



PGT

Organización CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-78683

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADO DE γ -LACTONA DE ESTEROIDE DE ÁCIDO 15,16-
METILEN-17-HIDROXI-19-NOR-21-CARBOXÍLICO, SU USO Y
MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN TAL DERIVADO

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 29 de junio de 2010

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE &



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-078683- -00000-0000

Fecha: 2010-06-29 18:02:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 208

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000097

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/EP2008/011162

Fecha Diciembre 23, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/083269

Fecha Julio 9, 2009

6

Título (54) DERIVADO γ -LACTONA DE ESTEROIDE DE ÁCIDO 15, 16-METILEN-
17-HIDROXI-19-NOR-21-CARBOXÍLICO, SU USO Y MEDICAMNETOS QUE
CONTIENEN TAL DERIVADO

Clasificación Internacional (51) C07J 53/00, A61K 31/58, A61P 5/34, A61P 5/42,
A61P 5/28

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Diciembre 29, 2007

(31) Número de Solicitud

10 2007 063 501.1

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.

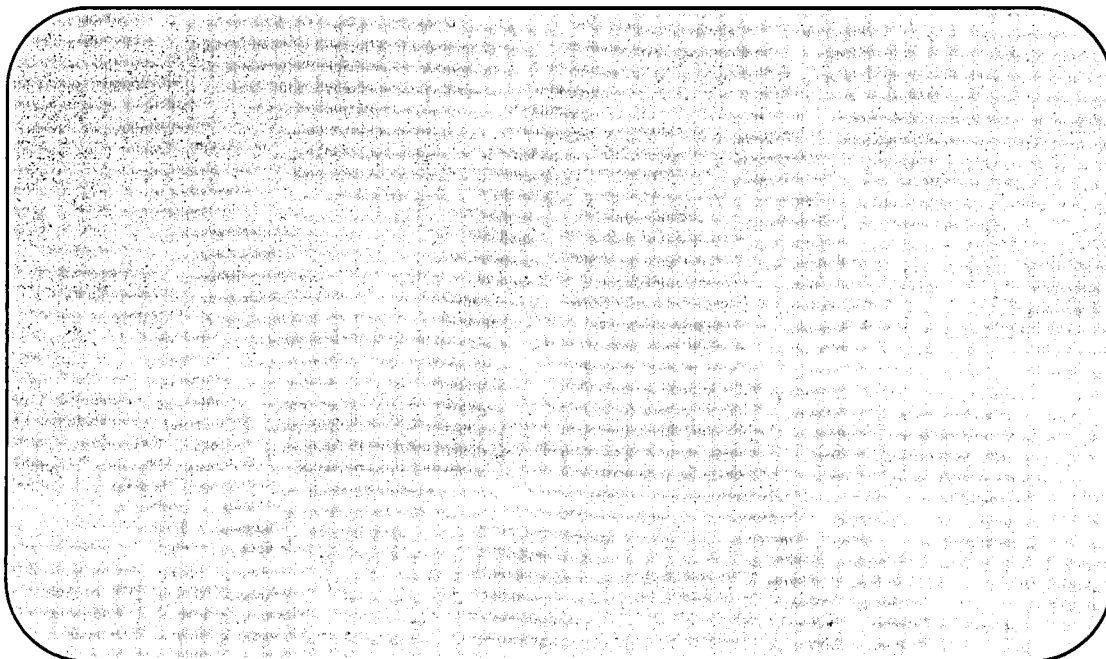


De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



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/EP2008/011162

3

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

2. Joachim KUHNKE,
Schulstrasse 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

4

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

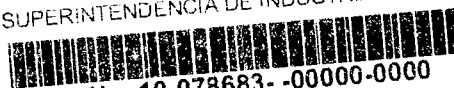
S

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 52,834
FECHA : JUNIO 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-078683- -00000-0000

Fecha: 2010-06-29 18:02:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 206

***** 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

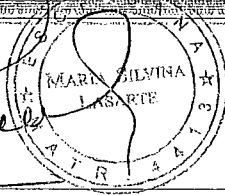
***** C O N C E P T O *****

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

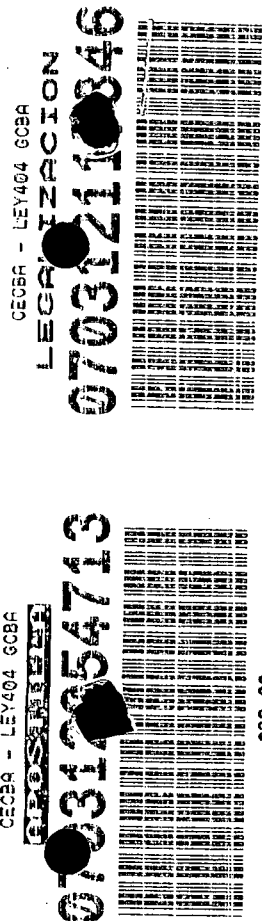
RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



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- 26
rrespondan y realicen los actos enumerados en el citado poder y con las facultades que 27
surgen del mismo, el que transcripto en lo pertinente dice: "FOLIO 44.- PRIMERA 28
COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: CATORCE.-- En la Ciudad Autónoma de 29
Buenos Aires, Capital de la República Argentina, el día DIECISÉIS de FEBRERO del 30
año DOS MIL SIETE, ante mí ..., Escribana Autorizante, ..., COMPARECE: Dagmar 31
MESSERER, argentina, nacida el 28 de mayo de 1.968, hija de Walter Messerer y 32
Elsa Onelia Romanelli, soltera, titular del Documento Nacional de Identidad Número 33
20.383.892, Clave Única de Identificación Tributaria 27-20383892-7, domiciliada 34
legalmente en la Avenida Leandro N. Alem 1.134, Piso 10º, de esta Ciudad de Buenos 35
Aires.- La compareciente es mayor de edad.- INTERVIENE: por su propio derecho.- 36
Y la compareciente EXPRESA: Que a los efectos que hubiere lugar, solicita de mí, la 37
Autorizante, LA INCORPORACIÓN y TRANSCRIPCIÓN en este protocolo del 38
PODER que le fuera conferido en Berlín, Alemania, el 22 de enero de 2007, por la 39
Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con domicilio en Müllerstrasse 178, 40
13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura- 41
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor- 42
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex- 43
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán, 44
debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La 45
Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la 46
Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo mani- 47
festado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega 48
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra- 49
ducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOE- 50



7

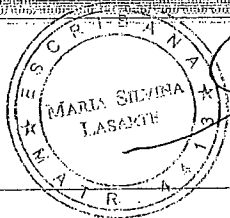
N 007422052

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  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  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, 26
someter a arbitraje o mediación, hacer renunciaciones, exigir y dar cauciones, pedir embar- 27
gos preventivos, definitivos o inhibiciones y su levantamiento, pedir la venta de los 28
bienes de los deudores, solicitar y obtener el cumplimiento de sentencias, prestar ju- 29
ramentos, decir de nulidad, desistir, percibir, otorgar recibos y en general practicar 30
todos los actos y diligencias que sean precisos al desempeño de este mandato. Podrán 31
asimismo substituir el presente poder en todo o en parte.- Dado y firmado en Berlín 32
(Sigue fecha en idioma inglés). Bayer Schering Pharma AG (Sigue texto en idioma 33
inglés). ppa. Sigue una firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Noeske-Jungblut. ppa. Sigue 34
otra firma ilegible. (Aclarado:) Dr. Klose". ES COPIA FIEL, doy fe.- En hoja adