubaren Polymer oder einem synthetischen Silikon-Polymer erfolgen. Diese Depotsysteme setzen den Wirkstoff kontrolliert über einen längeren Zeitraum frei (z.B. 3 Monate bis 3 Jahre) und werden subkutan implantiert.
25

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Derivate in Kontrazeptionspräparaten soll 0,01 bis 10 mg pro Tag betragen. Die Tagesdosis bei der Behandlung prämenstrueller Beschwerden liegt bei etwa 0,1 bis 20 mg. Die erfindungsgemäßen gestagenen Derivate werden in Kontrazeptionspräparaten sowie in den Arzneimitteln zur Behandlung prämenstrueller
30 Beschwerden vorzugsweise oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabreicht. Die vorstehend genannten Dosierungen beziehen sich auf orale Verabreichungsformen.

Bei Verwendung einer Depotformulierung wird die entsprechende, zu den vorstehend genannten oralen Dosierungen äquivalente Dosierung kontinuierlich pro Tag aus den längerfristig eingesetzten oben beschriebenen Depotssystemen freigesetzt.

- 5 Aus einer Depotformulierung, zum Beispiel aus einem IUS, wird täglich eine Menge von 0,005 bis 10 mg einer Verbindung der allgemeinen Formel 1 freigesetzt.

Die gestagenen und estrogenen Wirkstoffkomponenten werden in Kontrazeptionspräparaten vorzugsweise zusammen oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabreicht.

10

Als Estrogene können synthetische Estrogene, vorzugsweise Ethinylestradiol, aber auch Mestranol, sowie natürliche Estrogene, einschließlich Phytoestrogene, in Betracht.

15

Das Estrogen wird in einer täglichen Menge verabreicht, die der pharmakologischen Wirkung von 0,01 bis 0,04 mg Ethinylestradiol entspricht. Diese Menge bezieht sich auf eine orale Verabreichungsform. Wird ein anderer Verabreichungsweg gewählt, ist eine entsprechende, zur vorstehend genannten oralen Dosierung äquivalente Dosierungsmenge zu verwenden.

20

Als Estrogene in den Arzneimitteln zur Behandlung von prä-, peri- und postmenopausalen Beschwerden sowie für die Hormon-Substitutionstherapie kommen in erster Linie natürliche Estrogene zur Anwendung, vor allem das Estradiol, aber auch die Ester von Estradiol, beispielsweise Estradiolvalerat, oder auch konjugierte Estrogene (CEEs = Conjugated Equine Estrogens).

25

Die gestagene, antimineralcorticoide und androgene bzw. antiandrogene Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde mit den folgenden Methoden untersucht:

- 30 1. Progesteronrezeptor-Bindungstest:

Unter Verwendung von Cytosol aus Progesteronrezeptor-exprimierenden Insektenzellen (Hi5) wurde die kompetitive Bindefähigkeit an den Progesteronrezeptor ermittelt über die Fähigkeit, ³H-Progesteron als Bezugssubstanz vom Rezeptor zu verdrängen. Verfügt eine

32

Verbindung über eine Progesteron entsprechende Affinität, entspricht das dem Kompetitionsfaktor (KF) von 1. KF-Werte größer als 1 zeichnen sich durch eine geringere, KF-Werte kleiner als 1 durch eine höhere Affinität zum Progesteronrezeptor aus.

5 2. Mineralocorticoidrezeptor-Bindungstest:

Der Test erfolgte analog zu 1., mit folgenden Modifikationen: Zum Einsatz kam Cytosol aus Mineralocorticoidrezeptor-exprimierenden Insektenzellen (Hi5), die Bezugssubstanz war ^3H -Aldosteron.

10

3. Androgenrezeptor-Bindungstest:

Der Test erfolgte analog zu 1., mit folgenden Modifikationen: Zum Einsatz kam Cytosol aus Androgenrezeptor-exprimierenden Insektenzellen (Hi5), die Bezugssubstanz war ^3H -Testosteron.

15

Die Ergebnisse der Bindungstests sowie das Verhältnis der Kompetitionsfaktoren KF(PR) und KR(MR) sind in Tabelle 1 wiedergegeben, wobei zum Vergleich Rezeptorbindungswerte auch von Drospirenon als Bezugssubstanz A angegeben sind.

20

4. Bestimmung der gestagenen Wirkung mithilfe von Transaktivierungstests:

Zur Kultivierung der für den Assay verwendeten Zellen wurde als Kultivierungsmedium DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium: 4500 mg/ml Glukose; PAA, #E15-009) mit 10% FCS (Biochrom, S0115, Charge #615B), 4 mM L-Glutamin, 1 % Penicillin/Streptomycin, 1 mg/ml G418 und 0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Puromycin verwendet.

25

Reporter-Zelllinien (CHO K1 Zellen stabil transfiziert mit einem Fusionsprotein aus der PR-Ligandenbindungsdomäne und einer Gal4-Transaktivierungsdomäne sowie einem Reporterkonstrukt, das die Luciferase unter der Kontrolle eines Gal4-responsiven Promotors enthielt) wurden in einer Dichte von 4×10^4 Zellen pro Vertiefung in weißen, undurchsichtigen Gewebekulturplatten mit jeweils 96 Vertiefungen angezüchtet (PerkinElmer, #P12-106-017) und in Kultivierungsmedium mit 3 % DCC-FCS (Aktivkohle behandeltes Serum, zur Entfernung im Serum enthaltener störender Komponenten) gehalten. Die zu

30

33

untersuchenden Verbindungen wurden acht Stunden später zugegeben, und die Zellen wurden mit den Verbindungen 16 Stunden lang inkubiert. Die Versuche wurden dreifach ausgeführt. Am Ende der Inkubation wurde das Effektor enthaltende Medium entfernt und durch Lysis-Puffer ersetzt. Nachdem Luciferase-Assay-Substrat (Promega, #E1501) zugegeben worden war, wurden die Platten mit den 96 Vertiefungen dann in ein Mikroplatten-Luminometer (Pherastar, BMG labtech) eingeführt, und die Lumineszenz wurde gemessen. Die IC_{50} -Werte wurden unter Verwendung einer Software zur Berechnung von Dosis-Wirkungsbeziehungen ausgewertet. In Tabelle 2 sind Versuchsergebnisse und zum Vergleich entsprechende Ergebnisse von Drospirenon als Bezugssubstanz A wiedergegeben.

5. Bestimmung der antimineralocorticoiden Wirkung mithilfe von Transaktivierungstests:

Die Bestimmung der antimineralocorticoiden Aktivität der Testsubstanzen erfolgte analog zu den oben beschriebenen Transaktivierungstests.

Folgende Modifikationen wurden vorgenommen: Hier kamen Reporterzelllinien zum Einsatz (MDCK Zellen), die den humanen Mineralocorticoidrezeptor exprimieren, sowie transient ein Reporterkonstrukt enthalten, das Luciferase unter der Kontrolle eines steroidhormon-responsiven Promoters enthält.

Zur Kultivierung der für den Assay verwendeten Zellen wurde als Kultivierungsmedium DMEM EARLE'S MEM (PAA, Cat.: E15-025) versehen mit 100U Penicillin / 0,1mg/ml Streptomycin (PAA, Cat: P11-010), 4mM L-Glutamin (PAA, Cat: M11-004) sowie foetalem Kälberserum (BIO WITTHAKER, Cat: DE14-801F) verwendet.

Zur Bestimmung der antimineralocorticoiden Wirksamkeit wurde den Zellen 1 nM Aldosteron (SIGMA A-6628, Lot 22H4033) zugesetzt, um eine fastmaximale Stimulation des Reportergens zu erreichen. Eine Inhibition des Effektes zeigte eine mineralocorticoid-antagonistische Wirkung der Substanzen an (Tabelle 2; zum Vergleich entsprechende Werte für Drospirenon (A)).

6. Bestimmung der androgenen / antiandrogenen Wirkung mithilfe von Transaktivierungstests:

34

Die Bestimmung der androgenen / antiandrogenen Wirkung der Testsubstanzen erfolgte analog zu den oben beschriebenen Transaktivierungstests.

- 5 Folgende Modifikationen wurden vorgenommen: Hier kamen Reporterzelllinien zum Einsatz (PC3 Zellen), die den Androgenrezeptor exprimieren, sowie ein Reporterkonstrukt, das Luciferase unter der Kontrolle eines steroidhormon-responsiven Promoters enthält.

- 10 Zur Kultivierung der für den Assay verwendeten Zellen wurde als Kultivierungsmedium RPMI Medium ohne Phenolrot (PAA, #E15-49), versehen mit 100U Penicillin / 0,1mg/ml Streptomycin (PAA, Cat: P11-010), 4 mM L-Glutamin (PAA, Cat: M11-004) sowie foetalem Kälberserum (BIO Waltham, Cat: DE14-801F), verwendet.

- 15 Zur Bestimmung der antiandrogenen Wirksamkeit wurde den Zellen 0,05 nM R1881 zugesetzt, um eine fastmaximale Stimulation des Reportergens zu erreichen. Eine Inhibition des Effektes zeigte eine androgen-antagonistische Wirkung der Substanzen an (Tabelle 2; zum Vergleich entsprechende Werte für Drospirenon (A)).

- 20 Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen hier nicht beschrieben ist, sind diese dem Fachmann bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar. Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden, wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung, in die einzelnen Verbindungen aufgetrennt werden. Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung mit der allgemeinen chemischen Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuss einer Base oder Säure, die sich gegebenenfalls in Lösung befindet, versetzt, gegebenenfalls den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

- 30 Die Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel I werden, ausgehend von Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel 1a (Schema 2) oder 1b (Schema 3), nach den in Schema 1 angegebenen Verfahren dargestellt, worin R⁴, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R¹⁵, R¹⁸ und Z die vorgenannten Bedeutungen haben, mit der Maßgabe, dass R⁶, R⁷ in der Verbindung mit der allgemeinen chemischen Formel 8b gemeinsam Sauerstoff oder Methylgruppen bilden, und worin

35

- R^{16a}, R^{16b} in den Verbindungen mit den allgemeinen chemischen Formeln **32a** und **40a** gemeinsam Methylen bilden,
in den Verbindungen mit den allgemeinen chemischen Formeln **32b** und **40b** gemeinsam 1,2-Ethandiyl bilden und
in den Verbindungen mit den allgemeinen chemischen Formeln **32c** und **40c** unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl sind,
ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{19} oder eine C_2 - C_{10} -Alkyl- α, ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, ist, wobei
 R^{19} für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest steht,
ein C_1 - C_{20} -Alkylrest ist,
eine $NR^{21a}R^{21b}$ -Gruppe oder eine Alkoxygruppe OR^{22} ist,
 R^{21a}, R^{21b} unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl sind oder gemeinsam eine C_4 - C_{10} - α, ω -Alkylengruppe bilden, die geradkettig oder verzweigt sein kann, und
ein C_1 - C_{20} -Alkylrest ist.

Für den Fachmann ist es selbstverständlich, dass bei den Beschreibungen der synthetischen Transformationen immer vorausgesetzt wird, dass gegebenenfalls am Steroidgerüst vorhandene sonstige funktionelle Gruppen in geeigneter Form geschützt sind.

Die Einführung einer 6,7-Doppelbindung unter Bildung von Verbindungen mit den allgemeinen chemischen Formeln **5**, **8a**, **10** oder **12** erfolgt über Bromierung der jeweiligen 3,5-Dienolether **4**, **7**, **9** oder **11** sowie anschließende Bromwasserstoffabspaltung (siehe zum Beispiel J. Fried, J.A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, von Nostrand Reinhold Company 1972, S. 265-374).

Die Dienoletherbromierung der Verbindungen **4**, **7**, **9** oder **11** kann beispielsweise analog zur Vorschrift aus *Steroids* 1, 233 (1963) erfolgen. Die Bromwasserstoffabspaltung unter Bildung der Verbindungen mit den allgemeinen chemischen Formeln **5**, **8a**, **10** oder **12** gelingt durch Erhitzen der 6-Bromverbindung mit basischen Reagenzien, wie beispielsweise LiBr oder Li_2CO_3 , in aprotischen Lösungsmitteln, wie Dimethylformamid, bei Temperaturen von 50-120°C oder aber indem die 6-Bromverbindungen in einem Lösungsmittel, wie Collidin oder Lutidin, erhitzt werden.

36

Die Einführung eines Substituenten R^4 kann zum Beispiel, ausgehend von einer Verbindung mit einer der allgemeinen chemischen Formeln **3**, **5**, **6**, **8a**, **8b** oder **10** durch Epoxidierung der 4,5-Doppelbindung mit Wasserstoffperoxid unter alkalischen Bedingungen und Umsetzung der entstandenen Epoxide in einem geeigneten Lösungsmittel mit Säuren mit der allgemeinen chemischen Formel $H-R^4$ erfolgen, wobei R^4 ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom, sein kann. Verbindungen, in denen R^4 die Bedeutung von Brom besitzt, lassen sich beispielsweise mit 2,2-Difluor-2-(fluorsulfonyl)essigsäuremethylester in Dimethylformamid in Gegenwart von Kupfer(I)iodid zu Verbindungen umsetzen, in denen R^4 die Bedeutung Fluor besitzt. Alternativ kann Halogen, ausgehend von einer Verbindung mit einer der allgemeinen chemischen Formeln **3**, **5**, **6**, **8a**, **8b** oder **10**, durch Umsetzung mit Sulfurylchlorid oder Sulfurylbromid in Gegenwart einer geeigneten Base, wie beispielsweise Pyridin, mit R^4 in der Bedeutung Chlor oder Brom direkt eingeführt werden.

Verbindung **5** oder **12** wird durch Methenylierung der 6,7-Doppelbindung nach bekannten Verfahren, beispielsweise mit Dimethylsulfoxoniummethyld (siehe zum Beispiel DE-A 11 83 500, DE-A 29 22 500, EP-A 0 019 690, US-A 4,291,029; *J. Am. Chem. Soc.* 84, 867 (1962)) in eine Verbindung **8b** oder **13** (R^6 , R^7 bilden gemeinsam eine Methylengruppe) umgewandelt, wobei ein Gemisch der α - und β -Isomeren erhalten wird, das beispielsweise durch Chromatographie in die einzelnen Isomeren getrennt werden kann.

Verbindungen vom Typ **8b** oder **13** können, wie in den Beispielen beschrieben oder analog zu diesen Vorschriften, unter Verwendung analoger zu den dort beschriebenen Reagenzien erhalten werden.

Die Synthese der spirocyclischen Verbindung **10** (R^{6a} , R^{6b} bilden gemeinsam 1,2-Ethandiy) geht von den Verbindungen **3** oder **6** aus, welche zunächst in ein 3-Amino-3,5-dien-Derivat **7** ($X = NR^{21a}R^{21b}$) überführt werden. Durch Umsetzung mit Formalin in alkoholischer Lösung wird das 6-Hydroxymethylen-Derivat **8a** ($R^6 = \text{Hydroxymethylen}$) erhalten. Nach Überführung der Hydroxygruppe in eine Fluchtgruppe, wie etwa ein Mesylat, Tosylat oder auch Benzoat, lässt sich Verbindung **10** durch Umsetzung mit Trimethylsulfoxoniumiodid unter Verwendung von Basen, wie etwa Alkalihydroxiden, Alkalialkoholaten, in geeigneten Lösemitteln, wie etwa Dimethylsulfoxid, darstellen.

37

Zur Einführung einer 6-Methylengruppe kann Verbindung **8a** (R^6 = Hydroxymethylen) mit zum Beispiel Salzsäure in Dioxan/Wasser dehydratisiert werden. Auch nach Überführung der Hydroxygruppe in eine Fluchtgruppe, wie etwa ein Mesylat, Tosylat oder auch Benzo-
5 at, lässt sich Verbindung **10** (R^{6a} , R^{6b} gemeinsam Methylen) erzeugen (siehe DE-A 34 02 329, EP-A 0 150 157, US-A 4,584,288; *J. Med. Chem.* 34, 2464 (1991)).

Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von 6-Methylenverbindungen **10** besteht in der direkten Umsetzung der 4(5) ungesättigten 3-Ketone, wie beispielsweise von Verbindung
10 **8a** (R^6 = Wasserstoff) mit Acetalen des Formaldehyds in Gegenwart von Natriumacetat mit zum Beispiel Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentachlorid in geeigneten Lösungsmitteln, wie Chloroform, (siehe zum Beispiel K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent und R. Wiechert, *Synthesis* 34 (1982)).

15 Die 6-Methylenverbindungen können zur Darstellung von Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel **10**, in denen R^{6a} gleich Methyl ist und R^{6b} und R^7 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden, genutzt werden.

Hierzu kann man beispielsweise ein in *Tetrahedron* 21, 1619 (1965) beschriebenes Ver-
20 fahren anwenden, bei dem eine Isomerisierung der Doppelbindung durch Erwärmen der 6-Methylenverbindungen in Ethanol mit 5% Palladium/Kohle-Katalysator, der entweder mit Wasserstoff oder durch Erwärmen mit einer geringen Menge Cyclohexen vorbehandelt wurde, erzielt werden. Die Isomerisierung kann auch mit einem nicht vorbehandelten Katalysator erfolgen, wenn zur Reaktionsmischung eine geringe Menge Cyclohexen zuge-
25 setzt wird. Das Auftreten geringer Anteile hydrierter Produkte kann durch Zugabe eines Überschusses an Natriumacetat verhindert werden.

Alternativ kann die Verbindung **9** ($X = OR^{22}$) als Vorstufe verwendet werden. Die direkte Darstellung von 6-Methyl-4,6-dien-3-on-Derivaten ist beschrieben (siehe K. Annen, H.
30 Hofmeister, H. Laurent und R. Wiechert, *Lieb. Ann.* 712 (1983)).

Verbindungen **10**, in denen R^{6b} eine α -Methylfunktion darstellt, können unter geeigneten Bedingungen aus den 6-Methylenverbindungen (**10**: R^{6a} , R^{6b} bilden gemeinsam Methylen) durch Hydrierung dargestellt werden. Die besten Ergebnisse (selektive Hydrierung der

38

exo-Methylenfunktion) werden durch Transfer-Hydrierung erreicht (*J. Chem. Soc.* 3578 (1954)). Werden die 6-Methylenderivate **10** in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethanol, in Gegenwart eines Hydriddonators, wie beispielsweise Cyclohexen, erhitzt, so werden 6 α -Methylderivate in sehr guten Ausbeuten erhalten. Geringe Anteile
5 an 6 β -Methylverbindung können sauer isomerisiert werden (*Tetrahedron* 1619 (1965)).

Auch die gezielte Darstellung von 6 β -Methylverbindungen ist möglich. Hierfür werden die 4-En-3-one, wie etwa die Verbindung **8a**, zum Beispiel mit Ethylenglykol, Trimethylorthoformiat in Dichlormethan in Gegenwart katalytischer Mengen einer Säure, zum Beispiel p-
10 Toluolsulfonsäure, zu den entsprechenden 3-Ketalen umgesetzt. Während dieser Ketalisierung isomerisiert die Doppelbindung in die Position C⁵. Eine selektive Epoxidierung dieser 5-Doppelbindung gelingt beispielsweise durch Verwendung organischer Persäuren, zum Beispiel von m-Chlorperbenzoesäure, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan. Alternativ hierzu kann die Epoxidierung auch mit Wasserstoffperoxid in Ge-
15 genwart beispielsweise von Hexachloracetone oder 3-Nitrotrifluoracetophenon erfolgen. Die gebildeten 5,6 α -Epoxide können dann unter Verwendung entsprechender Alkylmagnesiumhalogenide oder Alkyl-Lithiumverbindungen axial geöffnet werden. Auf diese Weise werden 5 α -Hydroxy-6 β -Alkylverbindungen erhalten. Die Spaltung der 3-Ketoschutzgruppe kann unter Erhalt der 5 α -Hydroxyfunktion durch Behandeln unter milden sauren Bedingungen (Essigsäure oder 4n Salzsäure bei 0°C) erfolgen. Basische Eliminierung der 5 α -
20 Hydroxyfunktion mit zum Beispiel verdünnter wässriger Natronlauge ergibt die 3-Keto-4-en-Verbindungen mit einer β -ständigen 6-Alkylgruppe. Alternativ hierzu ergibt die Ketal-spaltung unter drastischeren Bedingungen (mit wässriger Salzsäure oder einer anderen starken Säure) die entsprechenden 6 α -Alkylverbindungen.

25 Die Einführung einer 7-Alkyl-, 7-Alkenyl- oder 7-Alkynylgruppe zur Bildung von Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel **6** erfolgt durch 1,6-Addition einer entsprechenden metallorganischen Verbindung an die Vorstufe mit der allgemeinen chemischen Formel **5** unter der Einwirkung von Kupfersalzen. Bevorzugt sind zweiwertige Metalle, wie
30 Magnesium und Zink; als Gegenionen sind Chlor, Brom und Iod bevorzugt. Als Kupfersalze eignen sich ein- oder zweiwertige Kupferverbindungen, wie beispielsweise Kupferchlorid, Kupferbromid oder Kupferacetat. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dichlormethan.

39

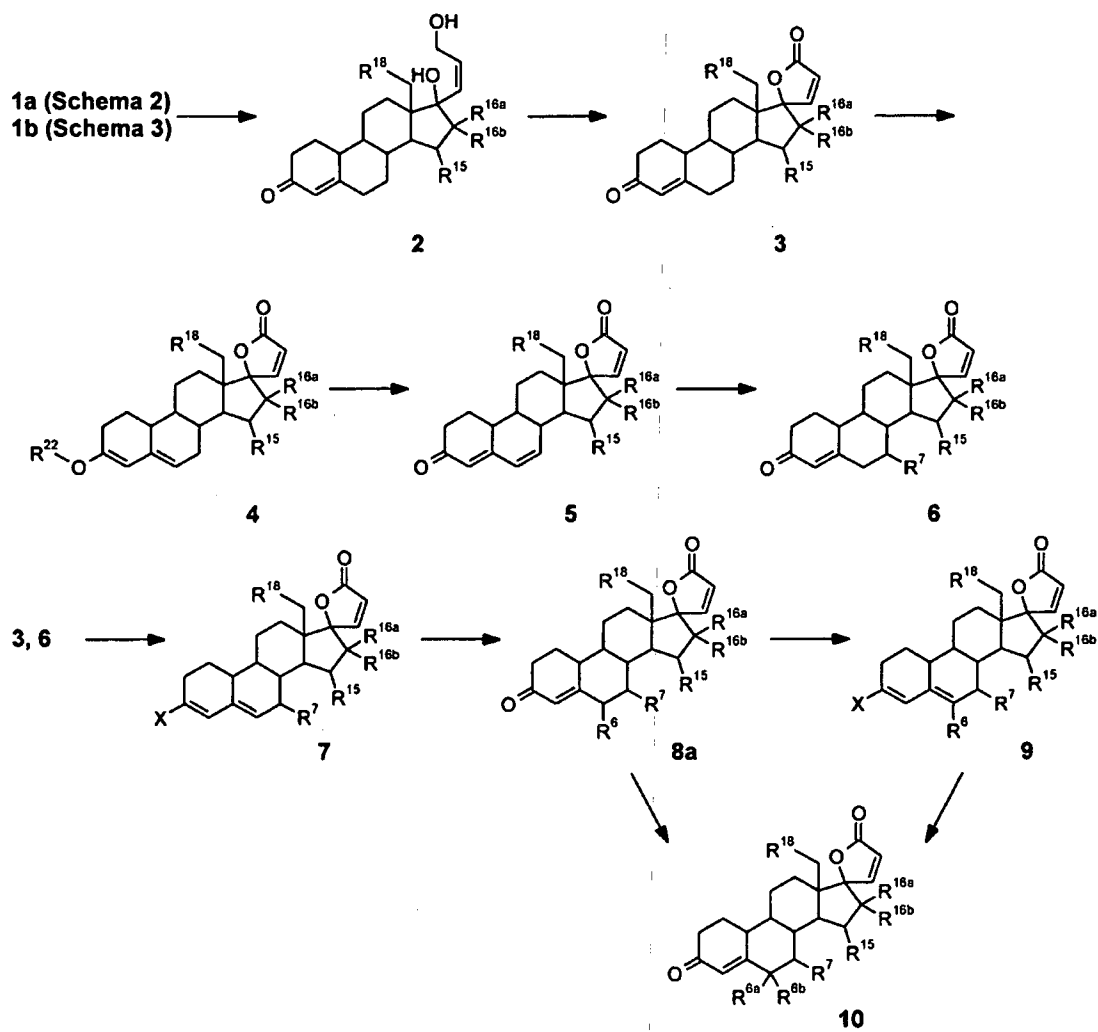
Die erhaltenen Verbindungen **3**, **5**, **6**, **8a**, **8b**, **10**, **11** oder **12**, in denen Z für ein Sauerstoffatom steht, können durch Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid, Alkyloxyaminhydrochloriden oder Sulfonylhydrazinen in Gegenwart eines tertiären Amins bei Temperaturen von -20°C bis $+40^{\circ}\text{C}$ in ihre entsprechenden E/Z-konfigurierten Oxime oder Sulfonylhydrazone überführt werden (allgemeine chemische Formel I mit Z in der Bedeutung von NOR^1 , NNHSO_2R^1). Geeignete tertiäre Basen sind beispielsweise Trimethylamin, Triethylamin, Pyridin, N,N-Dimethylaminopyridin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) und 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en (DBU), wobei Pyridin bevorzugt ist. Ein analoges Verfahren ist beispielsweise in WO-A 98/24801 für die Herstellung entsprechender 3-Oximino-Derivate des Drospirenons beschrieben.

Zur Herstellung eines Endprodukts mit der allgemeinen chemischen Formel I mit Z in der Bedeutung von zwei Wasserstoffatomen kann die 3-Oxogruppe beispielsweise nach der in DE-A 28 05 490 angegebenen Vorschrift durch reduktive Spaltung eines Thioketals der 3-Ketoverbindung auf einer geeigneten Vorstufe, wie beispielsweise von Verbindungen mit einer der allgemeinen chemischen Formeln **3**, **5**, **6**, **8a**, **8b**, **10**, **11** oder **12**, entfernt werden.

Die Bildung von Spirolactonen zu Verbindungen mit einer der allgemeinen chemischen Formeln **3** oder **8b** erfolgt, ausgehend von den entsprechenden 17-Hydroxypropenylverbindungen **2** oder **13**, durch Oxidation. Als Oxidationsverfahren seien beispielsweise die Oxidation nach Jones, die Oxidation mit Kaliumpermanganat beispielsweise in einem wässrigen System aus tert.-Butanol und Natriumdihydrogenphosphat, die Oxidation mit Natriumchlorit in wässrigem tert.-Butanol, gegebenenfalls in Gegenwart eines Chlorfängers, wie zum Beispiel in Gegenwart von 2-Methyl-2-buten, oder durch Oxidation mit Braunstein genannt.

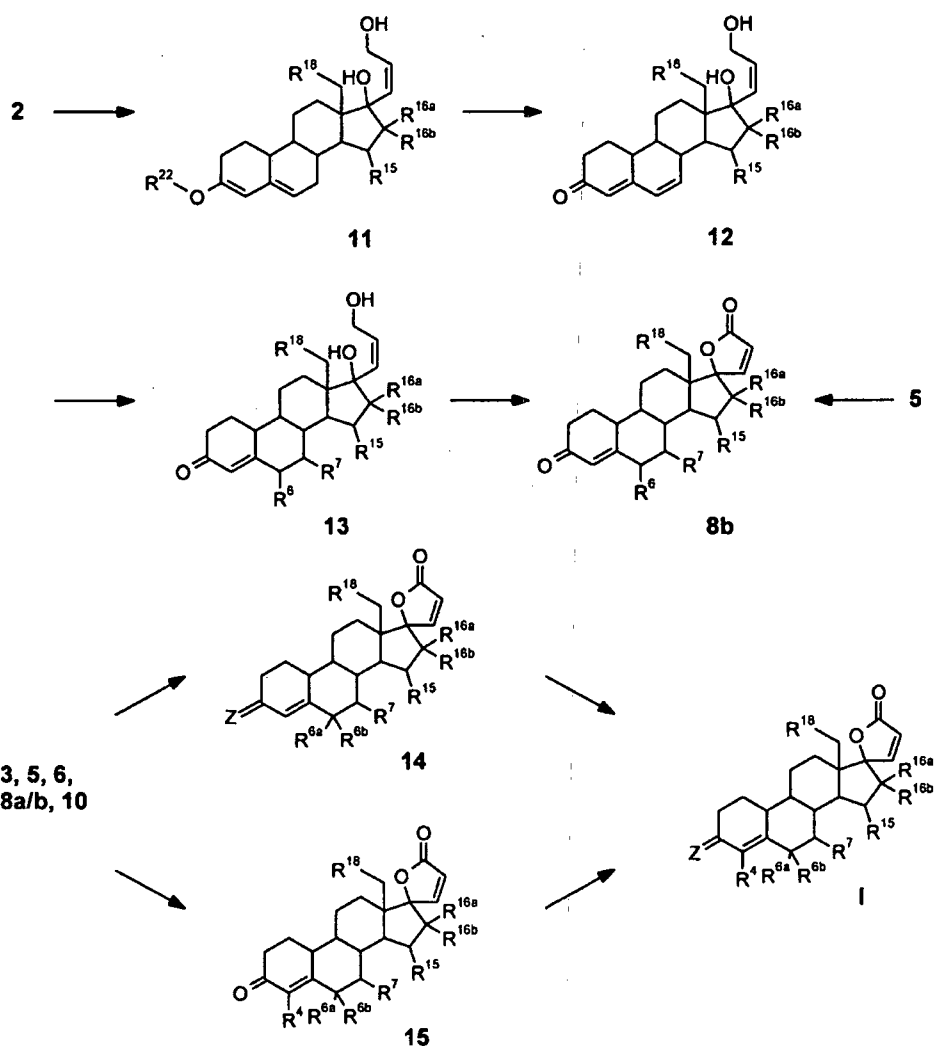
40

Schema 1



41

Schema 1 (Fortsetzung)



5

Die Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel 1a werden nach den in Schema 2 angegebenen Verfahren dargestellt, worin

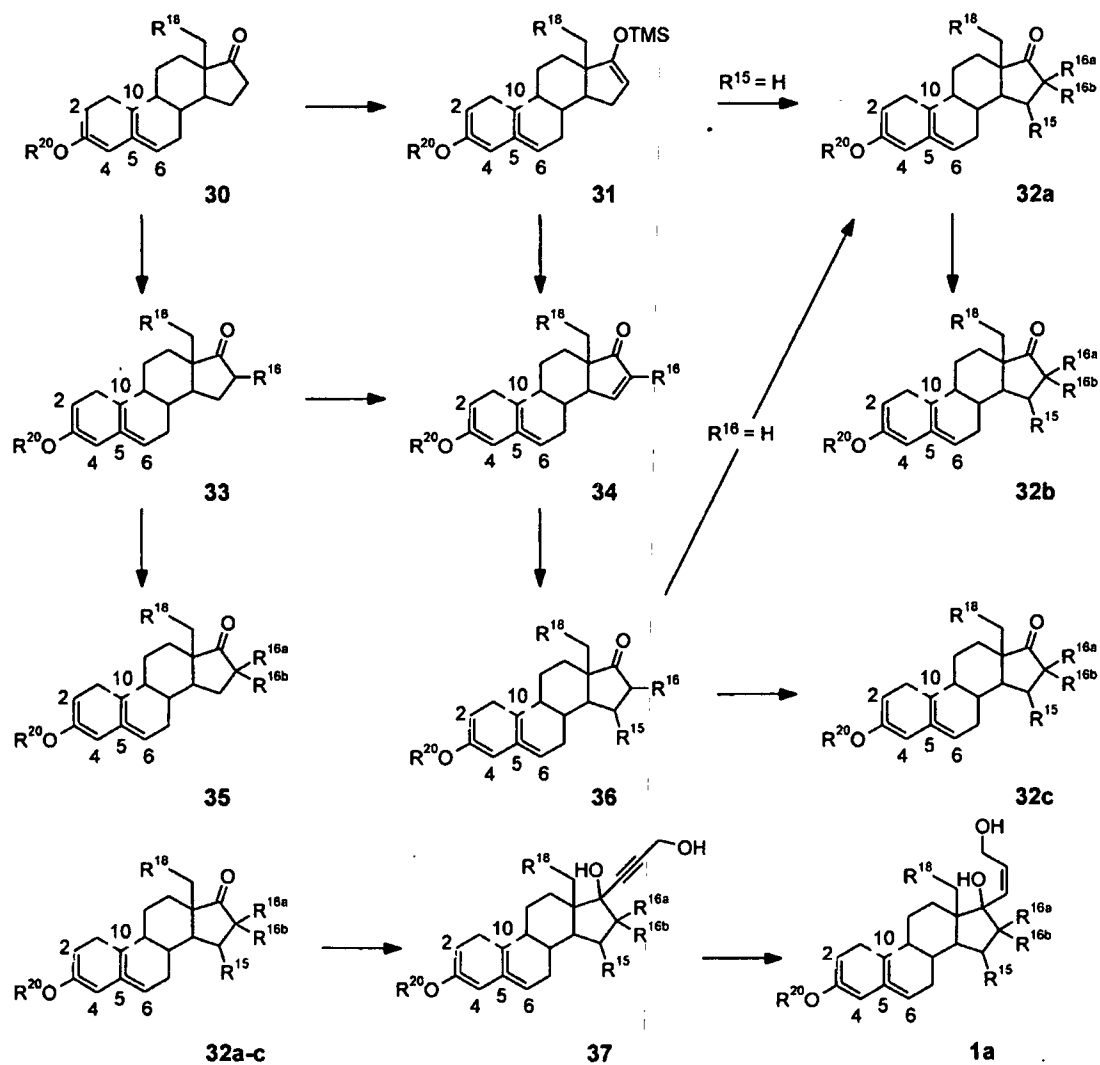
- 10 R^{15} und R^{18} die vorgenannten Bedeutungen haben und
 R^{16a} , R^{16b} in 32a gemeinsam Methylen bilden,
in 32b gemeinsam 1,2-Ethandiyl bilden und
in 32c unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl sind und
 R^{20} C_1 - C_{20} -Alkyl ist.

42

Die Verbindungen **30** bis **1a** in Schema 2 tragen jeweils eine Doppelbindung zwischen C⁵ und C⁶ oder zwischen C⁵ und C¹⁰ sowie eine weitere Doppelbindung zwischen C² und C³ oder zwischen C³ und C⁴.

5

Schema 2



10

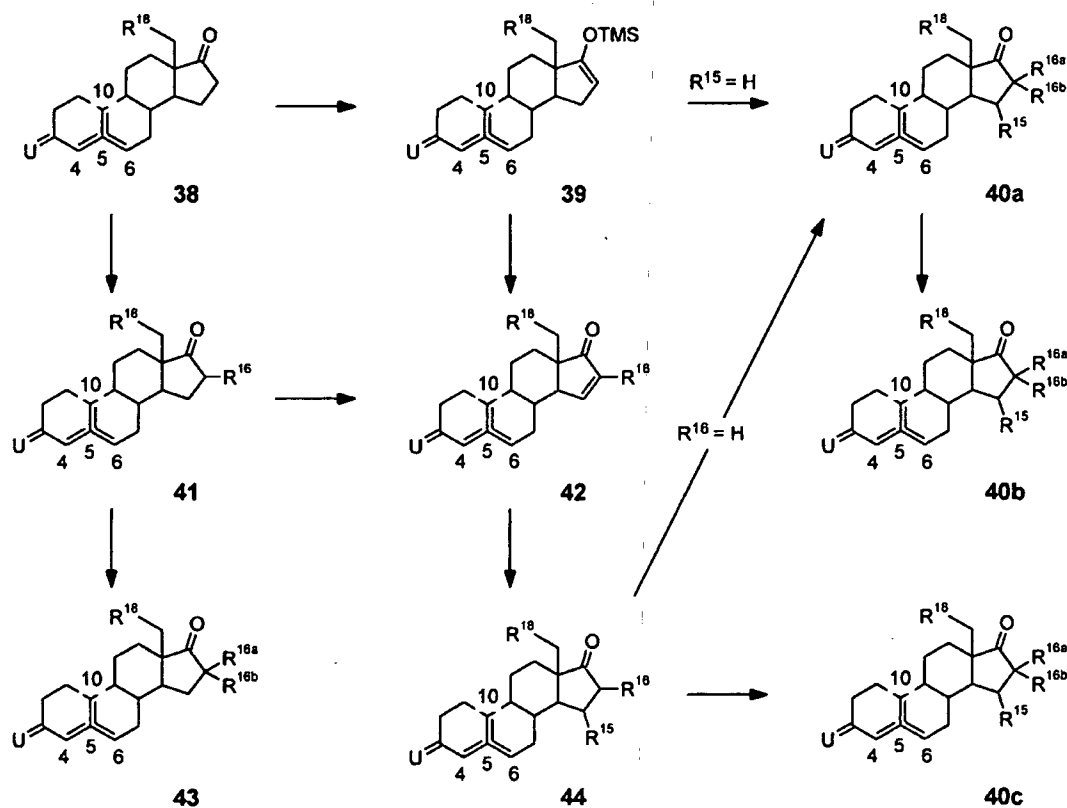
Die Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel **1b** werden nach den in Schema 3 angegebenen Verfahren dargestellt, worin

43

- R^{15} und R^{18} die vorgenannten Bedeutungen haben und
 R^{16a} , R^{16b} in **40a** gemeinsam Methylen bilden,
in **40b** gemeinsam 1,2-Ethandiyl bilden und
in **40c** unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl sind,
5 U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{19} , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -
dioxycgruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, ist, wobei
 R^{19} für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest steht.

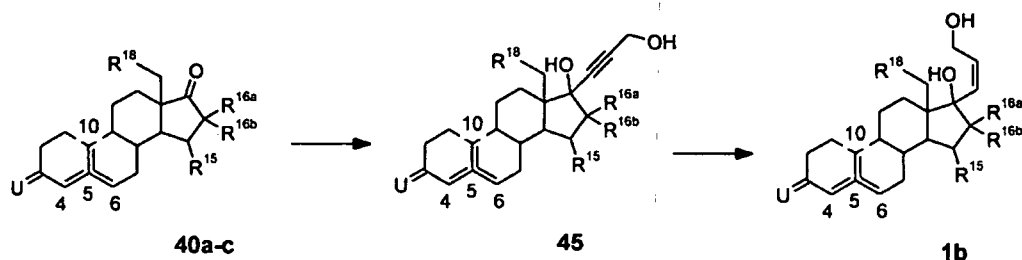
Die Verbindungen **38** bis **1b** in Schema 3 tragen jeweils eine Doppelbindung zwischen C^4
10 und C^5 oder zwischen C^5 und C^6 oder zwischen C^5 und C^{10} .

Schema 3



44

Schema 3 (Fortsetzung)



- 5 Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung, ohne diese auf die angeführten Beispiele einzugrenzen:

Beispiel 1 (Dienonbildung aus Dienolether):

17 β -Hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

10

Die Lösung von 4,12 g der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung in 44,8 ml N-Methylpyrrolidon wurde bei -10°C mit 448 mg Natriumacetat, 4,5 ml Wasser und portionsweise mit insgesamt 1,73 g Dibromhydantoin versetzt. Nach 30 Minuten wurde mit 1,68 g Lithiumbromid, 1,48 g Lithiumcarbonat versetzt und die Mischung 1 Stunde lang auf eine

15 Badtemperatur von 100°C erhitzt. Die Mischung wurde auf ein Gemisch aus Eis und Natriumchloridlösung gegossen, und das ausgefallene Produkt wurde abgesaugt. Isoliert wurden 3,83 g der Titelverbindung als Rohprodukt, die direkt weiter umgesetzt oder durch Umkristallisation nochmals aufgereinigt wurden.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta =$ 1,01-1,17 (2H), 1,12 (3H), 1,33 (1H), 1,46-1,62 (3H), 1,70 (1H), 1,81 (1H), 1,91-2,07 (2H), 2,22-2,41 (5H), 2,55 (1H), 5,80 (1H), 5,97 (1H), 6,17 (1H), 6,24 (1H), 7,42 (1H) ppm.

20

Beispiel 1a (Dienoletherbildung):

17 β -Hydroxy-3-methoxy-19-nor-17 α -pregna-3,5,20(Z)-trien-21-carbonsäure γ -Lacton

25

Die Lösung von 6,02 g der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung wurde in 68,7 ml 2,2-Dimethoxypropan mit 695 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat versetzt und 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, mehrfach mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte

48

wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, und das Produkt wurde über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltene Rückstand wurde durch Umkristallisation gereinigt. Isoliert wurden 4,12 g der Titelverbindung.

5 Beispiel 1b (17-Spirolactonisierung mit Braunstein):

17 β -Hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

Die Lösung von 269 mg der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung in 21 ml Dichlormethan wurde mit 2,03 g Braunstein versetzt, und die Mischung wurde ca. 5 Stunden lang bei 23°C gerührt. Dann wurde über Celite filtriert und nach Einengen und Chromatographie wurden 211 mg der Titelverbindung als kristalliner Feststoff isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,84 (1H), 0,97-1,17 (2H), 1,10 (3H), 1,27 (1H), 1,34-1,67 (5H), 1,78-1,98 (4H), 2,11 (1H), 2,20-2,45 (5H), 2,50 (1H), 5,84 (1H), 5,96 (1H), 7,43 (1H) ppm.

15 Beispiel 1c (3-Ketalspaltung):

17 α (Z)-(3'-Hydroxypropen-1'-yl)-17 β -hydroxyestra-4-en-3-on

Die Lösung von 367 mg der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 30 ml Aceton wurde mit 1,51 ml einer 4N Salzsäure versetzt, und die Mischung wurde 30 Minuten lang bei 23°C gerührt. Dann wurde in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, mehrfach mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, und das Produkt wurde über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltene Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt. Isoliert wurden 269 mg der Titelverbindung.

25

Beispiel 1d (Lindlar-Hydrierung):

17 α (Z)-(3'-Hydroxypropen-1'-yl)-3,3-dimethoxy-17 β -hydroxyestra-5(10)-en

Die Lösung von 3,94 g der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindung in 90 ml Tetrahydrofuran wurde mit 5,35 ml Pyridin, 560 mg Palladium auf Bariumsulfat versetzt, und die Mischung wurde bei einer Atmosphäre Wasserstoff hydriert. Die Mischung wurde über Celite filtriert, und nach Einengen und Chromatographie wurden 3,04 g der Titelverbindung isoliert.

30

46

Beispiel 1e (Hydroxypropinaddition):

17 α -(3'-Hydroxypropin-1'-yl)-3,3-dimethoxy-17 β -hydroxyestra-5(10)-en

Die Lösung von 92,7 ml 2-Propin-1-ol in 1,4 l Tetrahydrofuran wurde bei -60°C mit 1,13 l einer 2,5 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan versetzt. Nach 30 Minuten wurde die Lösung von 100 g 3,3-Dimethoxy-estra-5(10)-en-17-on in 0,8 l Tetrahydrofuran zugetropft, die Mischung wurde auf 23°C erwärmt und noch 16 Stunden lang gerührt. Dann wurde die Mischung in Wasser gegossen, mehrfach mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltene Rückstand wurde durch Kristallisation gereinigt. Isoliert wurden 72,9 g der Titelverbindung.

Beispiel 2 (1,6-Addition):

17 β -Hydroxy-7 α -methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (A) und 17 β -Hydroxy-7 β -methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (B)

Zu der auf -30°C gekühlten Suspension von 4,6 mg Kupfer-(I)-chlorid in 0,7 ml Tetrahydrofuran wurden 193 μ l einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran zugetropft, und es wurde noch 10 Minuten lang gerührt. Die Lösung wurde auf -25°C gekühlt und zu 75 mg der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 2 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 1 Minute wurde auf 1N Salzsäure gegossen, mehrfach mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltene Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt. Isoliert wurden 23,4 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch, das Anteile der Titelverbindung B enthielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: δ = 0,85 (3H), 0,98-1,38 (4H), 1,15 (3H), 1,45-2,46 (14H), 2,52 (1H), 5,89 (1H), 6,00 (1H), 7,50 (1H) ppm.

47

Beispiel 3:

17 β -Hydroxy-7 α -ethyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (A)
und 17 β -Hydroxy-7 β -ethyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
(B)

5

In Analogie zu Beispiel 2 wurden 100 mg der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung
unter Verwendung von Ethylmagnesiumchlorid umgesetzt, und nach Aufarbeitung und
Reinigung wurden 19 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Ge-
misch isoliert, das Anteile der Titelverbindung B enthielt.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: δ = 0,9 (3H), 0,94-1,16 (3H), 1,11 (3H), 1,18-1,37 (2H), 1,44-1,98
(9H), 2,06 (1H), 2,21-2,45 (5H), 2,58 (1H), 5,86 (1H), 5,96 (1H), 7,45 (1H) ppm.

Beispiel 4:

17 β -Hydroxy-7 α -vinyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (A)
15 und 17 β -Hydroxy-7 β -vinyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
(B)

In Analogie zu Beispiel 2 wurden 700 mg der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung
unter Verwendung von Vinylmagnesiumchlorid umgesetzt, und nach Aufarbeitung und
20 Reinigung wurden 46 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Ge-
misch isoliert, das Anteile der Titelverbindung B enthielt.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2) von A: δ = 1,03 (1H), 1,13 (3H), 1,16-1,36 (2H), 1,42-1,66 (4H), 1,76
(1H), 1,84-1,99 (3H), 2,10-2,68 (8H), 5,14 (1H), 5,18 (1H), 5,74-5,87 (2H), 5,94 (1H), 7,47
(1H) ppm.

25

Beispiel 5:

16,16-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure
 γ -Lacton

30 400 mg der nach Beispiel 5a dargestellten Verbindung wurden in Analogie zu Beispiel 1b
umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 358 mg der Titelverbindung
isoliert.

48

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,11 (1H), 0,44 (1H), 0,54 (1H), 0,89 (1H), 1,03 (1H), 1,06-1,17 (2H), 1,23 (3H), 1,31 (1H), 1,46-1,63 (4H), 1,72-1,89 (4H), 2,12 (1H), 2,22-2,34 (3H), 2,41 (1H), 2,50 (1H), 5,84 (1H), 5,88 (1H), 7,40 (1H) ppm.

5 Beispiel 5a:

16,16-(1,2-Ethandiyl)-17 α (Z)-(3'-Hydroxypropen-1'-yl)-17 β -hydroxyestra-4-en-3-on

2,83 g der nach Beispiel 5b dargestellten Verbindung wurden in Analogie zu Beispiel 1c umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 1,64 g der Titelverbindung isoliert.

Beispiel 5b:

3,3-Dimethoxy-16,16-(1,2-ethandiyl)-17 α (Z)-(3'-hydroxypropen-1'-yl)-17 β -hydroxyestra-5(10)-en

2,98 g der nach Beispiel 5c dargestellten Verbindung wurden in Analogie zu Beispiel 1d umgesetzt, und nach Aufarbeitung wurden 2,84 g der Titelverbindung isoliert, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wurden.

20 Beispiel 5c:

3,3-dimethoxy-16,16-(1,2-ethandiyl)-17 α (Z)-(3'-hydroxypropin-1'-yl)-17 β -hydroxyestra-5(10)-en

100 mg der nach Beispiel 5d dargestellten Verbindung wurden in Analogie zu Beispiel 1e umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 116 mg der Titelverbindung isoliert, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wurden.

Beispiel 5d (16,16-Cycloropanierung aus 16-Methylen):

3,3-Dimethoxy-16,16-(1,2-ethandiyl)-estra-5(10)-en-17-on

Eine Lösung von 5,61 g Sulfoxoniumiodid in 100 ml Dimethylsulfoxid wurde portionsweise bei 23°C mit 1,05 g einer 60%igen Suspension von Natriumhydrid in Weissöl versetzt. Es wurde noch 2 Stunden lang nachgerührt, die Lösung von 2,1 g der nach Beispiel 5e dargestellten Verbindung in 40 ml Dimethylsulfoxid wurde anschließend zugetropft, und die

49

Lösung wurde weitere 16 Stunden lang reagieren gelassen. Die Mischung wurde in Wasser gegossen, mehrfach mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Isoliert wurden 2,52 g der Titelverbindung, die noch Restmengen an Weissöl enthielt und die ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Beispiel 5e (16,16-Methylen aus Silylenolether):

3,3-Dimethoxy-16-methylen-estra-5(10)-en-17-on

10 Die Lösung von 6,1 g 3,3-Dimethoxy-17-trimethylsilyloxy-estra-5(10),16-dien in 30 ml Tetrahydrofuran wurde mit 10 ml N,N,N',N'-Tetramethyldiaminomethan versetzt, auf 3°C gekühlt und mit 10 ml Essigsäureanhydrid versetzt. Die Mischung wurde auf 23°C erwärmt und 2 Tage lang reagieren gelassen. Dann wurde in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, mehrfach mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wurde durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt; isoliert wurden 1,6 g der Titelverbindung.

Beispiel 6:

20 17β-Hydroxy-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton

10 g der nach Beispiel 6a dargestellten Verbindung wurden in Analogie zu Beispiel 1b umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 9,3 g der Titelverbindung isoliert.

25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,77-0,90 (2H), 0,99 (3H), 1,02-1,18 (2H), 1,40-1,71 (6H), 1,74-1,99 (5H), 2,11 (1H), 2,20-2,44 (5H), 2,51 (1H), 5,84 (1H), 5,96 (1H), 7,44 (1H) ppm.

Beispiel 6a:

17α(Z)-(3'-Hydroxypropen-1'-yl)-18-methyl-17β-hydroxyestra-4-en-3-on

30

6,35 g der nach Beispiel 6b dargestellten Verbindung wurden in Analogie zu Beispiel 1c umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 3,02 g der Titelverbindung isoliert.

Beispiel 6b:

17 α (Z)-(3'-Hydroxypropen-1'-yl)-3-methoxy-18-methyl-17 β -hydroxyestra-2,5(10)-dien

7,86 g der nach Beispiel 6c dargestellten Verbindung wurden in Analogie zu Beispiel 1d
5 umgesetzt, und nach Aufarbeitung wurden 6,35 g der Titelverbindung isoliert, die ohne
Reinigung weiter umgesetzt wurde.

Beispiel 6c:

17 α (Z)-(3'-Hydroxypropin-1'-yl)-3-methoxy-18-methyl-17 β -hydroxyestra-2,5(10)-dien

10

5,0 g 3-Methoxy-18-methyl-17 β -hydroxyestra-2,5(10)-dien-17-on wurden in Analogie zu
Beispiel 1e umgesetzt, und nach Aufarbeitung wurden 7,86 g der Titelverbindung isoliert,
die ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

15 Beispiel 7:

17 β -Hydroxy-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

9,0 g der nach Beispiel 7a dargestellten Verbindung wurden in Analogie zu Beispiel 1 um-
gesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 5,04 g der Titelverbindung isoliert.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,93 (1H), 1,06 (3H), 1,16 (2H), 1,50-1,92 (7H), 1,96-2,10 (2H), 2,25-
2,49 (5H), 2,59 (1H), 5,84 (1H), 6,03 (1H), 6,23 (1H), 6,29 (1H), 7,47 (1H) ppm.

Beispiel 7a:

17 β -Hydroxy-3-methoxy-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-3,5,20(Z)-trien-21-carbonsäure γ -
25 Lacton

10,0 g der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung wurden in Analogie zu Beispiel 1a
umgesetzt, und nach Aufarbeitung wurden 10,9 g der Titelverbindung isoliert, die ohne
Reinigung weiter umgesetzt wurde.

30

Beispiel 8:

17 β -Hydroxy-7 α ,18-dimethyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -
Lacton (A) und 17 β -Hydroxy-7 β ,18-dimethyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-
carbonsäure γ -Lacton (B)

51

In Analogie zu Beispiel 2 wurden 200 mg der nach Beispiel 7 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Methylmagnesiumchlorid umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 115 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Ge-

5 misch isoliert, das Anteile der Titelverbindung B enthält.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ= 0,82 (4H), 1,00 (3H), 1,02-1,13 (2H), 1,49-1,61 (3H), 1,67 (2H), 1,71-1,81 (3H), 1,86 (1H), 1,95 (1H), 1,99-2,09 (2H), 2,22-2,45 (5H), 2,51 (1H), 5,85 (1H), 5,96 (1H), 7,45 (1H) ppm.

10 Beispiel 9:

17β-Hydroxy-7α-ethyl-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (A) und 17β-Hydroxy-7β-ethyl-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (B)

15 In Analogie zu Beispiel 2 wurden 200 mg der nach Beispiel 7 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Ethylmagnesiumchlorid umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 91 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Ge-

misch isoliert, das Anteile der Titelverbindung B enthält.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ= 0,81 (1H), 0,90 (3H), 1,00 (3H), 1,02-1,11 (3H), 1,33 (1H),

20 1,47-1,89 (10H), 1,94 (1H), 2,06 (1H), 2,22-2,44 (5H), 2,59 (1H), 5,85 (1H), 5,96 (1H), 7,45 (1H) ppm.

Beispiel 10:

17β-Hydroxy-7α-vinyl-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (A) und 17β-Hydroxy-7β-vinyl-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (B)

25

In Analogie zu Beispiel 2 wurden 200 mg der nach Beispiel 7 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Vinylmagnesiumchlorid umgesetzt, und nach Aufarbeitung und

30 Reinigung wurden 74 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Ge-

misch isoliert, das Anteile der Titelverbindung B enthält.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ= 0,80 (1H), 1,00 (3H), 1,05 (1H), 1,15 (1H), 1,44-1,60 (4H), 1,66 (2H), 1,73-1,95 (5H), 2,24-2,36 (3H), 2,41-2,48 (2H), 2,52-2,60 (2H), 5,11 (1H), 5,13 (1H), 5,74 (1H), 5,86 (1H), 5,95 (1H), 7,42 (1H) ppm.

52

Beispiel 11:

17 β -Hydroxy-7 α -cyclopropyl-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (A) und 17 β -Hydroxy-7 β -cyclopropyl-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-

5 4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (B)

In Analogie zu Beispiel 2 wurden 200 mg der nach Beispiel 7 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Cyclopropylmagnesiumbromid umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 38 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Ge-

10 misch isoliert, das Anteile der Titelverbindung B enthält.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: δ = -0,03 (1H), 0,31 (1H), 0,42-0,59 (3H), 0,85 (1H), 0,99 (3H), 1,04 (1H), 1,13 (1H), 1,33 (1H), 1,49-1,68 (4H), 1,74-2,00 (6H), 2,11 (1H), 2,22-2,46 (5H), 2,51 (1H), 5,89 (1H), 5,97 (1H) 7,47 (1H) ppm.

15 Beispiel 12:

17 β -Hydroxy-7 α -cyclopropyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (A) und 17 β -Hydroxy-7 β -cyclopropyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (B)

20 In Analogie zu Beispiel 2 wurden 300 mg der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Cyclopropylmagnesiumchlorid umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 89 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch isoliert, das Anteile der Titelverbindung B enthält.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: δ = -0,02 (1H), 0,31 (1H), 0,47 (1H), 0,5-0,57 (2H), 1,04 (1H), 1,10 (3H), 1,13 (1H), 1,24-1,36 (2H), 1,47-1,59 (3H), 1,74 (1H), 1,80-1,97 (4H), 2,11 (1H), 2,25-2,33 (3H), 2,38-2,45 (2H), 2,51 (1H), 5,89 (1H), 5,97 (1H), 7,47 (1H) ppm.

Beispiel 13 (4-Chlorierung):

4-Chlor-17 β -hydroxy-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

30

Die Lösung von 50 mg der nach Beispiel 6 dargestellten Verbindung in 0,5 ml Pyridin wurde bei 3°C mit 20 μl Sufurylchlorid versetzt und noch 1,5 Stunden lang bei 3°C gerührt. Die Lösung wurde in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, mehr-

SB

fach mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltene Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt. Isoliert wurden 14 mg der Titelverbindung.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,81-0,96 (2H), 0,99 (3H), 1,02-1,20 (2H), 1,44 (1H), 1,52-1,72 (5H), 1,76-1,86 (3H), 1,91-2,00 (2H), 2,12 (1H), 2,21-2,45 (4H), 2,64 (1H), 3,38 (1H), 5,97 (1H), 7,43 (1H) ppm.

Beispiel 14:

- 10 4-Chlor-17β-hydroxy-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton

In Analogie zu Beispiel 13 wurden 100 mg der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 77,8 mg der Titelverbindung isoliert.

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,84-1,67 (10H), 1,10 (3H), 1,78-2,01 (4H), 2,11 (1H), 2,20-2,47 (4H), 2,63 (1H), 5,96 (1H), 7,43 (1H) ppm.

Beispiel 15 (6-Hydroxymethyl-Einführung):

- 20 17β-Hydroxy-6β-hydroxymethylen-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton

Die Lösung von 427 mg der nach Beispiel 15a dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 4 ml Toluol und 9 ml Ethanol wurde mit 427 µl einer 37%igen wässrigen Formaldehydlösung versetzt und 6 Stunden lang bei 23°C gerührt. Die Lösung wurde eingengt, und der Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt. Isoliert wurden 23,4 mg der Titelverbindung.

- 25 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,78-0,91 (2H), 0,99 (3H), 1,05 (1H), 1,30-1,85 (12H), 1,90-1,99 (2H), 2,17-2,48 (5H), 2,67 (1H), 3,71 (2H), 5,93 (1H), 5,96 (1H), 7,44 (1H) ppm.

54

Beispiel 15a (Dienaminbildung):

17 β -Hydroxy-3-pyrrolidinyl-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-3,5,20(Z)-trien-21-carbonsäure γ -Lacton

- 5 Die Lösung von 500 mg der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung in 5 ml Methanol wurde mit 280 μ l Pyrrolidin versetzt und 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Die Mischung wurde abgekühlt, der Niederschlag wurde abgesaugt, mit wenig kaltem Methanol nachgewaschen, und es wurden 434 mg der Titelverbindung erhalten, die ohne zusätzliche Reinigung weiter umgesetzt wurden.

10

Beispiel 16 (6-Spirocyclopropanierung):

6,6-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

- 15 235 mg Trimethylsulfoxoniumiodid wurden in 1,7 ml Dimethylsulfoxid gelöst, mit 43 mg einer 60%igen Natriumhydrid-Dispersion versetzt, und die Mischung wurde 2 Stunden lang bei 23°C gerührt. Anschließend wurde die Lösung von 140 mg der nach Beispiel 16a dargestellten Verbindung in ... (?) ml Dimethylsulfoxid zugetropft und die Mischung weitere 2 Stunden lang bei 23°C gerührt. Die Mischung wurde in Wasser gegossen, mehrfach mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltene Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt. Isoliert wurden 38,2 mg der Titelverbindung.

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,41 (1H), 0,56 (1H), 0,70 (1H), 0,82-1,18 (4H), 1,01 (3H), 1,26 (1H),
25 1,38-1,99 (11H), 2,13-2,47 (5H), 5,69 (1H), 5,96 (1H), 7,43 (1H) ppm.

Beispiel 16a (6-Tosyloxymethyl-Bildung):

17 β -Hydroxy-6 β -(p-tolylsulfonyloxymethyl)-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

30

Die Lösung von 400 mg der nach Beispiel 15 dargestellten Verbindung in 15 ml Dichlormethan wurde mit 1,5 ml Triethylamin, 514 mg p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und 15 Stunden lang bei 23°C gerührt. Die Mischung wurde in gesättigte Natriumcarbonatlösung gegossen, mehrfach mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wur-

SS

den mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltene Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt. Isoliert wurden 145 mg der Titelverbindung.

5 Beispiel 17:

17 β -Hydroxy-6 β -hydroxymethylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

10 In Analogie zu Beispiel 15 wurden 517 mg der nach Beispiel 17a dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 156 mg der Titelverbindung isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,84 (1H), 0,97-1,12 (2H), 1,09 (3H), 1,20-2,36 (15H), 2,44 (1H), 2,66 (1H), 3,70 (2H), 5,93 (1H), 5,96 (1H), 7,43 (1H) ppm.

15 Beispiel 17a:

17 β -Hydroxy-3-pyrrolidiny-19-nor-17 α -pregna-3,5,20(Z)-trien-21-carbonsäure γ -Lacton

20 In Analogie zu Beispiel 15a wurden 840 mg der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 524 mg der Titelverbindung isoliert.

Beispiel 18:

6,6-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

25

In Analogie zu Beispiel 16 wurden 80 mg der nach Beispiel 18a dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 26 mg der Titelverbindung isoliert.

30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,42 (1H), 0,55 (1H), 0,70 (1H), 0,86-1,10 (3H), 1,12 (3H), 1,21-1,97 (11H), 2,15-2,46 (5H), 5,69 (1H), 5,96 (1H), 7,43 (1H) ppm.

17 β -Hydroxy-6 β -(p-tolylsulfonyloxymethyl)-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

- 5 In Analogie zu Beispiel 16a wurden 540 mg der nach Beispiel 17 dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 80 mg der Titelverbindung isoliert.

Beispiel 19 (Corey-Cyclopropanierung):

- 10 17 β -Hydroxy-18-methyl-6 β ,7 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (A) und 17 β -Hydroxy-18-methyl-6 α ,7 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (B)

- 15 In Analogie zu Beispiel 16 wurden 1,5 g der nach Beispiel 7 dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 188 mg der Titelverbindung A sowie 430 mg der Titelverbindung B isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: δ = 0,58 (1H), 0,82-1,07 (3H), 1,02 (3H), 1,24-1,38 (2H), 1,43-2,09 (12H), 2,16-2,52 (4H), 6,02 (1H), 6,16 (1H), 7,50 (1H) ppm.

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: δ = 0,71-1,09 (5H), 1,03 (3H), 1,37-1,53 (2H), 1,56-2,46 (14H), 2,55 (1H), 6,01 (1H), 6,08 (1H), 7,52 (1H) ppm.

Beispiel 20:

- 25 17 β -Hydroxy-6 β ,7 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (A) und 17 β -Hydroxy-6 α ,7 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (B)

In Analogie zu Beispiel 16 wurden 1,28 g der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 66 mg der Titelverbindung A sowie 112 mg der Titelverbindung B isoliert.

- 30 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: δ = 0,58 (1H), 0,89-1,58 (9H), 1,12 (3H), 1,68-2,11 (6H), 2,22 (1H), 2,29-2,52 (3H), 6,02 (1H), 6,15 (1H), 7,50 (1H) ppm.

57

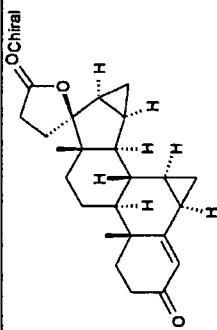
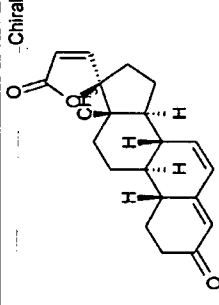
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: $\delta = 0,73$ (1H), $0,81$ (1H), $0,96$ (1H), $1,06$ (1H), $1,17$ (3H), $1,19$ (1H), $1,37$ - $2,12$ (11H), $2,19$ (1H), $2,27$ - $2,42$ (2H), $2,55$ (1H), $6,01$ (1H), $6,08$ (1H), $7,51$ (1H) ppm

5 Beispiel 21

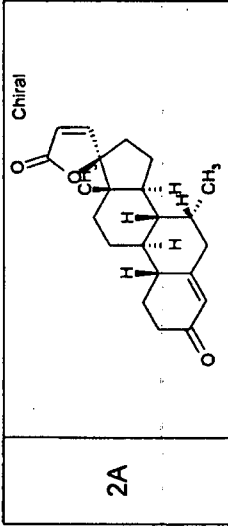
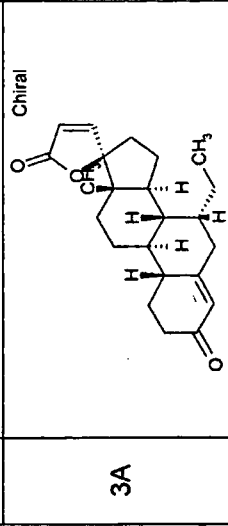
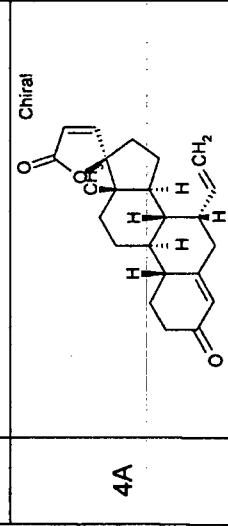
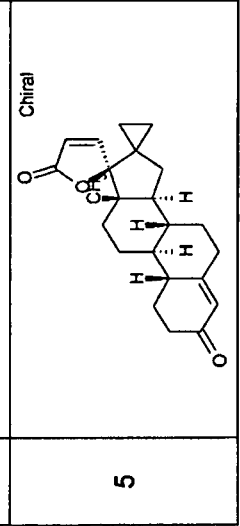
- Inerte, intrauterin implantierbare Depotsysteme aus einem biologisch abbaubaren Polymer bzw. einem synthetischen Silikon-Polymer, bestehend aus einem wirkstoffhaltigen Kern in entsprechendem Polymer-Wirkstoff-Mischungsverhältnis, umgeben von einer die gewünschte tägliche Freisetzungsrates gewährleistenden Polymermembran, werden in das
- 10 Uteruslumen von Ratten verbracht. Die weiblichen Tiere werden vorher kastriert und mit Estradiol über drei Tage vorbehandelt. Die Implantate von unterschiedlicher Länge (5-20 mm) und einem begrenzten Durchmesser (1.1 bis 2 mm) verbleiben zwischen 4 und 14 Tage im Rattenuterus, um die lokale wie systemische gestagene Wirkung des freigesetzten Wirkstoffes anhand verschiedener Parameter in unterschiedlichen Gewebe zu unter-
- 15 suchen. Folgende Parameter werden ermittelt: 1) gestagene lokale Wirkung am Uterus anhand des Uterusgewichts, der histologisch erfassbaren Epithelhöhe und der Expression gestagenregulierter Markergene (z.B. IGFBP-1); 2) gestagene systemische Wirkung an der Mamma anhand der Expression gestagenregulierter Markergene (z.B. RankL), 3) gestagene systemische Wirkung an der Hypophyse anhand des LH-Spiegels (Absenkung
- 20 des estrogen-induziert erhöhten LH-Spiegels).

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen einen signifikanten gestagene Effekt im Uterus der vergleichbar mit einer entsprechenden Behandlung mit einem Levonorgestrel enthaltenden Depotsystems wie MIRENA[®] ist.

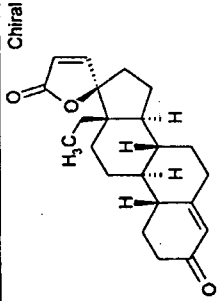
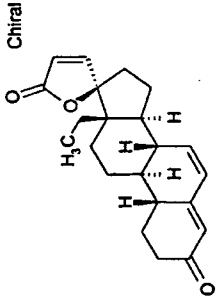
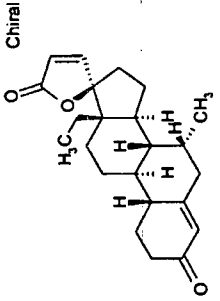
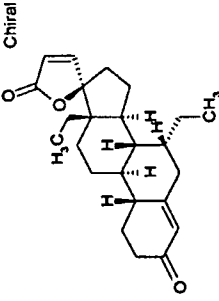
58

Rezeptorbindung						
Bsp.	Struktur	Progesteronrezeptor (PR)		Mineralocorticoidrezeptor (MR)	Androgenrezeptor	
		IC50 [nM]	Competition factor	Competition factor	IC50 [nM]	Competition factor
						KF PR / KF MR
A		43,3	2,7	0,5	630	37
1		230	11,41	33,0	10000	1000,0

SP

2A		310	8,33	7,6	110	4,8	1,10
3A		1300	54,22	8,7	89	2,8	6,23
4A		760	27,47	18,7	130	4,7	1,47
5		110	3,31	12,7	310	33,8	0,26

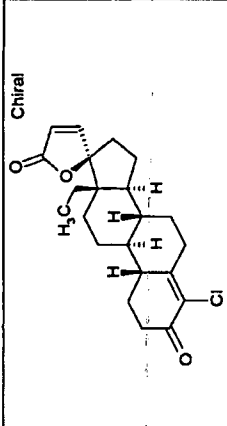
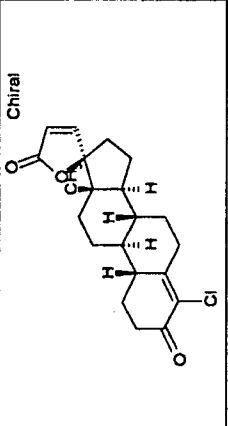
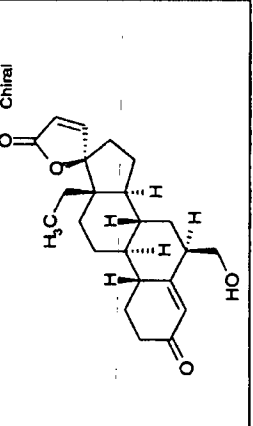
60

6		45	3,07	2,4	28	3,4	1,28
7		110	6,15	3,9	2600	112,0	1,58
8A		160	5,95	1,0	43	1,3	5,95
9A		670	25,12	1,6	76	2,3	15,70

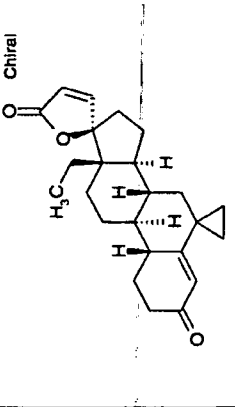
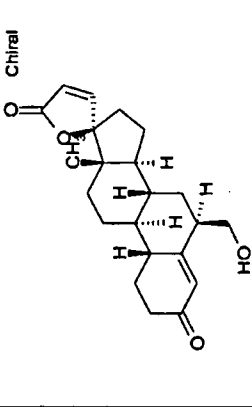
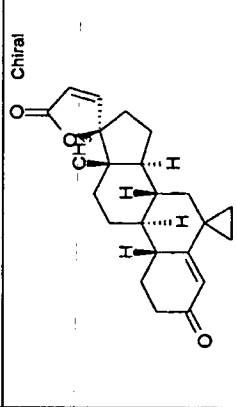
	Chemical structure	450	18,90	5,1	50	1,8	3,71
9B							
10A							
11A							
12A							

61

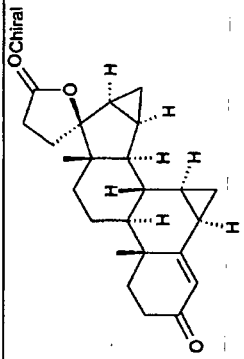
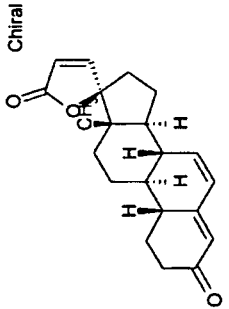
62

13		750	28,06	47,0	170	8,3	0,60
14		1200	53,06	39,0	140	7,5	1,36
15		1000	1000,00	8,7	1000	1000,0	PR inaktiv

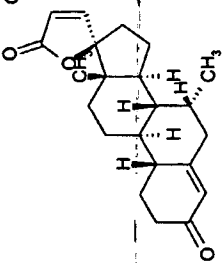
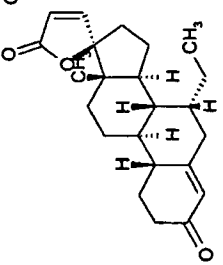
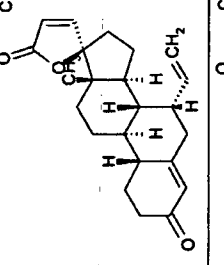
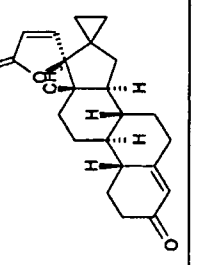
63

16		49	2,29	1,2	42	1,8	1,91
17		1000	1000,00	4,0	1000	1000,0	inaktiv
18		44	1,45	1,9	37	1,9	0,76

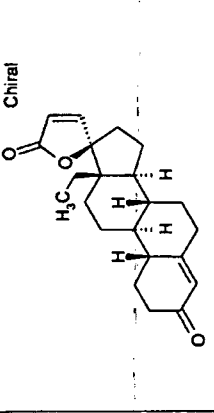
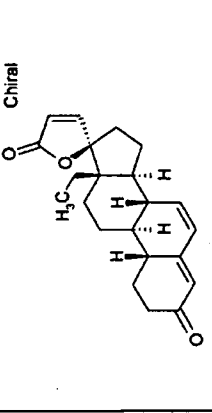
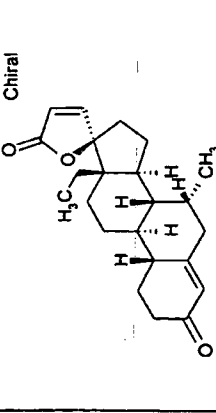
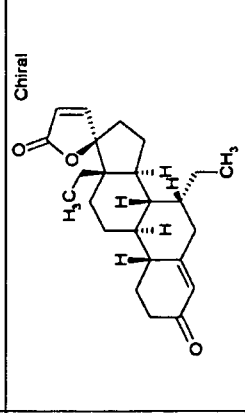
64

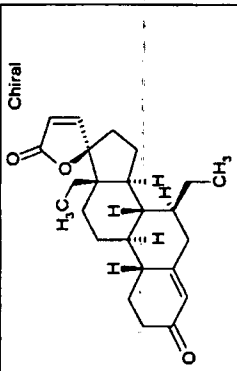
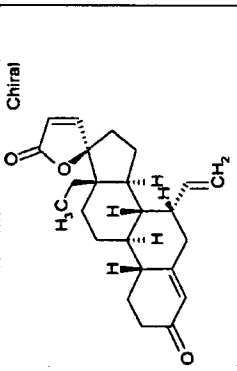
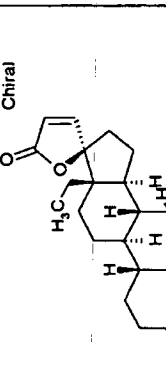
In vitro-Transaktivierung									
Bsp.	Struktur	Progesteronrezeptor		Mineralocorticoidrezeptor		Androgenrezeptor			
		Agonis- mus EC50 [nM]	Agonis- mus Wirksam- keit [%]	Antago- nismus IC50 [nM]	Antagonis- mus Wirk- samkeit [%]	Agonis- mus EC50 [nM]	Agonis- mus Wirksam- keit [%]	Antago- nismus IC50 [nM]	Antago- nismus Wirksam- keit [%]
		88	72,2	3,3	64,1	112,5	24,26	27	54,58
A									
1				870	93,2	130	44,27	1000	5

65

2A		220,0	44,4	180	129,8	16	64,09	1000	5
3A		780,0	16,2	360	55,9	25	30,25	11	41,26
4A		140,0	67,5	28	120,0	13	53,6	1000	5
5		13,0	46,9	840	73,1	140	37,8	1000	5

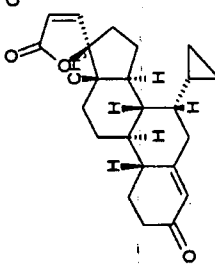
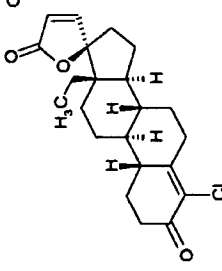
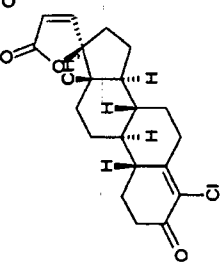
66

6				12	109,6	53	59,8	19	33,8
7		inaktiv		100	94,2	1000	5	100	59,23
8A		inaktiv		11	113,8	1,7	78,75	1000	5
9A		inaktiv		130	97,6	5,1	63,33	1000	5

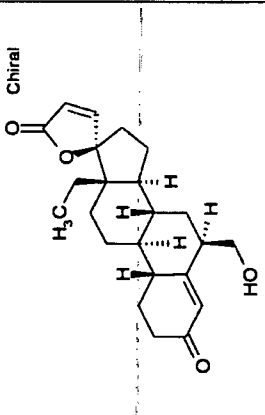
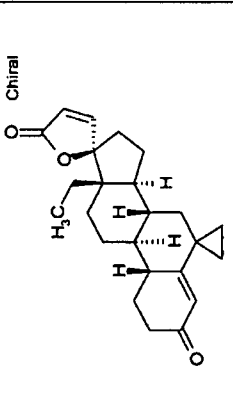
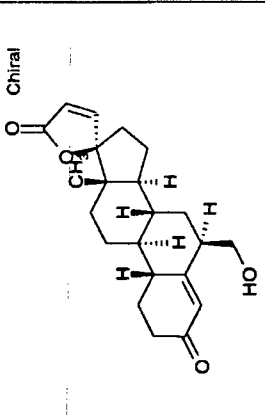
9B	 Chiral	140,0	52,4	940	80,0	1,3	74,78	1000	5
10A	 Chiral	120,0	47,7	230	88,8	10	41,38	16	34,45
11A	 Chiral								

67

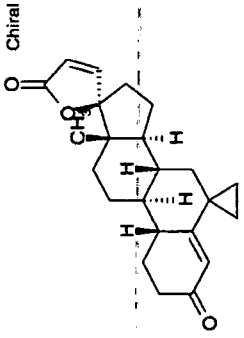
68

12A		inaktiv	110	116,9	67	21,13	48	69,75	
13		1000,0	25,3	inaktiv		57	33,71	12	44,18
14		inaktiv		700	21,6	100	22,74	70,5	63,26

69

15		inaktiv	inaktiv	1000	5	1000	5		
16		9,7	38,4	75	107,9	1,1	91,19	1000	5
17		inaktiv	inaktiv	1000	5	1000	5		

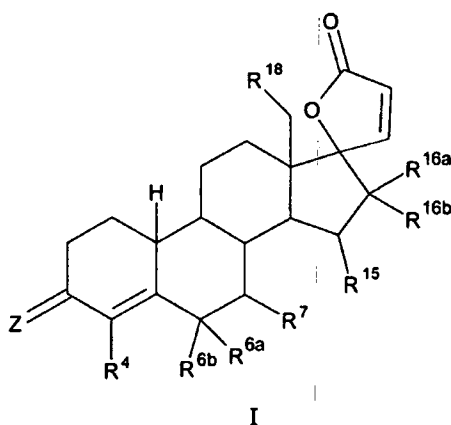
70

18	 Chiral	45,0	127,0	520	89,3	3,7	87,91	1000	5
----	---	------	-------	-----	------	-----	-------	------	---

71

Patentansprüche:

- 5 1. 17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat mit der folgenden chemischen Formel I:



10 worin

Z ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Sauerstoff, zwei Wasserstoffatome, NOR' und NNHSO₂R', worin R' Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl ist,

15

R⁴ ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und Halogen,

ferner entweder:

R^{6a}, R^{6b} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl und C₂-C₁₀-Alkynyl, oder gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl bilden und

20

R⁷ ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl und C₂-C₁₀-Alkynyl,

oder:

R^{6a}, R⁷ gemeinsam ein Sauerstoffatom oder Methylen bilden oder unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C⁶ und C⁷ entfallen und

25

72

R^{6b} ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl und C_2 - C_{10} -Alkynyl,

ferner entweder:

5 R^{15} Wasserstoff ist und
 R^{16a} , R^{16b} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und C_1 - C_{10} -Alkyl, oder gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl bilden

10 oder:
 R^{15} , R^{16a} gemeinsam ein Sauerstoffatom bilden oder unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C^{15} und C^{16} entfallen und
 R^{16b} Wasserstoff oder C_1 - C_{10} -Alkyl ist,

15 R^{18} Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl ist,

sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere und Salze,

20 mit der Maßgabe, dass 17α -(2-Carboxyvinyl)- 17β -hydroxy-19-nor-androst-4-en-3-on γ -Lacton ausgenommen ist.

2. 17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Sauerstoff, NOR^1 und $NNHSO_2R^1$.

25 3. 17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z für Sauerstoff steht.

30 4. 17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R^4 Wasserstoff oder Chlor ist.

5. 17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R^{6a} , R^{6b} gemeinsam 1,2-Ethandiyl bilden oder jeweils Wasserstoff sind.

73

- 5
6. 17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R^7 ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, Methyl, Ethyl und Vinyl.
7. 17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat nach einem der Ansprüche 1 – 4, dadurch gekennzeichnet, dass R^{6a} , R^7 gemeinsam Methylen bilden.
- 10 8. 17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat einem der Ansprüche 1 – 4, dadurch gekennzeichnet, dass R^{6a} und R^7 unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C^6 und C^7 entfallen.
- 15 9. 17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R^{15} Wasserstoff ist.
10. 17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat nach einem der Ansprüche 1 – 8, dadurch gekennzeichnet, dass R^{15} , R^{16a} unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C^{15} und C^{16} entfallen oder gemeinsam ein Sauerstoffatom bilden.
- 20 11. 17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat nach einem der Ansprüche 1 – 9, dadurch gekennzeichnet, dass R^{16a} Wasserstoff ist und R^{16b} Methyl ist.
- 25 12. 17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat nach einem der Ansprüche 1 – 9, dadurch gekennzeichnet, dass R^{16a} und R^{16b} Wasserstoff sind.
13. 17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat nach einem der Ansprüche 1 – 9, dadurch gekennzeichnet, dass R^{16a} und R^{16b} gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl bilden.
- 30 14. 17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R^{18} Wasserstoff oder Methyl ist.

74
3

15. 17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend
- 17 β -Hydroxy-7 α -methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 5 17 β -Hydroxy-7 β -methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 17 β -Hydroxy-7 α -ethyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 10 17 β -Hydroxy-7 β -ethyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 17 β -Hydroxy-7 α -vinyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 17 β -Hydroxy-7 β -vinyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 15 17 β -Hydroxy-7 α -cyclopropyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 17 β -Hydroxy-7 β -cyclopropyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 20 17 β -Hydroxy-6-methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 17 β -Hydroxy-6 α -hydroxymethylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 17 β -Hydroxy-6 β -hydroxymethylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 25 6,6-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 17 β -Hydroxy-6 α ,7 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 17 β -Hydroxy-6 β ,7 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 30 17 β -Hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 16,16-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

75

- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- 5 (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -ethyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -ethyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- 10 (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -vinyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -vinyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -cyclopropyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- 15 (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -cyclopropyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6-methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- 20 (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 α -hydroxymethylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 β -hydroxymethylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- 25 (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 α ,7 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 β ,7 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- 30 (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carbonsäure γ -Lacton

76

- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-16,16-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- 17 β -Hydroxy-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 5 17 β -Hydroxy-7 α ,18-dimethyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 17 β -Hydroxy-7 β ,18-dimethyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 17 β -Hydroxy-7 α -ethyl-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 10 17 β -Hydroxy-7 β -ethyl-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 17 β -Hydroxy-7 α -vinyl-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 15 17 β -Hydroxy-7 β -vinyl-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 17 β -Hydroxy-7 α -cyclopentyl-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 17 β -Hydroxy-7 β -cyclopentyl-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 20 17 β -Hydroxy-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 17 β -Hydroxy-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 25 17 β -Hydroxy-6 α -hydroxymethyl-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 17 β -Hydroxy-6 β -hydroxymethyl-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 6,6-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 30 17 β -Hydroxy-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,7 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

77

	17 β -Hydroxy-18-met carbonsäure γ -Lacto.	6 β ,7 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-
	17 β -Hydroxy-18-met Lacton	19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carbonsäure γ -
5	16,16-(1,2-Ethandiyl) on-21-carbonsäure γ - (E/Z)-3-(Hydroxyimin 21-carbonsäure γ -La (E/Z)-3-(Hydroxyimin dien-21-carbonsäure (E/Z)-3-(Hydroxyimin dien-21-carbonsäure (E/Z)-3-(Hydroxyimin 4,20(Z)-dien-21-carbo	β -hydroxy-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3- acton 17 β -hydroxy-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien- 7 β -hydroxy-7 α ,18-dimethyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)- acton 7 β -hydroxy-7 β ,18-dimethyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)- acton 7 β -hydroxy-7 α -ethyl-18-methyl-19-nor-17 α -pregna- iure γ -Lacton
10	(E/Z)-3-(Hydroxyimin 4,20(Z)-dien-21-carbo	7 β -hydroxy-7 β -ethyl-18-methyl-19-nor-17 α -pregna- iure γ -Lacton
15	(E/Z)-3-(Hydroxyimin 4,20(Z)-dien-21-carbo (E/Z)-3-(Hydroxyimin 4,20(Z)-dien-21-carbo (E/Z)-3-(Hydroxyimin 4,20(Z)-dien-21-carbo	7 β -hydroxy-7 β -ethyl-18-methyl-19-nor-17 α -pregna- iure γ -Lacton 7 β -hydroxy-7 α -vinyl-18-methyl-19-nor-17 α -pregna- iure γ -Lacton 7 β -hydroxy-7 β -vinyl-18-methyl-19-nor-17 α -pregna- iure γ -Lacton
20	(E/Z)-3-(Hydroxyimin 4,20(Z)-dien-21-carbo (E/Z)-3-(Hydroxyimin 4,20(Z)-dien-21-carbo (E/Z)-3-(Hydroxyimin 4,20(Z)-dien-21-carbo	7 β -hydroxy-7 α -cyclopropyl-18-methyl-19-nor-17 α -pregna- iure γ -Lacton 7 β -hydroxy-7 β -cyclopropyl-18-methyl-19-nor-17 α -pregna- iure γ -Lacton
25	(E/Z)-3-(Hydroxyimino 21-carbonsäure γ -Lact (E/Z)-3-(Hydroxyimino 4,20(Z)-dien-21-carbo (E/Z)-3-(Hydroxyimino pregna-4,20(Z)-dien-2	7 β -hydroxy-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien- β -hydroxy-18-methyl-6-methylen-19-nor-17 α -pregna- iure γ -Lacton β -hydroxy-6 α -hydroxymethylen-18-methyl-19-nor-17 α - irbonsäure γ -Lacton
30	(E/Z)-3-(Hydroxyimino pregna-4,20(Z)-dien-2	β -hydroxy-6 β -hydroxymethylen-18-methyl-19-nor-17 α - irbonsäure γ -Lacton

78

- (E/Z)-3-(Hydroxyimir
pregna-4,20(Z)-dien-
(E/Z)-3-(Hydroxyimir
pregna-4,20(Z)-dien-
5 (E/Z)-3-(Hydroxyimir
pregna-4,20(Z)-dien-
(E/Z)-3-(Hydroxyimir
21-carbonsäure γ -La
(E/Z)-3-(Hydroxyimir
10 prena-4,20(Z)-dien-
4-Chlor-17 β -hydroxy
carbonsäure γ -Lacto
4-Chlor-17 β -hydroxy
Lacton.
15
16. 17-Hydroxy-19-nor-21-
stehenden Ansprüche
und postmenopausale
- 20 17. Verwendung des 17-H
nach einem der Anspr
Kontrazeption und zur
schwerden.
- 25 18. Verwendung nach Ans
gestagene, antimineral
weist.
- 30 19. Arzneimittel enthaltend
 γ -Lacton-Derivat nach
neten pharmazeutisch
20. Arzneimittel nach Ansp
- 6,6-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-18-methyl-19-nor-17 α -
carbonsäure γ -Lacton
17 β -hydroxy-18-methyl-6 α ,7 α -methylen-19-nor-17 α -
carbonsäure γ -Lacton
17 β -hydroxy-18-methyl-6 β ,7 β -methylen-19-nor-17 α -
carbonsäure γ -Lacton
17 γ -hydroxy-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-
n
16,16-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-18-methyl-19-nor-17 α -
carbonsäure γ -Lacton
methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-
nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -
Lacton.
bonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat nach einem der vor-
oralen Kontrazeption und zur Behandlung von prä-, peri-
eschwerden.
oxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivats
1 – 16 zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen
andlung von prä-, peri- und postmenopausalen Be-
schwerden.
ch 17, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel
icoide und neutrale bis leicht androgene Wirkung auf-
weist.
ndestens ein 17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid
im der Ansprüche 1 – 16 sowie mindestens einen geeig-
edenklichen Trägerstoff.
n 19, enthaltend außerdem mindestens ein Estrogen.



21. Arzneimittel nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass das Estrogen Ethinylestradiol ist.
- 5 22. Arzneimittel nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass das Estrogen Estradiolvalerat ist.
23. Arzneimittel nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass das Estrogen ein natürliches Estrogen ist.
- 10 24. Arzneimittel nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass das natürliche Estrogen Estradiol ist.
25. Arzneimittel nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass das natürliche Estrogen ein konjugiertes Estrogen ist.
- 15 26. Verwendung des 17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivats nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Herstellung eines Arzneimittels zur intrauterinen Anwendung.
- 20 27. Verwendung nach Anspruch 26 zur Herstellung eines intrauterinen Systems (IUS).
28. Arzneimittel enthaltend mindestens ein 17-Hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 14 sowie mindestens einen geeigneten pharmazeutischen Trägerstoff, dadurch gekennzeichnet, dass es zur intrauterinen Anwendung hergerichtet ist.
- 25 29. Arzneimittel nach Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass es ein intrauterines System ist.

Derivado de γ -lactona del esteroide del ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico, su uso y el medicamento que lo contiene

La invención se refiere a determinados derivados de γ -lactona del esteroide de ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico, a su uso y a medicamentos que contienen los derivados con efecto gestagénico, p.ej. para el tratamiento de trastornos pre, peri y posmenopáusicos y molestias premenstruales

De la bibliografía se conocen compuestos con efecto gestagénico, antimineralcorticoide, antiandrogénico o antiestrogénico sobre la base de una estructura esteroide que derivan p. ej. de 19-nor-androst-4-en-3-ona o un derivado de la misma (la numeración de la estructura esteroide se puede consultar p. ej. en „Organisch-chemische Nomenklatur“ de Fresenius/Görlitzer, 3. Ed., 1991, pág. 60 ss).

La WO 2006/072467 A1 revela el compuesto con efecto gestagénico $6\beta,7\beta$ - $15\beta,16\beta$ -dimetilen-3-oxo-17-pregn-4-en-21, 17β -carbolactona (drospirenona), que fue utilizado p. ej. en un contraceptivo oral y en una preparación para el tratamiento de trastornos posmenopáusicos. Debido a su afinidad comparativamente escasa con el receptor de gestágeno y su dosis inhibitoria de la ovulación comparativamente elevada, la drospirenona está contenida en el contraceptivo en una dosis diaria relativamente elevada de 3 mg. Aparte de esto, la drospirenona se caracteriza también porque además del efecto gestagénico dispone de efecto antagonista de la aldosterona (antimineralcorticoide) y efecto androgénico.

B1

Estas dos propiedades hacen que el perfil farmacológico de drospirenona sea muy parecido al del gestágeno natural, progesterona, la que a diferencia de drospirenona no tiene suficiente biodisponibilidad cuando se administra por vía oral. Para reducir la dosis a administrar, en la WO 2006/072467 A1 también se propone una 18-metil-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolactona, así como preparaciones farmacéuticas que la contienen que disponen de mayor potencia gestágena que drospirenona.

Paralelamente, p. ej. la US-A 3,705,179 revela esteroides que presentan una actividad antiandrogénica y son apropiados para el tratamiento de enfermedades relacionadas con andrógenos.

En la patente USA Nr. 2,918,463 también se revelan 17-hidroxi-19-nor-androsten-3-onas 17-carboxialquiladas, entre otras, lactona de 17α -(2-carboxivinil)- 17β -hidroxi-19-nor-androst-4-en-3-ona. Los compuestos descritos están destinados a bloquear el efecto del desoxicorticostero-nacetato sobre el contenido de sodio y potasio de la orina y, en concentraciones mayores a tener simultáneamente, un efecto fijador de sal. Además, estos compuestos también están destinados a ser efectivos frente a la hipertensión sanguínea.

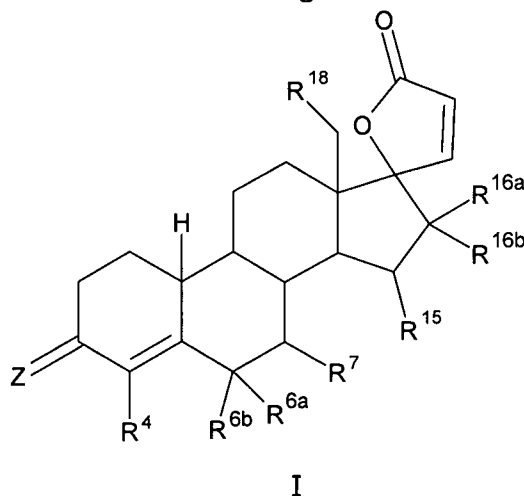
El objeto de la presente invención es ofrecer compuestos que dispongan de una fuerte fijación en el receptor de gestágeno. Además, los compuestos tienen preferentemente también un efecto antimineralcorticoide y, en cuanto al receptor de andrógeno, un efecto neutro a ligeramente androgénico. Otro

82

objeto esencial de la presente invención también es lograr un perfil de efecto equilibrado en cuanto al efecto gestagénico con respecto al efecto antimineralcorticoide, de manera tal que la relación entre el efecto de los gestágenos y los antimineralcorticoides sea menor que en la drospirenona.

Este objeto se alcanza por medio de los derivados de γ -lactona de esteroide del ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de la invención que se describen en la reivindicación 1, con el uso de los derivados de la invención de acuerdo con la reivindicación 17, así como con medicamentos que contienen al menos un derivado de la invención de acuerdo con la reivindicación 19. En las reivindicaciones secundarias se describen ejemplos de realización ventajosos de la invención.

Por lo tanto, la invención se relaciona con un derivado de γ -lactona de esteroide del ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico con la siguiente fórmula química I:



donde

Z se selecciona del grupo que comprende oxígeno, dos átomos de hidrógeno, NOR' y NNHSO₂R', donde R' es hidrógeno, C₁-C₁₀-alquilo, arilo o C₇-C₂₀-aralquilo,

83

R^4 se selecciona del grupo que comprende hidrógeno y halógeno,

donde además

R^{6a} , R^{6b} se seleccionan de manera independiente del grupo que comprende hidrógeno, C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo y C_2 - C_{10} -alquinilo, o forman juntos metileno o 1,2-etandiilo, y

R^7 se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, C_1 - C_{10} -alquilo, C_3 - C_6 -cicloalquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo y C_2 - C_{10} -alquinilo,

o

R^{6a} , R^7 son juntos un átomo de oxígeno o metileno, o se suprimen al formarse un enlace doble entre C^6 y C^7 , y

R^{6b} se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo y C_2 - C_{10} -alquinilo,

donde además

R^{15} es hidrógeno, y

R^{16a} , R^{16b} se seleccionan de manera independiente del grupo que comprende hidrógeno y C_1 - C_{10} -alquilo, o forman juntos metileno o 1,2-etandiilo,

o

R^{15} , R^{16a} son juntos un átomo de oxígeno, o se suprimen al formarse un enlace doble entre C^{15} y C^{16} , y

R^{16b} es hidrógeno o C_1 - C_{10} -alquilo,

R^{18} es hidrógeno o C_1 - C_3 -alquilo,

y también sus solvatos, hidratos, estereoisómeros y sales,

con excepción de la γ -lactona de 17α -(2-carboxivinil)- 17β -hidroxi-19-nor-androst-4-en-3-ona (γ -lactona del ácido

24

17 β -hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico).

La numeración del esqueleto de C de los derivados de acuerdo con la invención con la fórmula química general I se realiza de manera convencional, de acuerdo con la numeración de un esqueleto esteroide, p.ej., como se describe en Fresenius, *loc. cit.* De manera análoga, con relación a R⁴, R⁶, R⁷ y R¹⁸, la numeración de los radicales indicados en las reivindicaciones corresponde a la posición de unión en el esqueleto de C de los derivados. En consecuencia, por ejemplo, el radical R⁴ se une en la posición C⁴ del derivado de acuerdo con la invención.

Con relación a los grupos definidos para Z, cada uno de los grupos NOR' y NNHSO₂R' se une por medio de un enlace doble con el N en el esqueleto de C del derivado, de acuerdo con =NOR', o bien =NNH-SO₂R'. OR' en NOR' y NHSO₂R' en NNHSO₂R' pueden hallarse en una posición sin o anti.

Los grupos alquilo en R', R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R^{16a} y R^{16b}, y también en R¹⁹, R²⁰, R^{21a}, R^{21b} y R²² en las fórmulas químicas generales que se indicarán más adelante, son grupos alquilo de cadena recta o ramificada con 1-10 átomos de carbono, tales como, p.ej., metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo, decilo. El alquilo en R¹⁸ preferiblemente es metilo, etilo, propilo o isopropilo. Los grupos alquilo R', R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R^{16a}, R^{16b} y R¹⁸ también pueden estar perfluorados o sustituidos con 1-5 átomos halógenos, grupos hidroxilo,

85

grupos C_1-C_4 -alcoxilo, grupos C_6-C_{12} -arilo (los cuales pueden estar sustituidos con 1-3 átomos halógenos). En particular, el alquilo también puede ser hidroximetileno ($HO-CH_2$), hidroxietileno ($HO-C_2H_4$), hidroxipropileno ($HO-C_3H_6$) e hidroxibutileno ($HO-C_4H_8$), y también sus isómeros.

Los grupos alquenilo R^{6a} , R^{6b} y R^7 son grupos alqueno de cadena recta o ramificada con 2-10 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, vinilo, propenilo, butenilo, pentenilo, isobutenilo, isopentenilo.

Los grupos alquinilo R^{6a} , R^{6b} y R^7 son grupos alquino de cadena recta o ramificada con 2-10 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, isobutinilo, isopentinilo.

Los grupos alquenilo y alquinilo R^{6a} , R^{6a} y R^7 pueden estar sustituidos con 1-5 átomos halógenos, grupos hidroxilo, grupos C_1-C_3 -alcoxilo, grupos C_6-C_{12} -arilo (los cuales pueden estar sustituidos con 1-3 átomos halógenos).

Los grupos cicloalquilo R^7 son grupos cicloalquilo con 3-6 átomos de carbono, por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo R^7 pueden estar sustituidos con grupos halógeno, OH, O-alquilo, CO_2H , CO_2 -alquilo, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CN$, C_1-C_{10} -alquilo, C_1-C_{10} -acilo, C_1-C_{10} -aciloxilo.

Los arilos en R' son radicales carbocíclicos o heterocíclicos sustituidos o no sustituidos con uno o más heteroátomos, tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo,

piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, tiazolilo, los cuales pueden estar sustituidos con uno o más de los siguientes grupos: halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NH₂, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₁₀-alquilo, C₁-C₁₀-acilo, C₁-C₁₀-aciloxilo. Siempre que se mencione otro arilo como sustituyente en un alquilo, alqueniilo o alquiniilo, se tratará en particular de grupos arilo con 6-12 átomos de carbono.

Los aralquilos en R' y R⁷ son grupos aralquilo que pueden hallarse en un anillo de hasta 14 átomos de C, preferiblemente de entre 6 y 10 átomos de C, y en una cadena de alquilo de entre 1 y 8 átomos de C, preferiblemente de entre 1 y 4 átomos de C. Los radicales alquilo son, por ejemplo, bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo, piridilpropilo. Los anillos pueden estar sustituidos con uno o más de los siguientes grupos: halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, -NO₂, -N₃, -CN, C₁-C₂₀-alquilo, C₁-C₂₀-acilo, C₁-C₂₀-aciloxilo.

Siempre que se mencionen alcóxilos (O-alquilos) como sustituyentes en alquilos, se tratará de grupos alcóxilo con 1-4 átomos de carbono, y siempre que se mencionen alcóxilos como sustituyentes en alqueniilos y alquiniilos, se tratará de grupos alcóxilo con 1-3 átomos de carbono. En particular, los alcóxilos pueden ser metóxilo, etóxilo y propóxilo.

Siempre que se mencionen acilos (CO-alquilos) como sustituyentes en cicloalquilos y arilos, se tratará de grupos acilo con 1-10 átomos de carbono, y siempre que se mencionen acilos como sustituyentes en aralquilos, se tratará de grupos

89

acilo con 1-20 átomos de carbono. En particular, el acilo puede ser formilo, acetilo, propionilo y butirilo.

Siempre que se mencionen aciloxilos (O-CO-alquilos) como sustituyentes en cicloalquilos y arilos, se tratará de grupos aciloxilo con 1-10 átomos de carbono, y siempre que se mencionen aciloxilos como sustituyentes en aralquilos, se tratará de grupos aciloxilo con 1-20 átomos de carbono. En particular, el aciloxilo puede ser formiloxilo, acetiloxilo, propioniloxilo y butiriloxilo.

Halógeno significa flúor, cloro o bromo.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, Z se selecciona del grupo que comprende oxígeno, NOR' y NNHSO₂R'.

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, Z representa oxígeno.

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, R⁴ es hidrógeno o cloro.

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, R^{6a}, R^{6b} forman juntos 1,2-etandiilo, o cada uno es hidrógeno.

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, R⁷ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, metilo, etilo y vinilo.

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, R^{6a}, R⁷ forman juntos metileno.

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, R^{6a} y R⁷ se suprimen al formarse un enlace doble



entre C^6 y C^7 .

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, R^{15} es hidrógeno.

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, R^{15} , R^{16a} se suprimen al formarse un enlace doble entre C^{15} y C^{16} , o R^{15} , R^{16a} son juntos un átomo de oxígeno.

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, R^{16a} es hidrógeno y R^{16b} es metilo.

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, R^{16a} y R^{16b} son hidrógeno.

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, R^{16a} y R^{16b} forman juntos metileno o 1,2-etandiilo.

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, R^{18} es hidrógeno o metilo.

Se prefieren los compuestos de la fórmula general I donde

Z es oxígeno, un grupo NOR', donde R' es hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo, arilo o C_7 - C_{12} -aralquilo,

R^4 es hidrógeno o halógeno,

y

R^{6a} , R^{6b} son independientemente hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo, C_2 - C_6 -alquenilo o C_2 - C_6 -alquinilo, o forman juntos metileno o 1,2-etandiilo, y

R^7 es hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo, C_3 - C_6 -cicloalquilo, C_2 - C_6 -alquenilo o C_2 - C_6 -alquinilo,

o

R^{6a} , R^7 se suprimen al formarse un enlace doble entre C^6

y C⁷, o forman juntos metileno, y

R^{6b} se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo y C₂-C₆-alquinilo,

donde además

R¹⁵ es hidrógeno, y

R^{16a}, R^{16b} son independientemente hidrógeno o C₁-C₆-alquilo, o forman juntos metileno o 1,2-etandiilo,

o

R¹⁵, R^{16a} se suprimen al formarse un enlace doble entre C¹⁵ y C¹⁶, y

R^{16b} es hidrógeno o C₁-C₆-alquilo,

R¹⁸ es hidrógeno, metilo o etilo.

En particular, se prefieren los compuestos de la fórmula general I donde

Z es oxígeno o un grupo NOR', donde R' es hidrógeno o C₁-C₃-alquilo,

R⁴ es hidrógeno, cloro o bromo,

y

R^{6a}, R^{6b} son independientemente hidrógeno, C₁-C₃-alquilo o C₂-C₄-alquenilo, o forman juntos metileno o 1,2-etandiilo, y

R⁷ es hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₃-C₄-cicloalquilo o C₂-C₄-alquenilo,

o

R^{6a}, R⁷ se suprimen al formarse un enlace doble entre C⁶ y C⁷, o forman juntos metileno, y

R^{6b} es hidrógeno, C₁-C₃-alquilo o C₂-C₄-alquenilo,

donde además

98

R^{15} es hidrógeno, y

R^{16a} , R^{16b} son hidrógeno, o forman juntos metileno o 1,2-etandiilo,

o

R^{15} , R^{16a} se suprimen al formarse un enlace doble entre C^{15} y C^{16} , y

R^{16b} es hidrógeno,

R^{18} es hidrógeno o metilo.

Se incluyen expresamente todos los estereoisómeros y mezclas de isómeros posibles, incluyendo racematos del compuesto de la fórmula química general I, donde la posición del anillo delta-lactona insaturado puede aparecer en el derivado de la invención en dos formas isómeras. Cada uno de los mencionados sustituyentes en el esqueleto básico esteroide puede estar presente tanto en una posición α - como en una posición β -. Además, los sustituyentes en el esqueleto básico esteroide que contienen un enlace doble, y cuyo enlace doble tiene al menos un sustituyente en cada átomo de C que no es H, pueden estar presentes tanto en configuración E- como también en configuración Z-. Los grupos fijados a dos átomos de C vecinos de la estructura, p.ej. un átomo de oxígeno, metileno o 1,2-etandiilo se fijan en posición α,α - o en posición β,β -.

También se incluyen expresamente todas las modificaciones cristalinas del compuesto de la fórmula química general I.

Se incluyen expresamente también los derivados de la

91

invención en forma de solvatos, particularmente de hidratos, donde los compuestos de la invención contienen disolventes polares, particularmente de agua como elemento estructural de la retícula cristalina de los compuestos de la invención. El disolvente polar, particularmente agua, puede estar presente en una relación estequiométrica o no estequiométrica. Cuando se trata de solvatos o hidratos estequiométricos también se habla de hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-, etc. -solvatos o hidratos.

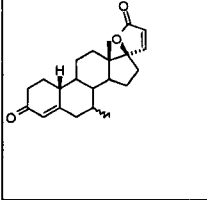
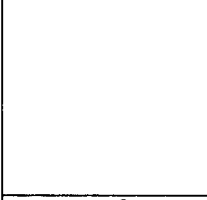
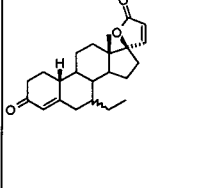
Si se encuentra contenida una función ácida, son apropiadas como sales las sales aceptables desde el punto de vista fisiológico de bases orgánicas e inorgánicas, tales como p. ej. las sales alcalinas y alcalinotérreas bien solubles, así como las sales de N-metil-glucamina, D-metil-glucamina, etil-glucamina, lisina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base Sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Si se encuentra contenida una función básica, son apropiadas las sales aceptables desde el punto de vista fisiológico de ácidos orgánicos e inorgánicos, como de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido tartárico, entre otros.

Se comprobó que los compuestos de la invención o sus derivados presentan fuerte efecto gestagénico. Además, algunos interesantes compuestos de la invención se integran con el receptor de mineralcorticoide y están en condiciones de producir un efecto antagónico. Además, en cuanto al re-

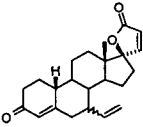
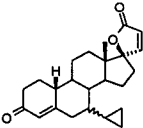
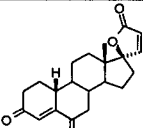
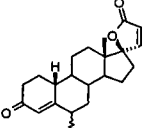
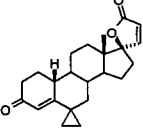
92

ceptor de andrógeno, los compuestos de la invención presentan un efecto neutro a ligeramente androgénico. Otra propiedad de la mayoría de los compuestos consiste en que las uniones de estos compuestos en el receptor de progesterona y en el receptor de mineralcorticoide son relativamente equilibradas entre sí, de manera tal que en ellos la relación entre la capacidad de fijación en el receptor de progesterona y la capacidad de fijación en el receptor mineralcorticoide es menor que en la drospirenona. Por lo tanto, el efecto antimineralcorticoide de estos compuestos -con un efecto gestagénico dado- es menor que en la drospirenona. Si se determina la dosis de un compuesto dado de la invención sobre la base de su efecto gestagénico, el efecto antimineralcorticoide de este compuesto es menor con esta dosis que cuando se usa drospirenona.

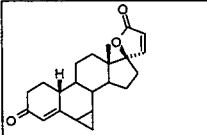
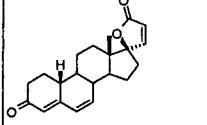
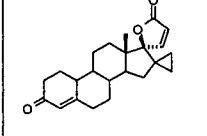
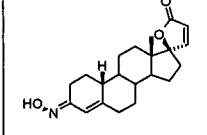
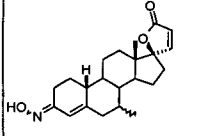
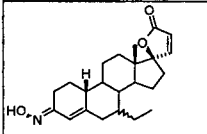
Los compuestos que se indican a continuación son compuestos particularmente preferidos de acuerdo con la invención:

	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-7α-metil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 2A)
	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-7β-metil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 2B)
	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-7α-etil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 3A)

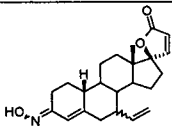
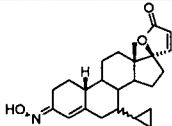
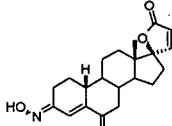
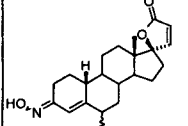
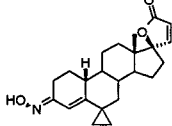
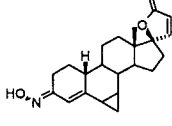
93

	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-7β-etil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 3B)
	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-7α-vinil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 4A)
	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-7β-vinil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 4B)
	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-7α-ciclopropil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 12A)
	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-7β-ciclopropil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 12B)
	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-6-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-6α-hidroximetilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-6β-hidroximetilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 17)
	γ-lactona del ácido 6,6-(1,2-etandiil)-17β-hidroxi-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 18)

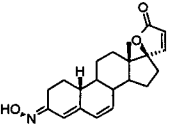
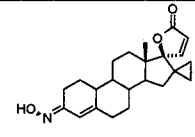
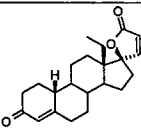
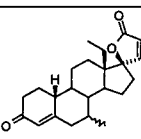
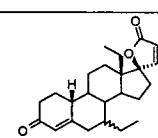
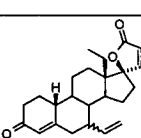
94

	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-6α,7α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 20B) γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-6β,7β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 20A)
	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 1)
	γ-lactona del ácido 16,16-(1,2-etandiil)-17β-hidroxi-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 5)
	γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-metil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-metil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-etil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-etil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico



	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α -vinil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 β -vinil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α -ciclopropil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 β -ciclopropil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6-metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 α -hidroximetilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 β -hidroximetilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 α ,7 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

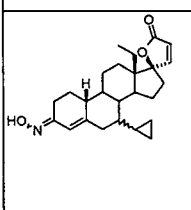
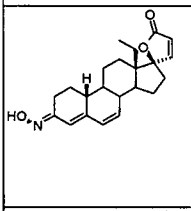
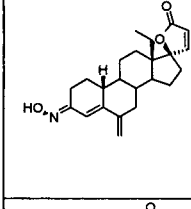
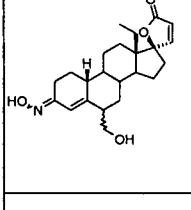
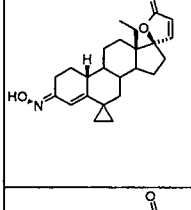
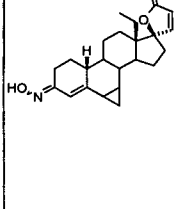
96

	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 β ,7 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-16,16-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 6)
	γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α ,18-dimetil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 8A)
	γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β ,18-dimetil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 8B)
	γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -etil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 9A)
	γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -etil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 9B)
	γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -vinil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 10A)

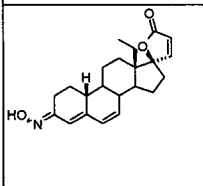
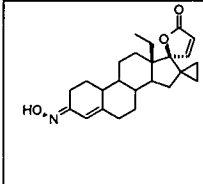
	γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -vinil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 10B)
	γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -ciclopropil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 11A)
	γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -ciclopropil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 11B)
	γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-ona-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-18-metil-6-metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 α -hidroximetilen-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 β -hidroximetilen-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 15)
	γ -lactona del ácido 6,6-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 16)
	γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-18-metil-6 α ,7 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 19B)
	γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-18-metil-6 β ,7 β -

	metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 19A)
	γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 7)
	γ -lactona del ácido 16,16-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α ,18-dimetil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 β ,18-dimetil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α -etil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 β -etil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α -vinil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -

OK

	hidroxi-7 β -vinil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α -ciclopropil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 β -ciclopropil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-18-metil-6-metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 α -hidroximetilen-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 β -hidroximetilen-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-18-metil-6 α ,7 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -

100

	hidroxi-18-metil-6 β ,7 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-16,16-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido 4-cloro-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 13)
	γ -lactona del ácido 4-cloro-17 β -hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 14)

Gracias a su efectividad gestagénica, los nuevos compuestos que tienen la fórmula química general I pueden usarse solos o en combinación con estrógeno en medicamentos contraceptivos.

Por eso, los derivados de la invención son apropiados particularmente para obtener un medicamento oral para la contracepción y para el tratamiento de trastornos pre-, peri- y posmenopáusicos, incluyendo el uso en preparaciones para la terapia de sustitución hormonal (HRT).

Debido a su perfil de efecto favorable, los derivados de la invención también son particularmente apropiados para el tratamiento de trastornos premenstruales como cefaleas,

101

estados de ánimo depresivos, retención de agua y mastodinia.

Particularmente preferido es el uso de los derivados de la invención para la preparación de un medicamento con efecto gestagénico, preferentemente también antimineralcorticoide y neutra a ligeramente androgénico.

Un tratamiento con los derivados de la invención se lleva a cabo preferentemente en humanos, aunque también se puede aplicar a especies de mamíferos como p. ej. perros y gatos.

Para usar los derivados de la invención como medicamento se los combina con al menos un excipiente farmacéutico apto desde el punto de vista farmacéutico, p. ej. excipientes. El excipiente es apropiado p. ej. para la aplicación parenteral, preferentemente para la administración oral. Se trata de materiales auxiliares inertes, orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente apropiados, como por ejemplo, agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicol etc. Los medicamentos pueden presentarse en forma sólida, p. ej. como comprimidos, gránulos, supositorios, cápsulas o en forma líquida, p. ej. como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso necesario contienen además, coadyuvantes tales como agentes conservantes, -estabilizantes, -humectantes o emulsio-nantes, sales para modificar la presión osmótica o amortiguadores. Para la aplicación parenteral son apropiadas particularmente las soluciones oleosas como por ejemplo soluciones en aceite de sésamo, aceite de ricino y aceite de

102

semilla de algodón. Para aumentar la solubilidad se pueden agregar activantes de la solubilidad como por ejemplo benzoato de bencilo o alcohol bencílico. También es posible incorporar los derivados de la invención en un sistema transdérmico y aplicarlo en forma transdérmica. Para la aplicación oral se pueden usar particularmente comprimidos, gránulos, cápsulas, píldoras, suspensiones o soluciones.

Las vías de aplicación pueden ser p. ej. la administración intravaginal o intrauterina. Esta se puede llevar a cabo por medio de soluciones aceptables desde el punto de vista fisiológico, como p. ej. soluciones acuosas u oleosas con o sin activador de disolución apropiado, agentes de dispersión o emulsionantes. Los aceites apropiados que se pueden usar son p. ej. aceite de maní aceite de semilla de algodón, aceite de ricino o aceite de sésamo. La lista de aceites no se limita a la mencionada.

Para la administración intravaginal o intrauterina se pueden usar sistemas especiales como un sistema intravaginal (p. ej. anillo vaginal, SAV) o un dispositivo intrauterino (DIU) que liberan una sustancia activa de la presente invención desde un reservorio, aún durante un tiempo prolongado (p. ej. 1, 2, 3, 4 o 5 años).

A modo de ejemplo de dispositivo intrauterino mencionaremos MIRENA® En este caso se trata de un dispositivo intrauterino de BAYER SCHERING PHARMA AG con forma de T que libera levonorgestrel.

La aplicación también se puede realizar por medio de un

103

sistema de depósito implantable, de un material inerte como p. ej. un polímero biodegradable o un polímero de silicona sintético. Estos sistemas de depósito liberan la sustancia activa en forma controlada durante un período de tiempo más o menos prolongado (p. ej. 3 meses a 3 años) y se implantan de manera subcutánea.

La dosis de los derivados de la invención en las preparaciones contraceptivas debe ser de 0,01 a 10 mg por día. En los tratamientos de trastornos premenstruales, la dosis diaria es de aprox. 0,1 a 20 mg. Los derivados gestagénicos de la invención, contenidos en preparaciones contraceptivas y en medicamentos para el tratamiento de trastornos premenstruales se administran preferentemente por vía oral. La dosis diaria se toma preferentemente una vez por día. Las dosis mencionadas precedentemente se refieren a formas de administración orales.

Cuando se usa una formulación de depósito la respectiva dosis diaria equivalente a las mencionadas dosis orales se libera continuamente de los sistemas de depósito de uso prolongado que se han descripto más arriba.

De una formulación de depósito, p.ej. de un dispositivo intrauterino, se libera diariamente una cantidad de 0,005 a 10 mg de un compuesto de la fórmula general 1.

En las preparaciones contraceptivas, los componentes gestagénicos y estrógenos de la sustancia activa se aplican preferentemente juntos, por vía oral. La dosis diaria se administra preferentemente una vez por día.

104

Como estrógenos se pueden usar estrógenos sintéticos, preferentemente etinilestradiol, aunque también mestranol, así como estrógenos naturales, incluyendo fitoestrógenos.

El estrógeno se administra en una cantidad diaria que corresponde al efecto farmacológico de 0,01 a 0,04 mg etinilestradiol. Esta cantidad corresponde a una forma de administración oral. Si se elige otra forma de administración se utilizará una dosis equivalente a la mencionada dosis oral.

En los medicamentos para el tratamiento de trastornos pre-, peri- y posmenopáusicos y para la terapia de sustitución hormonal se pueden usar como estrógenos, en primera línea estrógenos naturales, sobre todo el estradiol, aunque también los ésteres de estradiol, p. ej. valerato de estradiol o también estrógenos conjugados (CEEs = Conjugated Equine Estrogens).

Los efectos gestagénicos, antimineralcorticoides y androgénicos o antiandrogénicos de los compuestos de la invención se analizaron con los siguientes métodos:

1. Ensayo de fijación en receptor de progesterona:

Usando citosol de células de insectos que expresan receptor de progesterona (Hi5) se determinó la capacidad de fijación competitiva en el receptor de progesterona por medio de la capacidad de expulsar del receptor ^3H -progesterona como sustancia de referencia A. Si un compuesto dispone de una afinidad correspondiente a progesterona, esto responde a un factor de competición (KF) de 1. Los valores KF superiores a 1 se caracterizan por una afinidad menor con el receptor de

105

progesterona, mientras que los valores KF inferiores a 1 se caracterizan por una afinidad mayor con el receptor de progesterona.

2. Ensayo de fijación en el receptor de mineralocorticoide:

El ensayo se lleva a cabo en forma análoga a 1, con las siguientes modificaciones: Se usó citosol de células de insectos que expresan receptor de mineralocorticoide (Hi5) y la sustancia de referencia A era ^3H -aldosterona.

3. Ensayo de fijación en el receptor de andrógeno:

El ensayo se lleva a cabo en forma análoga a 1, con las siguientes modificaciones: Se usó citosol de células de insectos que expresan receptor de andrógeno (Hi5) y la sustancia de referencia A era ^3H -testosterona.

Los resultados de los ensayos de fijación, así como la relación de los factores competición KF(PR) y KR(MR) se han volcado en la Tabla 1, donde también se mencionan los de drospirenona como sustancia de referencia A para comparar los valores de fijación en el receptor

4. Determinación del efecto gestagénico con ayuda de ensayos de transactivación:

Para cultivar las células usadas para el ensayo se usó medio de cultivo DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium: 4500 mg/ml glucosa; PAA, #E15-009) con 10% FCS (Biochrom, S0115, Lote #615B), 4 mM L-glutamina, 1 % penicilina/estreptomicina, 1 mg/ml G418 y 0,5 µg/ml puromicina.

En bandejas de cultivo de tejido blanco opaco de 96

106

depresiones (PerkinElmer, #P12-106-017), se cultivaron líneas de células reporter (células CHO K1 transfectadas en forma estable con una proteína de fusión del dominio de fijación de ligandos PR y un dominio de transactivación Gal4 así como una construcción reporter que contenía la luciferasa bajo el control de un promotor que responde a Gal4) con una densidad de 4×10^4 células por depresión y se mantuvieron en medio de cultivo con 3 % DCC-FCS (suero tratado con carbón activado, para eliminar componentes molestos contenidos en el suero). Los compuestos que se deseaban analizar se agregaron ocho horas más tarde y las células fueron incubadas con las células durante 16 horas. Los ensayos se realizaron por triplicado. Al final de la incubación se retiró el medio que contenía el efector y se sustituyó por amortiguador de lisina. Después de haber agregado sustrato de ensayo de luciferasa (Promega, #E1501), las bandejas con 96 depresiones se colocaron en un luminómetro de microbandejas (Pherastar, BMG labtech) y se midió la luminiscencia. Los valores IC_{50} fueron evaluados usando un software para calcular relaciones dosis/efecto. En la Tabla 2 se han volcado resultados de ensayos y para comparación, respectivos resultados de drospirenona como sustancia de referencia A.

5. Determinación del efecto antimineralcorticoide por medio de ensayos de transactivación:

La determinación de la actividad antimineralcorticoide de las sustancias de ensayo se llevó a cabo en forma análoga a los ensayos de transactivación que se han descripto más

arriba.

Se realizaron las siguientes modificaciones: Se usaron líneas de células reporter (células MDCK) que expresan el receptor mineralocorticoide humano y contienen transitoriamente una construcción reporter que contiene luciferasa bajo el control de un promotor que responde a una hormona esteroide.

Para cultivar las células usadas para el ensayo se usó como medio de cultivo DMEM EARLE'S MEM (PAA, Cat.: E15-025) con 100U penicilina / 0,1mg/ml estreptomicina (PAA, Cat: P11-010), 4mM L-glutamina (PAA, Cat: M11-004) así como suero fetal de ternero (BIO Witthaker, Cat: DE14-801F).

Para determinar la efectividad antimineralcorticoide se agregó 1 nM aldosterona (SIGMA-6628, Lot 22H4033) a las células, para lograr una estimulación casi máxima del gen reporter. Una inhibición del efecto indica un efecto antimineralcorticoide de las sustancias (Tabla 2; para comparación, respectivos valores para drospirenona (A)).

6. Determinación del efecto androgénico / antiandrogénico por medio de ensayos de transactivación:

La determinación del efecto androgénico / antiandrogénico de las sustancias de ensayo se llevó a cabo en forma análoga a los ensayos de transactivación que se describieron más arriba.

Se introdujeron las siguientes modificaciones: Se usaron líneas de células reporter (células PC3) que expresan el receptor de andrógeno, así como una construcción reporter que contiene luciferasa bajo el control de un promotor que

108

responde a una hormona esteroide.

Para cultivar las células usadas para el ensayo se usó como medio de cultivo, medio RPMI sin rojo de fenol (PAA, #E15-49), con 100U penicilina / 0,1mg/ml estreptomicina (PAA, Cat: P11-010), 4 mM L-glutamina (PAA, Cat: M11-004) así como suero fetal de ternero (BIO Witthaker, Cat: DE14-801F).

Para determinar la efectividad antiandrogénica se agregaron 0,05 nM R1881 a las células, para lograr una estimulación casi máxima del gen reporter. Una inhibición del efecto demostró un efecto androgénico de las sustancias (Tabla 2; para comparación, respectivos valores para drospirenona (A)).

Si aquí no se describe la preparación de los compuestos iniciales, son conocidos para el técnico o son análogos de compuestos conocidos o que se pueden preparar de acuerdo con procedimientos que se describen en la presente. Las mezclas de isómeros se pueden separar según métodos corrientes como p. ej. cristalización, cromatografía o formación de sales, para obtener dos diferentes compuestos. Las sales se obtienen de manera corriente mezclando una solución de los compuestos de la fórmula química general I con la cantidad equivalente o un exceso de una base o ácido, que opcionalmente se encuentra en solución, separando opcionalmente el precipitado o preparando la solución de manera habitual.

Los compuesto de la fórmula química general I se preparan a partir de compuestos de la fórmula química general 1a (Esquema 2) o 1b (Esquema 3), según el procedimiento indicado en el Esquema 1, en los cuales R^4 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^{15} ,

104

R^{18} y Z tienen los significados mencionados más arriba, con la condición que R^6 , R^7 del compuesto de la fórmula química general 8b formen juntos oxígeno o metileno, y donde

R^{16a} , R^{16b} en los compuestos de las fórmulas químicas generales 32a y 40a formen juntos metileno,

en los compuestos de las fórmulas químicas generales 32b y 40b formen juntos 1,2-etandiilo y

en los compuestos de las fórmulas químicas generales 32c y 40c sean, independientemente entre sí, alquilo- C_1-C_{10} ,

U es un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxilo OR^{19} o un grupo alquileo- $C_2-C_{10}-\alpha,\omega$ -dioxilo, que puede ser de cadena lineal o ramificada, donde

R^{19} representa un radical alquilo- C_1-C_{20} ,

R^{20} es un radical alquilo- C_1-C_{20} ,

X es un grupo $NR^{21a}R^{21b}$ o un grupo alcoxilo OR^{22} ,

R^{21a} , R^{21b} son, independientemente entre sí, alquilo- C_1-C_{10} o forman juntos un grupo $C_4-C_{10}-\alpha,\omega$ -alquileo, que puede ser de cadena lineal o ramificada, y

R^{22} es un radical alquilo- C_1-C_{20} .

Para el técnico resulta sobreentendido que en las descripciones de las transformaciones sintéticas siempre se supone que los otros grupos funcionales que pueden estar presentes en la estructura esteroide están debidamente protegidos.

La introducción de un enlace doble 6,7 en formación de compuestos que tienen las fórmulas generales 5, 8a, 10 o 12 se realiza por medio de bromación de los respectivos 3,5-

116

dienoléteres 4, 7, 9 o 11 y siguiente separación de ácido bromhídrico (véase p. ej. J. Fried, J.A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, de Nostrand Reinhold Company 1972, páginas 265-374).

La bromación dienoleterica de los compuestos 4, 7, 9 o 11 se puede llevar a cabo p. ej. en forma análoga a las instrucciones de *Steroids* 1, 233 (1963). La separación de ácido bromhídrico con formación de los compuestos que tienen las fórmulas generales 5, 8a, 10 o 12 se logra calentando el compuesto de 6-bromo con reactivos básicos, como p. ej. LiBr o Li_2CO_3 en disolventes apróticos como dimetilformamida, a temperaturas de 50-120°C o calentando los compuesto de 6-bromo en un disolvente como colidina o lutidina.

La introducción de un sustituyente R^4 se puede realizar por ejemplo, a partir de un compuesto que tiene alguna de las fórmulas generales 3, 5, 6, 8a, 8b o 10 por epoxidación del enlace doble 4,5 con peróxido de hidrógeno en condiciones alcalinas y transformación de los epóxidos que se forman en un disolvente apropiado con ácidos que tienen la fórmula química general H-R^4 , donde R^4 puede ser un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo. Los compuestos en los cuales R^4 significa bromo se pueden convertir p.ej. con éster metílico del ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonilo)acético en dimetilformamida en presencia de ioduro de cobre(I) para dar compuestos en los cuales R^4 significa flúor. Como alternativa se puede introducir directamente halógeno partiendo de un compuesto que tiene una de las fórmulas generales 3, 5, 6,

14

8a, 8b o 10, por conversión con cloruro de sulfurilo o bromuro de sulfurilo en presencia de una base apropiada como p.ej. piridina, donde R^4 significa cloro o bromo.

El compuesto 5 o 12 se transforma por metenilización del enlace doble 6,7 por métodos conocidos, p. ej. con metiluro de dimetilsulfoxonio (véase p. ej. DE-A 11 83 500, DE-A 29 22 500, EP-A 0 019 690, US-A 4,291,029; *J. Am. Chem. Soc.* 84, 867 (1962)) en un compuesto 8b o 13 (R^6 , R^7 juntos son un grupo metileno), donde se obtiene una mezcla de los isómeros α - y β . Esta mezcla se puede separar p. ej., por cromatografía, para dar los diferentes isómeros.

Como se describe en los ejemplos o en forma análoga a estas instrucciones, los compuestos del tipo 8b o 13 se pueden obtener usando reactivos análogos de los allí descriptos.

La síntesis del compuesto espirocíclico 10 (R^{6a} , R^{6b} forman juntos, 1,2-etandiilo) parte de los compuestos 3 o 6, que se transfieren primeramente a un derivado de 3-amino-3,5-dieno 7 ($X = NR^{21a}R^{21b}$). Por conversión con formalina en solución alcohólica se obtiene el derivado de 6-hidroximetileno 8a ($R^6 =$ hidroximetileno). Después de transferir el grupo hidroxilo a un grupo de escape, como p. ej. un mesilato, tosilato o también benzoato, se puede obtener el compuesto 10 por transformación con ioduro de trimetilsulfoxonio usando bases tales como hidróxidos alcalinos o alcoholatos alcalinos en disolventes apropiados como p. ej. dimetilsulfóxido.

Para introducir un grupo 6-metileno se puede deshidratar

112

el compuesto **8a** (R^6 = hidroximetileno) con p. ej. ácido clorhídrico en dioxano/agua. También se puede obtener el compuesto **10** (R^{6a} , R^{6b} juntos son metileno) después de transferir el grupo hidroxilo a un grupo de escape como p. ej. mesilato, tosilato o también benzoato (véase DE-A 34 02 329, EP-A 0 150 157, US-A 4,584,288; *J. Med. Chem.* 34, 2464 (1991)).

Otra posibilidad para obtener compuestos 6-metileno **10** comprende la conversión directa de las 4(5) 3-cetonas insaturadas como p.ej. el compuesto **8a** (R^6 = hidrógeno), con acetales del formaldehído en presencia de acetato de sodio con p. ej. cloruro de fósforo o pentacloruro de fósforo en disolventes apropiados como cloroformo (véase p. ej. K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent y R. Wiechert, *Synthesis* 34 (1982)).

Los compuestos de 6-metileno pueden usarse para obtener compuestos de la fórmula química general **10**, en los cuales R^{6a} es metilo y R^{6b} y R^7 forman juntos un enlace adicional

Para esto se puede usar p. ej. un procedimiento que se describe en *Tetrahedron* 21, 1619 (1965), con el cual se logra una isomerización del enlace doble calentando los compuestos de 6-metileno en etanol con 5% catalizador paladio/carbón, que fue tratado previamente con hidrógeno o calentando con una pequeña cantidad de ciclohexeno. La isomerización también se puede llevar a cabo con un catalizador no pretratado agregando una pequeña cantidad de ciclohexeno a la mezcla de reacción. La aparición de pequeñas proporciones de productos hidrogenados se puede impedir agregando un exceso de acetato de sodio.

113

Como alternativa, el compuesto 9 ($X = OR^{22}$) se puede usar como precursor. La preparación directa de derivados de 6-metil-4,6-dien-3-ona se ha descripto, véase K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent y R. Wiechert, *Lieb. Ann.* 712 (1983)).

Los compuestos 10, en los cuales R^{6b} es una función α -metilo, se pueden obtener en condiciones apropiadas a partir de los compuestos 6-metileno (10: R^{6a} , R^{6b} juntos son metileno) por hidrogenación. Los mejores resultados (hidrogenación selectiva de la función exometileno) se obtienen por hidrogenación de transferencia (*J. Chem. Soc.* 3578 (1954)). Si se calientan los derivados de 6-metileno 10 en un disolvente apropiado, como p. ej. etanol, en presencia de un dador de hidruro como p. ej. ciclohexeno, se obtienen derivados de 6α -metilo con muy buen rendimiento. Pequeñas proporciones de compuestos de 6β -metilo se pueden isomerizar en forma ácida (*Tetrahedron* 1619 (1965)).

También es posible la obtención puntual de compuestos de 6β -metilo. Para esto se convierten las 4-En-3-onas como por ejemplo el compuesto 8a, p. ej. con etilenglicol, trimetilortoformiato en diclorometano en presencia de cantidades catalíticas de un ácido, p. ej. ácido p-toluenosulfónico, en los respectivos 3-cetales. Durante esta catalización isomeriza el enlace doble a la posición C^5 . Se puede lograr una epoxidación selectiva de este enlace doble 5 p. ej. usando perácidos orgánicos, p. ej. de ácido m-cloroperbenzoico en un disolvente apropiado como diclorometano. Como alternativa de esto, la epoxidación también se puede llevar a cabo con

114

peróxido de hidrógeno en presencia de p.ej. hexacloroacetona o 3-nitrotrifluoroacetofenona. Luego, los 5,6 α -epóxidos formados se pueden abrir axialmente usando respectivos halogenuros de alquilmagnesio o compuestos de alquil litio. De esta manera se obtienen compuestos 5 α -hidroxi-6 β -alquilo. La separación de los grupos protectores 3-ceto se puede llevar a cabo con obtención de la función 5 α -hidroxi por tratamiento en condiciones ácidas suaves (ácido acético o ácido clorhídrico 4 n a 0°C). La eliminación básica de la función 5 α -hidroxi con p. ej. hidróxido de sodio acuoso diluido da los compuestos de 3-ceto-4-eno con un grupo 6-alquilo en posición β . Como alternativa de esto, la separación de cetales en condiciones rigurosas (con ácido clorhídrico acuoso y otro ácido fuerte) da los respectivos compuestos 6 α -alquilo.

La introducción de un grupo 7-alquilo-, -7-alqueno o -7-alquino con formación de compuestos que tienen la fórmula química general 6 se lleva a cabo por 1,6-adición de un respectivo compuesto metalorgánico al precursor que tiene la fórmula química general 5 con la acción de sales de cobre. Se prefieren metales bivalentes como magnesio y zinc; como contraiones se prefieren cloro, bromo y iodo. Las sales de cobre apropiadas son compuestos de cobre mono- y bivalentes como p. ej. cloruro de cobre, bromuro de cobre o acetato de cobre. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte como p. ej. tetrahidrofurano, dietiléter o diclorometano.

Los compuestos obtenidos 3, 5, 6, 8a, 8b, 10, 11 o 12, en los cuales Z representa un átomo de oxígeno, pueden ser

convertidos en sus respectivas oximas de configuración E/Z o sulfonilhidrazonas (fórmula química general I donde Z significa NOR', NNHSO₂R') por conversión con clorhidratos de hidroxilamina, clorhidratos de alquiloaminas o sulfonilhidrazinas en presencia de una amina terciaria a temperaturas de entre -20 y +40°C. Son bases terciarias apropiadas p. ej. trimetilamina, trietilamina, piridina, N,N-dimetilaminopiridina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,5-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU), donde se prefiere piridina. Un procedimiento análogo se describe p. ej. en la WO 98/24801 A para la preparación de respectivos derivados 3-oxiimino de la drospirenona.

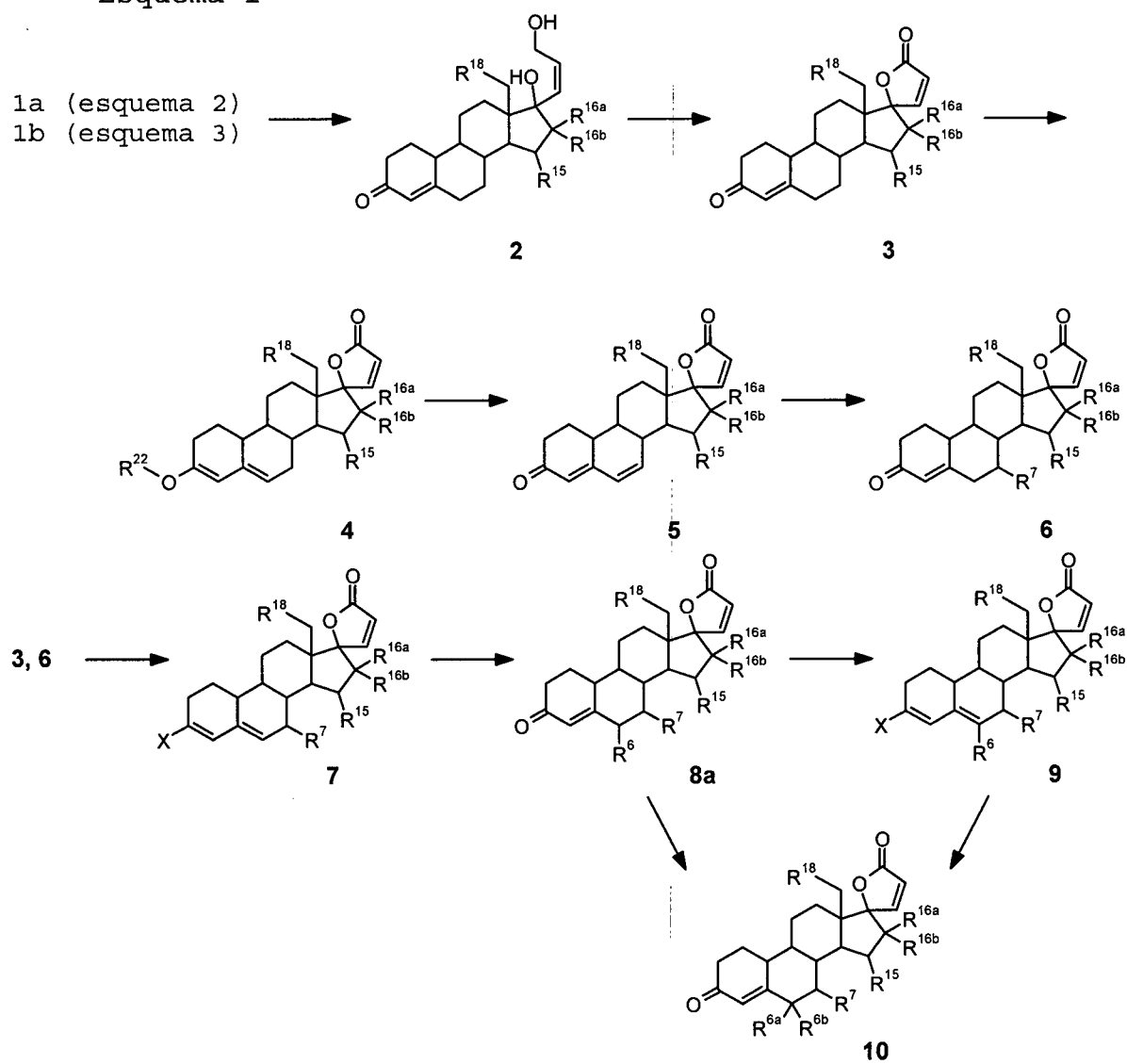
La separación del grupo 3-oxo de la preparación de un producto final de la fórmula química general I, donde Z significa dos átomos de hidrógeno se puede llevar a cabo p. ej. de acuerdo con las instrucciones de la DE-A 28 05 490 por separación reductiva de un tiocetal del compuesto 3-ceto en un precursor apropiado como p. ej. compuestos de las fórmulas generales 3, 5, 6, 8a, 8b, 10, 11 o 12.

La formación de espirolactonas para dar compuestos de una de las fórmula química generales 3 o 8b se realiza por oxidación partiendo de los respectivos compuestos 17-hidroxipropenilo 2 o 13. Entre los métodos de oxidación mencionaremos p. ej. la oxidación de Jones, la oxidación con permanganato de potasio, p. ej. en un sistema acuoso de ter.-butanol y fosfato hidrógeno de sodio, la oxidación en clorita de potasio en ter.-butanol acuoso, opcionalmente en presencia

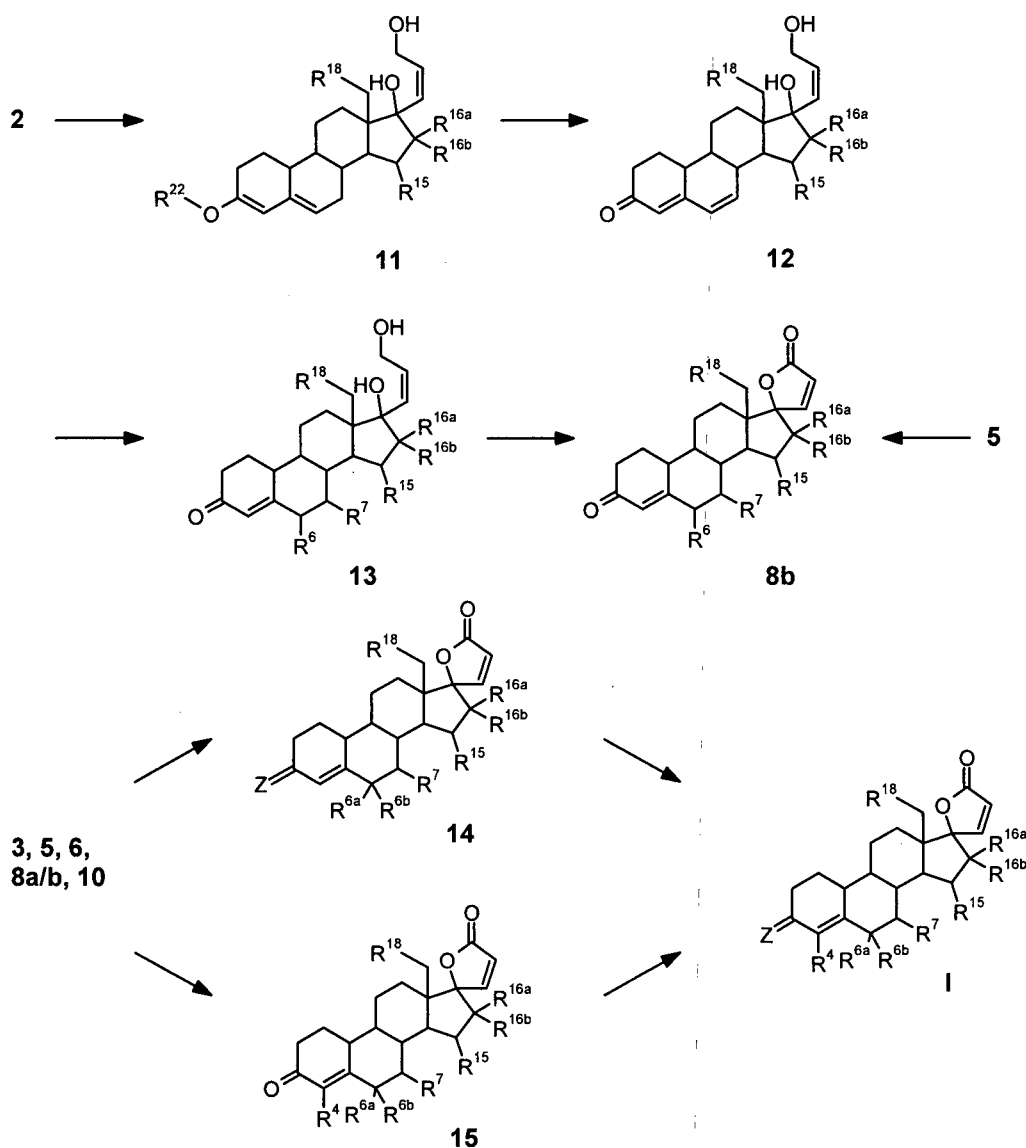
116

de un atrapador de cloro, como p. ej. en presencia de 2-metil-2-buteno, o por oxidación con peróxido de permanganato.

Esquema 1



1A



Los compuesto de la fórmula química general 1a se preparan de acuerdo con el procedimiento indicado en el Esquema 2, donde

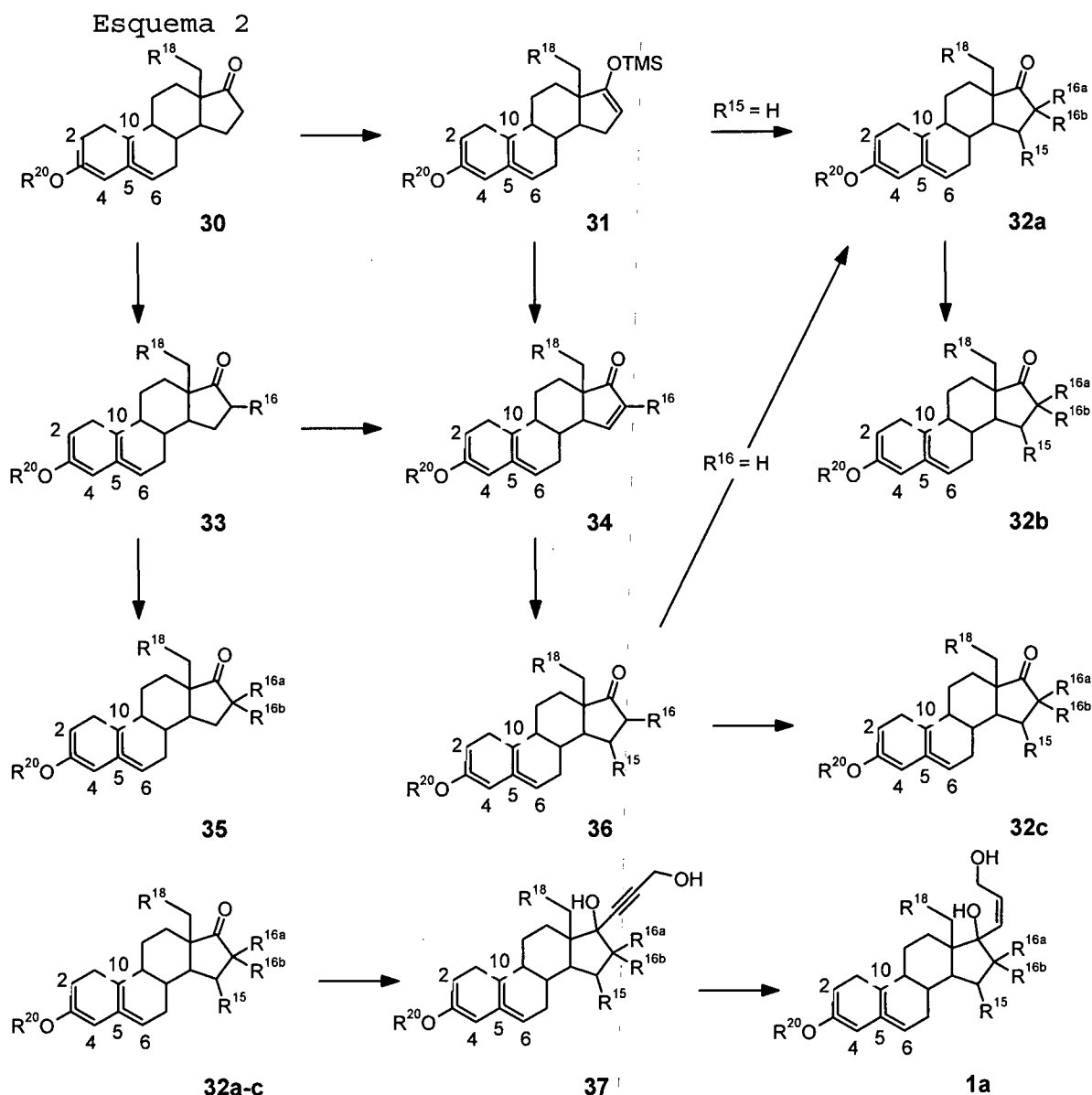
R^{15} y R^{18} tienen los significados mencionados más arriba
y

R^{16a} , R^{16b} en 32a formen juntos metileno,
en 32b formen juntos 1,2-etandiilo y
en 32c son, independientemente entre sí,
alquilo- C_1-C_{10} y

R^{20} es alquilo- C_1-C_{20} .

118

Los compuestos 30 a 1a del Esquema 2 llevan, en cada caso, un enlace doble entre C⁵ y C⁶ o entre C⁵ y C¹⁰, así como otro enlace doble entre C² y C³ o entre C³ y C⁴.



Los compuesto de la fórmula química general 1b se preparan según el procedimiento que se representa en el Esquema 3, donde

R¹⁵ y R¹⁸ tienen los significados mencionados más arriba y
 R^{16a}, R^{16b} en 40a formen juntos metileno,
 en 40b formen juntos 1,2-etandiilo y

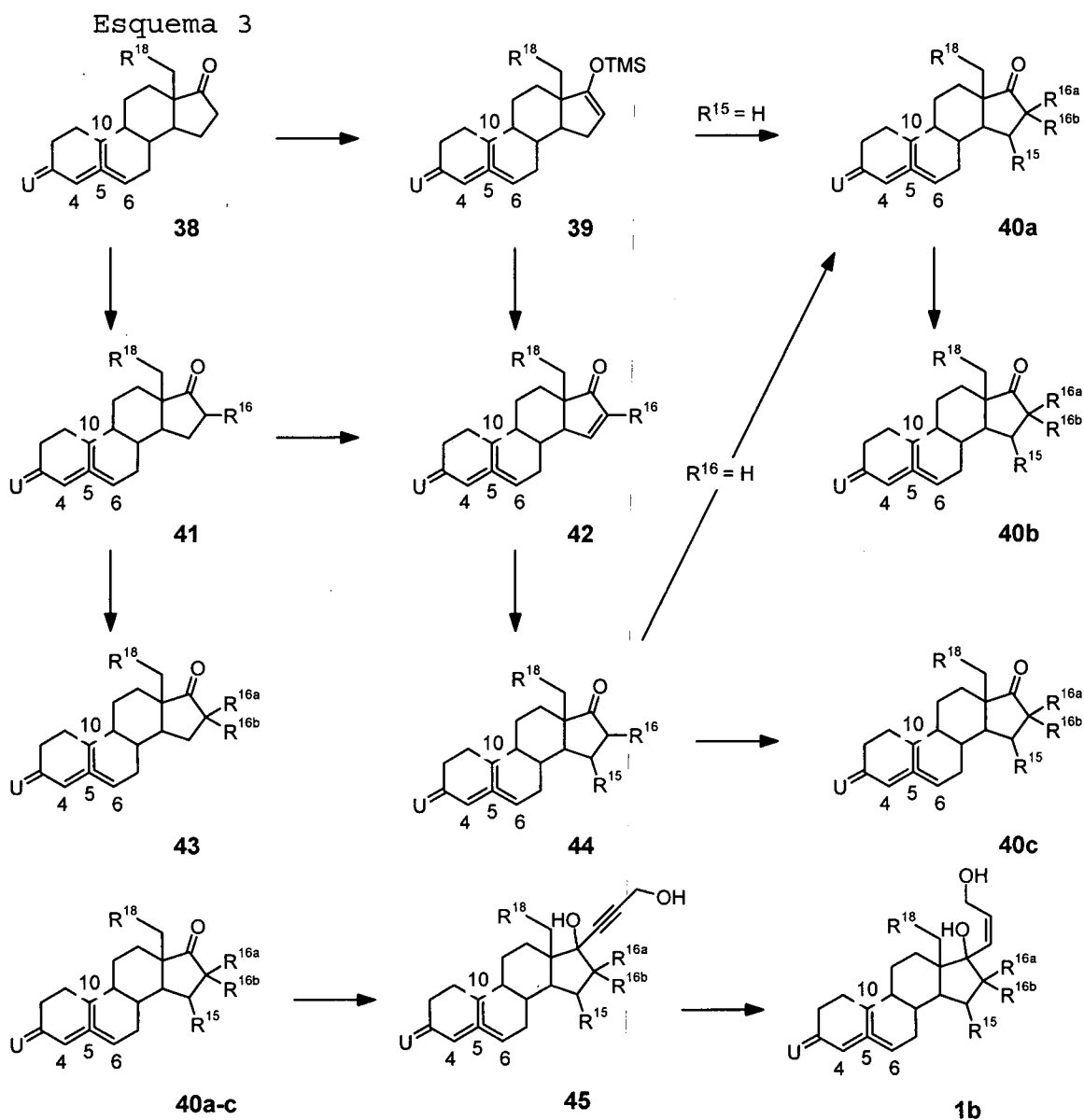
119

en **40c** son, independientemente entre sí, alquilo-
C₁-C₁₀,

U es un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxilo
OR¹⁹, un grupo alquilenos-C₂-C₁₀-α,ω-dioxilo, que
puede ser de cadena lineal o ramificada, donde

R¹⁹ representa un radical alquilo-C₁-C₂₀.

Los compuestos **38** a **1b** del Esquema 3 llevan, en cada
caso, un enlace doble entre C⁴ y C⁵ o entre C⁵ y C⁶ o entre C⁵
y C¹⁰.



170

Los siguientes ejemplos sirven de explicación más detallada de la invención, sin limitarla a los ejemplos mencionados:

Ejemplo 1 (preparación de la dienona a partir de dienoléter):

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi-19-nor- 17α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-ona-21-carboxílico

La solución de 4,12 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1a en 44,8 ml de N-metilpirrolidona se mezcló a -10°C con 448 mg de acetato de sodio, 4,5 ml de agua, y en porciones, con un total de 1,73 g de dibromohidantoína. Después de 30 minutos, se mezcló con 1,68 g de bromuro de litio, 1,48 g de carbonato de litio, y la mezcla se calentó 1 hora con un baño a una temperatura de 100°C . La mezcla se vertió sobre una mezcla de hielo y solución de cloruro de sodio, y se separó el producto precipitado por succión. Se aislaron 3,83 g del compuesto del título como un producto en bruto, el cual se usó directamente o se purificó una vez más por cristalización.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,01-1,17 (2H), 1,12 (3H), 1,33 (1H), 1,46-1,62 (3H), 1,70 (1H), 1,81 (1H), 1,91-2,07 (2H), 2,22-2,41 (5H), 2,55 (1H), 5,80 (1H), 5,97 (1H), 6,17 (1H), 6,24 (1H), 7,42 (1H) ppm.

Ejemplo 1a (preparación del dienoléter):

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi-3-metoxi-19-nor- 17α -pregna-3,5,20(Z)-trien-21-carboxílico

La solución de 6,02 g del compuesto preparado de acuerdo

121

con el ejemplo 1b en 68,7 ml de 2,2-dimetoxipropano se mezcló con 695 mg de p-toluensulfonato de piridinio y se calentó 2 horas a reflujo. La mezcla se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, y el producto se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se purificó por cristalización. Se aislaron 4,12 g del compuesto del título.

Ejemplo 1b (17-espirolactonización con dióxido de manganeso):

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

La solución de 269 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1c en 21 ml de diclorometano se mezcló con 2,03 g de dióxido de manganeso, y la mezcla se agitó aproximadamente 5 horas a 23°C. Luego se filtró sobre Celite, y después de concentrar y realizar una cromatografía, se obtuvieron 211 mg del compuesto del título como un sólido cristalino.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,84 (1H), 0,97-1,17 (2H), 1,10 (3H), 1,27 (1H), 1,34-1,67 (5H), 1,78-1,98 (4H), 2,11 (1H), 2,20-2,45 (5H), 2,50 (1H), 5,84 (1H), 5,96 (1H), 7,43 (1H) ppm.

Ejemplo 1c (separación del 3-cetal):

17 α (Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-17 β -hidroxiestra-4-en-3-ona

172

La solución de 367 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1d en 30 ml de acetona se mezcló con 1,51 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico, y la mezcla se agitó 30 minutos a 23°C. Luego se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, y el producto se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se purificó por cromatografía. Se aislaron 269 mg del compuesto del título.

Ejemplo 1d (hidrogenación de Lindlar):

17 α (Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-3,3-dimetoxi-17 β -hidroxiestra-5(10)-eno

La solución de 3,94 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1e en 90 ml de tetrahidrofurano se mezcló con 5,35 ml de piridina, 560 mg de paladio sobre sulfato de bario, y la mezcla se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla se filtró sobre Celite, y después de concentrar y realizar una cromatografía, se aislaron 3,04 g del compuesto del título.

Ejemplo 1e (adición de hidroxipropinad):

17 α -(3'-hidroxipropin-1'-il)-3,3-dimetoxi-17 β -hidroxiestra-5(10)-eno

La solución de 92,7 ml de 2-propin-1-ol en 1,4 l de tetrahidrofurano se mezcló a -60°C con 1,13 l de una solución 2,5 molar de butil-litio en hexano. Después de 30 minutos, se agregó por goteo la solución de 100 g de 3,3-dimetoxi-estra-

123

5(10)-en-17-ona en 0,8 l de tetrahydrofurano, se dejó entibiar a 23°C, y se agitó otras 16 horas. Después, la mezcla se vertió en agua, se extrajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se purificó por cristalización. Se aislaron 72,9 g del compuesto del título.

Ejemplo 2 (1,6-adición):

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (A) y γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

A la suspensión enfriada a -30°C de 4,6 mg de cloruro de cobre(I) en 0,7 ml de tetrahydrofurano se le agregaron por goteo 193 μ l de una solución 3 molar de cloruro de metil-magnesio en tetrahydrofurano, y se agitó otros 10 minutos. La solución se enfrió a -25°C y se agregó por goteo a 75 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1 en 2 ml de tetrahydrofurano. Después de 1 minuto, se vertió sobre ácido clorhídrico 1 N, se extrajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se purificó por cromatografía. Se aislaron 23,4 mg del compuesto del título A, junto con una mezcla aún no purificada que contenía el resto del compuesto del título B.

124

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: $\delta = 0,85$ (3H), $0,98-1,38$ (4H), $1,15$ (3H), $1,45-2,46$ (14H), $2,52$ (1H), $5,89$ (1H), $6,00$ (1H), $7,50$ (1H) ppm.

Ejemplo 3:

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- 7α -etil-19-nor- 17α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (A) y γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- 7β -etil-19-nor- 17α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

De manera análoga al ejemplo 2, se procesaron 100 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1 usando cloruro de etilmagnesio, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 19 mg del compuesto del título A, junto con una mezcla aún no purificada que contenía el resto del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: $\delta = 0,9$ (3H), $0,94-1,16$ (3H), $1,11$ (3H), $1,18-1,37$ (2H), $1,44-1,98$ (9H), $2,06$ (1H), $2,21-2,45$ (5H), $2,58$ (1H), $5,86$ (1H), $5,96$ (1H), $7,45$ (1H) ppm.

Ejemplo 4:

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- 7α -vinil-19-nor- 17α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (A) y γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- 7β -vinil-19-nor- 17α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

De manera análoga al ejemplo 2, se procesaron 700 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1 usando cloruro de etilmagnesio, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 46 mg del compuesto del título A, junto con una mezcla aún no purificada que contenía el resto del compuesto

175

del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2) de A: $\delta = 1,03$ (1H), $1,13$ (3H), $1,16-1,36$ (2H), $1,42-1,66$ (4H), $1,76$ (1H), $1,84-1,99$ (3H), $2,10-2,68$ (8H), $5,14$ (1H), $5,18$ (1H), $5,74-5,87$ (2H), $5,94$ (1H), $7,47$ (1H) ppm.

Ejemplo 5:

γ -lactona del ácido 16,16-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

Se procesaron 400 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 5a de manera análoga al ejemplo 1b, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 358 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,11$ (1H), $0,44$ (1H), $0,54$ (1H), $0,89$ (1H), $1,03$ (1H), $1,06-1,17$ (2H), $1,23$ (3H), $1,31$ (1H), $1,46-1,63$ (4H), $1,72-1,89$ (4H), $2,12$ (1H), $2,22-2,34$ (3H), $2,41$ (1H), $2,50$ (1H), $5,84$ (1H), $5,88$ (1H), $7,40$ (1H) ppm.

Ejemplo 5a:

16,16-(1,2-etandiil)-17 α (Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-17 β -hidroxiestra-4-en-3-ona

Se procesaron 2,83 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 5b de manera análoga al ejemplo 1c, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 1,64 g del compuesto del título.

Ejemplo 5b:

3,3-dimetoxi-16,16-(1,2-etandiil)-17 α (Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-17 β -hidroxiestra-5(10)-eno

Se procesaron 2,98 g del compuesto preparado de acuerdo

176

con el ejemplo 5c de manera análoga al ejemplo 1d, y después de reprocesar, se aislaron 2,84 g del compuesto del título, el cual se empleó sin una purificación adicional.

Ejemplo 5c:

3,3-dimetoxi-16,16-(1,2-etandiil)-17 α (Z)-(3'-hidroxipropin-1'-il)-17 β -hidroxiestra-5(10)-eno

Se procesaron 100 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 5d de manera análoga al ejemplo 1e, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 116 mg del compuesto del título, el cual se empleó sin una purificación adicional.

Ejemplo 5d (16,16-ciclopropanación a partir de 16-metileno):

3,3-dimetoxi-16,16-(1,2-etandiil)-estra-5(10)-en-17-ona

Una solución de 5,61 g de ioduro de sulfoxonio en 100 ml de dimetilsulfóxido se mezcló en porciones a 23°C con 1,05 g de una suspensión al 60% de hidruro de sodio en aceite blanco. Se agitó otras 2 horas, luego se agregó por goteo la solución de 2,1 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 5e en 40 ml de dimetilsulfóxido, y se permitió que la reacción procediera otras 16 horas. La mezcla se vertió en agua, se extrajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio. Se aislaron 2,52 g del compuesto del título, el cual aún contenía cantidades residuales de aceite blanco y se lo continuó utilizando sin una purificación adicional.

Ejemplo 5e (16,16-metileno a partir de sililenoléter):

17A

3,3-dimetoxi-16-metilen-estra-5(10)-en-17-ona

La solución de 6,1 g de 3,3-dimetoxi-17-trimetil-sililoxi-estra-5(10),16-dieno en 30 ml de tetrahydrofurano se mezcló con 10 ml de N,N,N',N'-tetrametildiamino-metano, se enfrió a 3°C y se mezcló con 10 ml de anhídrido de ácido acético. La mezcla se entibió a 23°C, y se permitió que la reacción procediera durante 2 días. Luego se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice; se aislaron 1,6 g del compuesto del título.

Ejemplo 6:

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

Se procesaron 10 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 6a de manera análoga al ejemplo 1b, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 9,3 g del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,77-0,90 (2H), 0,99 (3H), 1,02-1,18 (2H), 1,40-1,71 (6H), 1,74-1,99 (5H), 2,11 (1H), 2,20-2,44 (5H), 2,51 (1H), 5,84 (1H), 5,96 (1H), 7,44 (1H) ppm.

Ejemplo 6a:

17 α (Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-18-metil-17 β -hidroxiestra-4-en-3-ona

Se procesaron 6,35 g del compuesto preparado de acuerdo

78

con el ejemplo 6b de manera análoga al ejemplo 1c, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 3,02 g del compuesto del título.

Ejemplo 6b:

17 α (Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-3-metoxi-18-metil-17 β -hidroxiestra-2,5(10)-dieno

Se procesaron 7,86 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 6c de manera análoga al ejemplo 1d, y después de reprocesar, se aislaron 6,35 g del compuesto del título, el cual se empleó sin una purificación adicional.

Ejemplo 6c:

17 α (Z)-(3'-hidroxipropin-1'-il)-3-metoxi-18-metil-17 β -hidroxiestra-2,5(10)-dieno

Se procesaron 5,0 g de 3-metoxi-18-metil-17 β -hidroxiestra-2,5(10)-dien-17-ona de manera análoga al ejemplo 1e, y después de reprocesar, se aislaron 7,86 g del compuesto del título, el cual se empleó sin una purificación adicional.

Ejemplo 7:

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-ona-21-carboxílico

Se procesaron 9,0 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 7a de manera análoga al ejemplo 1, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 5,04 g del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,93 (1H), 1,06 (3H), 1,16 (2H), 1,50-1,92 (7H), 1,96-2,10 (2H), 2,25-2,49 (5H), 2,59 (1H), 5,84 (1H), 6,03 (1H), 6,23 (1H), 6,29 (1H), 7,47 (1H) ppm.

129

Ejemplo 7a:

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-3-metoxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-3,5,20(Z)-trien-21-carboxílico

Se procesaron 10,0 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1b de manera análoga al ejemplo 1a, y después de reprocesar, se aislaron 10,9 g del compuesto del título, el cual se empleó sin una purificación adicional.

Ejemplo 8:

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α ,18-dimetil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (A) y γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β ,18-dimetil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

De manera análoga al ejemplo 2, se procesaron 200 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 7, con el uso de cloruro de metilmagnesio, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 115 mg del compuesto del título A, junto con una mezcla aún no purificada que contenía el resto del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,82 (4H), 1,00 (3H), 1,02-1,13 (2H), 1,49-1,61 (3H), 1,67 (2H), 1,71-1,81 (3H), 1,86 (1H), 1,95 (1H), 1,99-2,09 (2H), 2,22-2,45 (5H), 2,51 (1H), 5,85 (1H), 5,96 (1H), 7,45 (1H) ppm.

Ejemplo 9:

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -etil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (A) y γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -etil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

(30)

De manera análoga al ejemplo 2, se procesaron 200 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 7 usando cloruro de etilmagnesio, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 91 mg del compuesto del título A, junto con una mezcla aún no purificada que contenía el resto del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,81 (1H), 0,90 (3H), 1,00 (3H), 1,02-1,11 (3H), 1,33 (1H), 1,47-1,89 (10H), 1,94 (1H), 2,06 (1H), 2,22-2,44 (5H), 2,59 (1H), 5,85 (1H), 5,96 (1H), 7,45 (1H) ppm.

Ejemplo 10:

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -vinil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (A) y γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -vinil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

De manera análoga al ejemplo 2, se procesaron 200 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 7 usando cloruro de etilmagnesio, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 74 mg del compuesto del título A, junto con una mezcla aún no purificada que contenía el resto del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,80 (1H), 1,00 (3H), 1,05 (1H), 1,15 (1H), 1,44-1,60 (4H), 1,66 (2H), 1,73-1,95 (5H), 2,24-2,36 (3H), 2,41-2,48 (2H), 2,52-2,60 (2H), 5,11 (1H), 5,13 (1H), 5,74 (1H), 5,86 (1H), 5,95 (1H), 7,42 (1H) ppm.

Ejemplo 11:

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -ciclopropil-18-metil-

131

19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (A) y γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -ciclopropil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

De manera análoga al ejemplo 2, se procesaron 200 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 7, con el uso de bromuro de ciclopropilmagnesio, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 38 mg del compuesto del título A, junto con una mezcla aún no purificada que contenía el resto del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = -0,03 (1H), 0,31 (1H), 0,42-0,59 (3H), 0,85 (1H), 0,99 (3H), 1,04 (1H), 1,13 (1H), 1,33 (1H), 1,49-1,68 (4H), 1,74-2,00 (6H), 2,11 (1H), 2,22-2,46 (5H), 2,51 (1H), 5,89 (1H), 5,97 (1H) 7,47 (1H) ppm.

Ejemplo 12:

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -ciclopropil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (A) y γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -ciclopropil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

De manera análoga al ejemplo 2, se procesaron 300 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1, con el uso de cloruro de ciclopropilmagnesio, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 89 mg del compuesto del título A, junto con una mezcla aún no purificada que contenía el resto del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = -0,02 (1H), 0,31 (1H), 0,47 (1H), 0,5-0,57 (2H), 1,04 (1H), 1,10 (3H), 1,13 (1H), 1,24-1,36 (2H), 1,47-1,59 (3H), 1,74 (1H), 1,80-1,97 (4H), 2,11

132

(1H), 2,25-2,33 (3H), 2,38-2,45 (2H), 2,51 (1H), 5,89 (1H), 5,97 (1H), 7,47 (1H) ppm.

Ejemplo 13 (4-cloración):

γ -lactona del ácido 4-cloro-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

La solución de 50 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 6 en 0,5 ml de piridina se mezcló a 3°C con 20 μ l de cloruro de sulfurilo, y se agitó otras 1,5 horas a 3°C. La solución se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se purificó por cromatografía. Se aislaron 14 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,81-0,96 (2H), 0,99 (3H), 1,02-1,20 (2H), 1,44 (1H), 1,52-1,72 (5H), 1,76-1,86 (3H), 1,91-2,00 (2H), 2,12 (1H), 2,21-2,45 (4H), 2,64 (1H), 3,38 (1H), 5,97 (1H), 7,43 (1H) ppm.

Ejemplo 14:

γ -lactona del ácido 4-cloro-17 β -hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

De manera análoga al ejemplo 13, se procesaron 100 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1b, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 77,8 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,84-1,67 (10H), 1,10 (3H), 1,78-

133

2,01 (4H), 2,11 (1H), 2,20-2,47 (4H), 2,63 (1H), 5,96 (1H), 7,43 (1H) ppm.

Ejemplo 15 (introducción de 6-hidroximetilo):

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 β -hidroximetilen-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

La solución de 427 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 15a en una mezcla de 4 ml de tolueno y 9 ml de etanol se mezcló con 427 μ l de una solución acuosa de formaldehído al 37% y se agitó durante 6 horas a 23°C. La solución se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía. Se aislaron 23,4 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,78-0,91 (2H), 0,99 (3H), 1,05 (1H), 1,30-1,85 (12H), 1,90-1,99 (2H), 2,17-2,48 (5H), 2,67 (1H), 3,71 (2H), 5,93 (1H), 5,96 (1H), 7,44 (1H) ppm.

Ejemplo 15a (preparación de la dienamina):

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-3-pirrolidinil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-3,5,20(Z)-trien-21-carboxílico

La solución de 500 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1b en 5 ml de metanol se mezcló con 280 μ l de pirrolidina y se calentó 2 horas a reflujo. La mezcla se enfrió, se extrajo el residuo por succión, luego se lavó con poco metanol, y se obtuvieron 434 mg del compuesto del título, el cual se empleó sin una purificación adicional.

Ejemplo 16 (6-espirociclopropanación):

γ -lactona del ácido 6,6-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

Se disolvieron 235 mg de yoduro de trimetilsulfoxonio en

134

1,7 ml de dimetilsulfóxido, se mezcló con 43 mg de una dispersión al 60% de hidruro de sodio, y la mezcla se agitó 2 horas a 23°C. Luego se agregó por goteo la solución de 140 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 16a en ... ml de dimetilsulfóxido, y la mezcla se agitó otras 2 horas a 23°C. La mezcla se vertió en agua, se extrajo varias veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se secó sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se purificó por cromatografía. Se aislaron 38,2 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,41 (1H), 0,56 (1H), 0,70 (1H), 0,82-1,18 (4H), 1,01 (3H), 1,26 (1H), 1,38-1,99 (11H), 2,13-2,47 (5H), 5,69 (1H), 5,96 (1H), 7,43 (1H) ppm.

Ejemplo 16a (preparación del 6-tosiloximetilo):

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 β -(p-tolilsulfoniloximetil)-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

La solución de 400 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 15 en 15 ml de diclorometano se mezcló con 1,5 ml de trietilamina, 514 mg de cloruro de ácido p-toluensulfonilo, y se agitó 15 horas a 23°C. La mezcla se vertió en una solución saturada de carbonato de sodio, se extrajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se purificó por

135

cromatografía. Se aislaron 145 mg del compuesto del título.

Ejemplo 17:

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 β -hidroximetilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

De manera análoga al ejemplo 15, se procesaron 517 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 17a, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 156 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,84 (1H), 0,97-1,12 (2H), 1,09 (3H), 1,20-2,36 (15H), 2,44 (1H), 2,66 (1H), 3,70 (2H), 5,93 (1H), 5,96 (1H), 7,43 (1H) ppm.

Ejemplo 17a:

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-3-pirrolidinil-19-nor-17 α -pregna-3,5,20(Z)-trien-21-carboxílico

De manera análoga al ejemplo 15a, se procesaron 840 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1b, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 524 mg del compuesto del título.

Ejemplo 18:

γ -lactona del ácido 6,6-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

De manera análoga al ejemplo 16, se procesaron 80 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 18a, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 26 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,42 (1H), 0,55 (1H), 0,70 (1H), 0,86-1,10 (3H), 1,12 (3H), 1,21-1,97 (11H), 2,15-2,46 (5H),

136

5,69 (1H), 5,96 (1H), 7,43 (1H) ppm.

Ejemplo 18a:

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 β -(p-tolilsulfoniloxi-metil)-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

De manera análoga al ejemplo 16a, se procesaron 540 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 17, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 80 mg del compuesto del título.

Ejemplo 19 (ciclopropanación de Corey):

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-18-metil-6 β ,7 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (A) y γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-18-metil-6 α ,7 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

De manera análoga al ejemplo 16, se procesaron 1,5 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 7, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 188 mg del compuesto del título A, y también 430 mg del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,58 (1H), 0,82-1,07 (3H), 1,02 (3H), 1,24-1,38 (2H), 1,43-2,09 (12H), 2,16-2,52 (4H), 6,02 (1H), 6,16 (1H), 7,50 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: δ = 0,71-1,09 (5H), 1,03 (3H), 1,37-1,53 (2H), 1,56-2,46 (14H), 2,55 (1H), 6,01 (1H), 6,08 (1H), 7,52 (1H) ppm.

Ejemplo 20:

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 β ,7 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (A) y γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 α ,7 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-

137

4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

De manera análoga al ejemplo 16, se procesaron 1,28 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 66 mg del compuesto del título A, y también 112 mg del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,58 (1H), 0,89-1,58 (9H), 1,12 (3H), 1,68-2,11 (6H), 2,22 (1H), 2,29-2,52 (3H), 6,02 (1H), 6,15 (1H), 7,50 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: δ = 0,73 (1H), 0,81 (1H), 0,96 (1H), 1,06 (1H), 1,17 (3H), 1,19 (1H), 1,37-2,12 (11H), 2,19 (1H), 2,27-2,42 (2H), 2,55 (1H), 6,01 (1H), 6,08 (1H), 7,51 (1H) ppm

Ejemplo 21

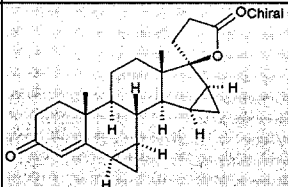
Se instalan sistemas de depósito inertes, implantables en el lumen del útero de ratas. Son de un polímero biodegradable o un polímero de silicona sintético que comprende un núcleo que contiene sustancia activa en una relación de mezcla polímero-sustancia activa correspondiente, rodeado de una membrana de polímero que asegura la liberación diaria de la dosis deseada. Los animales femeninos fueron castrados previamente y sometidos a un tratamiento previo de tres días con estradiol. Los implantes de diferente longitud (5-20 mm) y diámetro limitado (1.1 a 2 mm) permanecieron entre 4 y 14 días en el útero de las ratas para analizar el efecto gestagénico local y sistémico de la sustancia activa liberada según diferentes parámetros en diferentes tejidos. Se

138

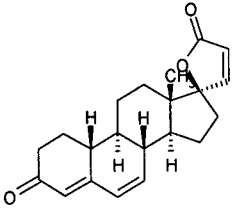
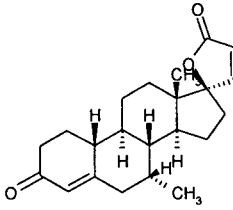
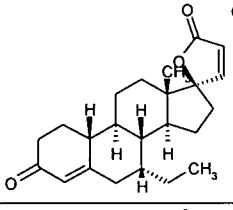
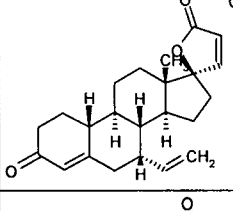
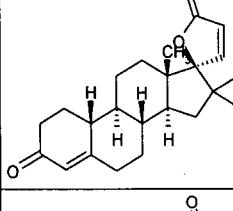
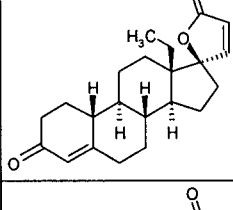
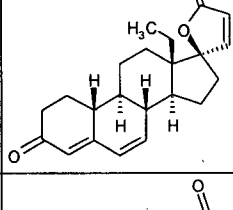
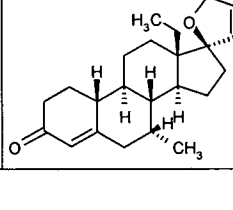
determinaros los siguientes parámetros: 1) efecto gestagénico local en el útero según el peso del útero, la altura del epitelio detectable por medios histológicos y la expresión de genes marcadores regulados por gestágeno (p. ej. IGFBP-1); 2) efecto gestagénico sistémico en la mama por medio de la expresión de genes marcadores regulados por gestágeno (p. ej. RankL), 3) efecto gestagénico sistémico en la hipófisis por medio del nivel de LH (reducción del nivel de LH aumentado por inducción estrogénica).

Los compuestos de la presente invención muestran un significativo efecto gestagénico sobre el útero que es comparable con un respectivo tratamiento con un sistema de depósito que contiene levonorgestrel, como MIRENA® .

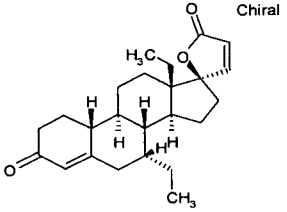
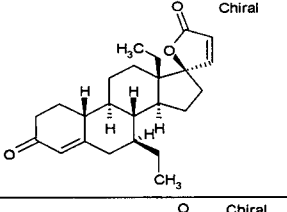
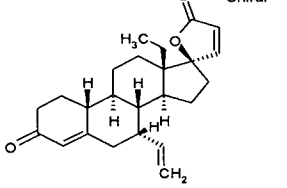
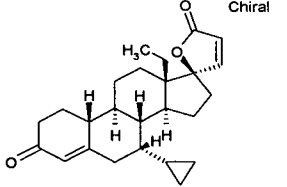
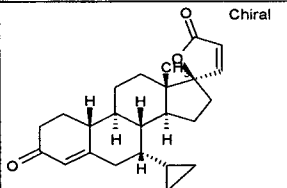
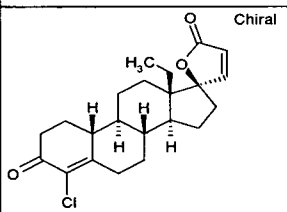
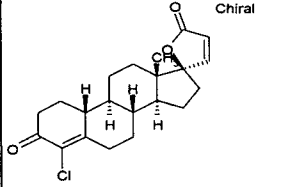
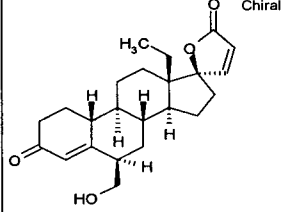
Tabla 1: Valores de fijación en el receptor

		Fijación en el receptor					
		Receptor de progesterona (PR)		Receptor de mineralocorticoide (MR)	Receptor de andrógeno		
Estructura		IC50 [nM]	Factor de competición	Factor de competición	IC50 [nM]	Factor de competición	KF PR / KF MR
A		43,3	2,7	0,5	630	37	5,40

134

1	 Chiral	230	11,41	33,0	10000	1000,0	0,35
2A	 Chiral	310	8,33	7,6	110	4,8	1,10
3A	 Chiral	1300	54,22	8,7	89	2,8	6,23
4A	 Chiral	760	27,47	18,7	130	4,7	1,47
5	 Chiral	110	3,31	12,7	310	33,8	0,26
6	 Chiral	45	3,07	2,4	28	3,4	1,28
7	 Chiral	110	6,15	3,9	2600	112,0	1,58
8A	 Chiral	160	5,95	1,0	43	1,3	5,95

140

9A	 Chiral	670	25,12	1,6	76	2,3	15,70
9B	 Chiral						
10A	 Chiral	450	18,90	5,1	50	1,8	3,71
11A	 Chiral	500	21,03	2,4	94	3,4	8,76
12A	 Chiral	2600	109,04	12,1	300	9,6	9,01
13	 Chiral	750	28,06	47,0	170	8,3	0,60
14	 Chiral	1200	53,06	39,0	140	7,5	1,36
15	 Chiral	1000	1000,00	8,7	1000	1000,0	PR inactive

141

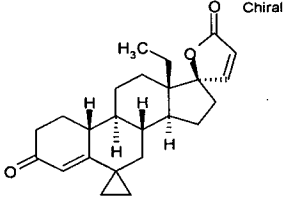
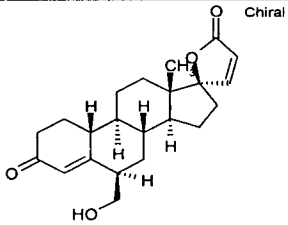
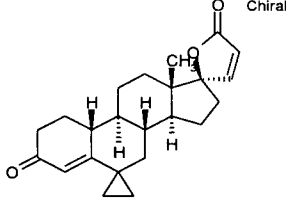
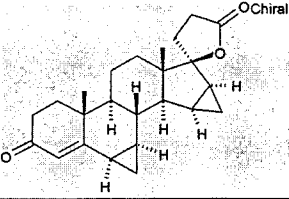
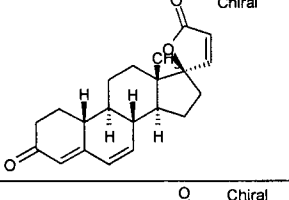
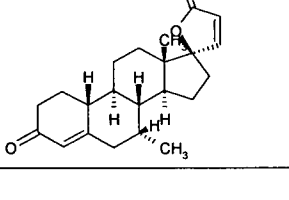
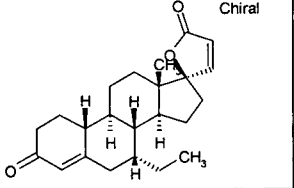
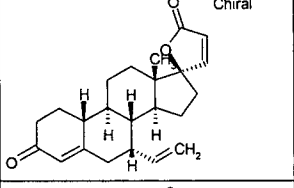
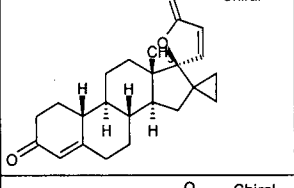
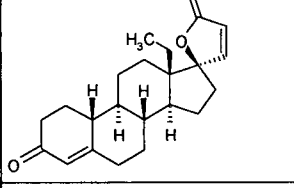
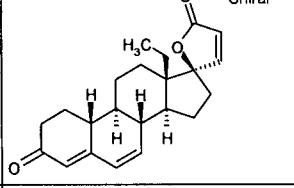
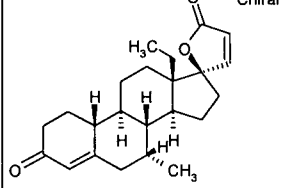
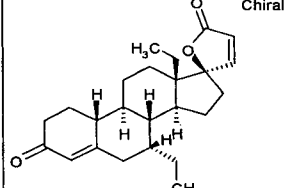
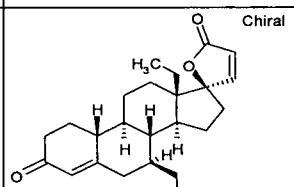
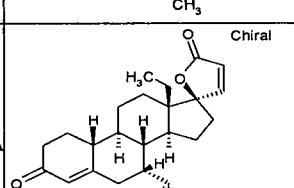
16		49	2,29	1,2	42	1,8	1,91
17		1000	1000,00	4,0	1000	1000,0	inactivo
18		44	1,45	1,9	37	1,9	0,76

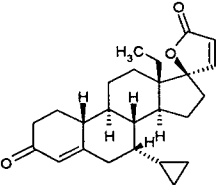
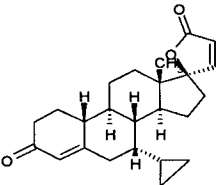
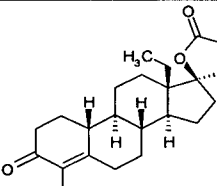
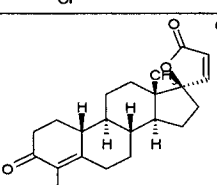
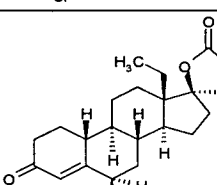
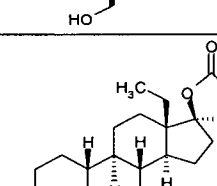
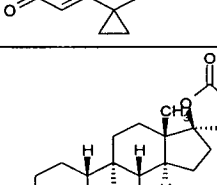
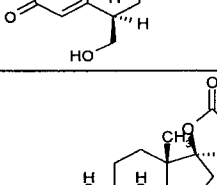
Tabla 2: Valores para la transactivación in vitro

		Transactivación in vitro							
		Receptor de progesterona		Receptor de Mineral-corticoide		Receptor de andrógeno			
Estructura		Agonis- mo [nM]	Efecto EC50agonis- mo [%]	Antago- nismo IC50 [nM]	Efecto antago- nismo [%]	Ago- nis- mo EC50 [nM]	Efec- to ago- nis- mo [%]	Anta- go- nismo IC50 [nM]	Efec- to anta- gonis- mo [%]
A		88	72,2	3,3	64,1	112,5	24,26	27	54,58
1				870	93,2	130	44,27	1000	5
2A		220,0	44,4	180	129,8	16	64,09	1000	5

142

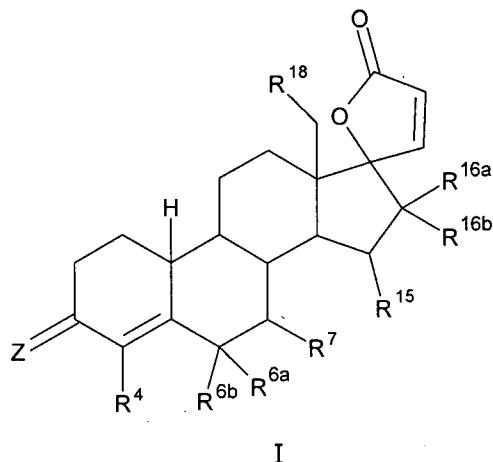
3A	 Chiral	780,0	16,2	360	55,9	25	30,25	11	41,26
4A	 Chiral	140,0	67,5	28	120,0	13	53,6	1000	5
5	 Chiral	13,0	46,9	840	73,1	140	37,8	1000	5
6	 Chiral			12	109,6	53	59,8	19	33,8
7	 Chiral	inactivo		100	94,2	1000	5	100	59,23
8A	 Chiral	inactivo		11	113,8	1,7	78,75	1000	5
9A	 Chiral	inactivo		130	97,6	5,1	63,33	1000	5
9B	 Chiral								
10A	 Chiral	140,0	52,4	940	80,0	1,3	74,78	1000	5

14B

11A		120,0	47,7	230	88,8	10	41,38	16	34,45
12A		inactivo		110	116,9	67	21,13	48	69,75
13		1000,0	25,3	inactivo		57	33,71	12	44,18
14		inactivo		700	21,6	100	22,74	70,5	63,26
15		inactivo		inactivo		1000	5	1000	5
16		9,7	38,4	75	107,9	1,1	91,19	1000	5
17		inactivo		inactivo		1000	5	1000	5
18		45,0	127,0	520	89,3	3,7	87,91	1000	5

REIVINDICACIONES

1. Derivado de γ -lactona del esteroide del ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico con la siguiente fórmula química I:



en donde

Z se selecciona del grupo que comprende oxígeno, dos átomos de hidrógeno, NOR' y NNHSO₂R', donde R' es hidrógeno, C₁-C₁₀-alquilo, arilo o C₇-C₂₀-aralquilo,

R⁴ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno y halógeno,

donde además

R^{6a}, R^{6b} se seleccionan de manera independiente del grupo que comprende hidrógeno, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo y C₂-C₁₀-alquinilo, o forman juntos metileno o 1,2-etandiilo, y

R⁷ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, C₁-C₁₀-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₂-C₁₀-alquenilo y C₂-C₁₀-alquinilo,

o

R^{6a}, R⁷ son juntos un átomo de oxígeno o metileno, o se

148

suprimen al formarse un enlace doble entre C^6 y C^7 , y

R^{6b} se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo y C_2 - C_{10} -alquinilo,

donde además

R^{15} es hidrógeno, y

R^{16a} , R^{16b} se seleccionan de manera independiente del grupo que comprende hidrógeno y C_1 - C_{10} -alquilo, o forman juntos metileno o 1,2-etandiilo,

o

R^{15} , R^{16a} son juntos un átomo de oxígeno, o se suprimen al formarse un enlace doble entre C^{15} y C^{16} , y

R^{16b} es hidrógeno o C_1 - C_{10} -alquilo,

R^{18} es hidrógeno o C_1 - C_3 -alquilo,

y también sus solvatos, hidratos, estereoisómeros y sales, con excepción de la γ -lactona de 17α -(2-carboxivinil)- 17β -hidroxi-19-nor-androst-4-en-3-ona.

2. Derivado de γ -lactona del esteroide del ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque Z se selecciona del grupo que comprende oxígeno, NOR' y $NNHSO_2R'$.

3. Derivado de γ -lactona del esteroide del ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado** porque Z representa oxígeno.

4. Derivado de γ -lactona del esteroide del ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque R^4 es hidrógeno o cloro.

146

5. Derivado de γ -lactona del esteroide del ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque R^{6a} , R^{6b} forman juntos 1,2-etandiilo, o cada uno es hidrógeno.

6. Derivado de γ -lactona del esteroide del ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque R^7 se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, metilo, etilo y vinilo.

7. Derivado de γ -lactona del esteroide del ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque R^{6a} , R^7 forman juntos metileno.

8. Derivado de γ -lactona del esteroide del ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado** porque R^{6a} y R^7 se suprimen al formarse un enlace doble entre C^6 y C^7 .

9. Derivado de γ -lactona del esteroide del ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque R^{15} es hidrógeno.

10. Derivado de γ -lactona del esteroide del ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizado** porque R^{15} , R^{16a} se suprimen al formarse un enlace doble entre C^{15} y C^{16} , o son juntos un átomo de oxígeno.

11. Derivado de γ -lactona del esteroide del ácido 17-

14A

hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque R^{16a} es hidrógeno y R^{16b} es metilo.

12. Derivado de γ -lactona del esteroide del ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque R^{16a} y R^{16b} son hidrógeno.

13. Derivado de γ -lactona del esteroide del ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque R^{16a} y R^{16b} forman juntos metileno o 1,2-etandiilo.

14. Derivado de γ -lactona del esteroide del ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque R^{18} es hidrógeno o metilo.

15. Derivado de γ -lactona del esteroide del ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado** porque se selecciona del grupo que comprende

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -etil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -etil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

148

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -vinil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -vinil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -ciclopropil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -ciclopropil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6-metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 α -hidroximetilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 β -hidroximetilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 6,6-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 α ,7 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 β ,7 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 16,16-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-

14

7 α -metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-

7 β -metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-

7 α -etil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-

7 β -etil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-

7 α -vinil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-

7 β -vinil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-

7 α -ciclopropil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-

7 β -ciclopropil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-

6-metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-

6 α -hidroximetilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-

6 β -hidroximetilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-

etandiil)-17 β -hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-

180

6 α ,7 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-

6 β ,7 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-

19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-16,16-(1,2-

etandiil)-17 β -hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-

carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -

pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α ,18-dimetil-19-nor-

17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β ,18-dimetil-19-nor-

17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -etil-18-metil-19-nor-

17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -etil-18-metil-19-nor-

17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -vinil-18-metil-19-

nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -vinil-18-metil-19-

nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -ciclopropil-18-metil-

19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -ciclopropil-18-metil-

19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -

151

pregna-4,6,20(Z)-trien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-18-metil-6-metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 α -hidroximetilen-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 β -hidroximetilen-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 6,6-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-18-metil-6 α ,7 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-18-metil-6 β ,7 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 16,16-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α ,18-dimetil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 β ,18-dimetil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α -etil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-

7 β -etil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α -vinil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 β -vinil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α -ciclopropil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 β -ciclopropil-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-18-metil-6-metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 α -hidroximetilen-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 β -hidroximetilen-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-

dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-18-metil-6 α ,7 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-18-metil-6 β ,7 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 γ -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-16,16-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 4-cloro-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 4-cloro-17 β -hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

16. Derivado de γ -lactona del esteroide -ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores **caracterizado** porque es para la contracepción oral y para el tratamiento de trastornos pre, peri y posmenopáusicos.

17. Uso del derivado de γ -lactona del esteroide del ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 16 **caracterizado** porque es para la preparación de un medicamento para la contracepción oral y para el tratamiento de trastornos pre, peri y posmenopáusicos.

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 17, **caracterizado** porque el medicamento presenta efecto gestagénico, antimineralcorticoide y neutro a ligeramente androgénico.

19. Medicamento **caracterizado** porque contiene al menos un derivado de γ -lactona del esteroide-ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 16 así como al menos un excipiente apropiado, aceptable desde el punto de vista farmacéutico

20. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 19, **caracterizado** porque contiene también un estrógeno

21. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 20, **caracterizado** porque el estrógeno es etinilestradiol.

22. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 20, **caracterizado** porque el estrógeno es estradiolvalerato

23. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 20, **caracterizado** porque el estrógeno es un estrógeno natural.

24. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 23, **caracterizado** porque el estrógeno natural es estradiol.

25. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 23, **caracterizado** porque el estrógeno natural es un estrógeno conjugado.

26. Uso del derivado de γ -lactona de esteroide del ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 14 **caracterizado** porque es para la preparación de un medicamento para uso intrauterino..

27. Uso de acuerdo con la reivindicación 26 **caracterizado** porque es para la fabricación de un dispositivo

155

intrauterino (DIU).

28. Medicamento que contiene al menos un derivado de γ -lactona del esteroide del ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 14, así como al menos un excipiente apropiado y aceptable desde el punto de vista farmacéutico, **caracterizado** porque está preparado para uso intrauterino.

29. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 28, **caracterizado** porque es un dispositivo intrauterino.

Derivado de γ -lactona del esteroide del ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico, su uso y el medicamento que lo contiene

Resumen:

La invención se refiere a derivados de γ -lactona del esteroide del ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de la fórmula química I, donde R^4 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^{15} , R^{16a} , R^{16b} , R^{18} y Z tienen los significados indicados en la reivindicación 1, así como sus solvatos, hidratos, estereoisómeros y sales. La invención también se refiere al uso de estos derivados para la preparación de un medicamento para la contracepción oral y para el tratamiento de trastornos pre, peri y posmenopáusicos, así como a medicamentos que contienen tales derivados. Los derivados de la invención presentan un efecto gestagénico y en casos preferidos además un efecto antimineralcorticoides y neutro a ligeramente androgénico

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/011159A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07J53/00 A61P5/34 A61K31/585

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61P C07J A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/072467 A (SCHERING AG [DE]; BOHLMANN ROLF [DE]; BITTLER DIETER [DE]; KUENZER HER) 13 July 2006 (2006-07-13) cited in the application the whole document	1-29
Y	US 2 918 463 A (CELLA JOHN A) 22 December 1959 (1959-12-22) cited in the application column 2, line 20 - line 25 example 2	1-29
A	DE 44 47 401 A1 (SCHERING AG [DE]) 4 July 1996 (1996-07-04) the whole document	
A	DE 30 22 337 A1 (SCHERING AG [DE]) 7 January 1982 (1982-01-07) the whole document	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 April 2009

Date of mailing of the international search report

22/04/2009

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Tabanella, Stefania

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2008/011159

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006072467	A	13-07-2006	AR 052657 A1 AU 2005324055 A1 CA 2594171 A1 CN 101128476 A DE 102004063864 A1 EP 1831240 A1 JP 2008526709 T KR 20070093443 A NO 20073257 B PA 8658401 A1 US 2009029953 A1 UY 29320 A1	28-03-2007 13-07-2006 13-07-2006 20-02-2008 13-07-2006 12-09-2007 24-07-2008 18-09-2007 29-08-2007 03-08-2006 29-01-2009 31-07-2006
US 2918463	A	22-12-1959	NONE	
DE 4447401	A1	04-07-1996	AR 002263 A1 AT 193300 T AU 692346 B2 AU 4433896 A BG 63274 B1 BG 101554 A CA 2208605 A1 CN 1171115 A CZ 9701954 A3 DK 799238 T3 EE 3356 B1 WO 9620209 A2 EP 0799238 A2 ES 2151612 T3 FI 972624 A GR 3034261 T3 IL 116504 A JP 10511379 T LT 97106 A LV 11954 A NO 972927 A NZ 298770 A PL 320799 A1 PT 799238 E RO 119366 B1 RU 2169153 C2 SI 9520137 A SK 78897 A3 US 5827842 A ZA 9510923 A	11-03-1998 15-06-2000 04-06-1998 19-07-1996 31-08-2001 30-09-1998 04-07-1996 21-01-1998 18-03-1998 09-10-2000 15-02-2001 04-07-1996 08-10-1997 01-01-2001 18-06-1997 29-12-2000 25-11-2001 04-11-1998 27-10-1997 20-01-1998 22-08-1997 28-10-1999 27-10-1997 30-11-2000 30-08-2004 20-06-2001 28-02-1998 10-12-1997 27-10-1998 04-07-1996
DE 3022337	A1	07-01-1982	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/011159

159

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07J53/00 A61P5/34 A61K31/585

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

A61P C07J A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 2006/072467 A (SCHERING AG [DE]; BOHLMANN ROLF [DE]; BITTLER DIETER [DE]; KUENZER HER) 13. Juli 2006 (2006-07-13) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-29
Y	US 2 918 463 A (CELLA JOHN A) 22. Dezember 1959 (1959-12-22) in der Anmeldung erwähnt Spalte 2, Zeile 20 - Zeile 25 Beispiel 2	1-29
A	DE 44 47 401 A1 (SCHERING AG [DE]) 4. Juli 1996 (1996-07-04) das ganze Dokument	
A	DE 30 22 337 A1 (SCHERING AG [DE]) 7. Januar 1982 (1982-01-07) das ganze Dokument	

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. April 2009

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

22/04/2009

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Tabanella, Stefania

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (April 2005)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/011159

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2006072467 A	13-07-2006	AR 052657 A1	28-03-2007
		AU 2005324055 A1	13-07-2006
		CA 2594171 A1	13-07-2006
		CN 101128476 A	20-02-2008
		DE 102004063864 A1	13-07-2006
		EP 1831240 A1	12-09-2007
		JP 2008526709 T	24-07-2008
		KR 20070093443 A	18-09-2007
		NO 20073257 B	29-08-2007
		PA 8658401 A1	03-08-2006
		US 2009029953 A1	29-01-2009
		UY 29320 A1	31-07-2006
US 2918463 A	22-12-1959	KEINE	
DE 4447401 A1	04-07-1996	AR 002263 A1	11-03-1998
		AT 193300 T	15-06-2000
		AU 692346 B2	04-06-1998
		AU 4433896 A	19-07-1996
		BG 63274 B1	31-08-2001
		BG 101554 A	30-09-1998
		CA 2208605 A1	04-07-1996
		CN 1171115 A	21-01-1998
		CZ 9701954 A3	18-03-1998
		DK 799238 T3	09-10-2000
		EE 3356 B1	15-02-2001
		WO 9620209 A2	04-07-1996
		EP 0799238 A2	08-10-1997
		ES 2151612 T3	01-01-2001
		FI 972624 A	18-06-1997
		GR 3034261 T3	29-12-2000
		IL 116504 A	25-11-2001
		JP 10511379 T	04-11-1998
		LT 97106 A	27-10-1997
		LV 11954 A	20-01-1998
		NO 972927 A	22-08-1997
		NZ 298770 A	28-10-1999
		PL 320799 A1	27-10-1997
		PT 799238 E	30-11-2000
		RO 119366 B1	30-08-2004
		RU 2169153 C2	20-06-2001
		SI 9520137 A	28-02-1998
		SK 78897 A3	10-12-1997
		US 5827842 A	27-10-1998
		ZA 9510923 A	04-07-1996
DE 3022337 A1	07-01-1982	KEINE	

161
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 10-078679-00000-0000

Fecha: 2010-06-29 17:59:10 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 160PATENTE DE INVENCION ☐MODELO DE UTILIDAD ☐

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.

REFERENCIA	Radicación No.	10 078679
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/011159
	Fecha inicio fase nacional	29/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10549

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

20 AGO. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

163


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

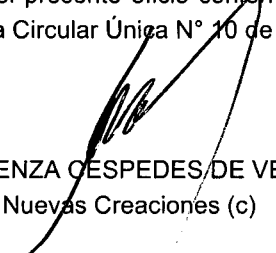
Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.

REFERENCIA	Radicación No.	10 078679
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/011159
	Fecha inicio fase nacional	29/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	<u>10550</u>

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 20 ABR 2010
adpa11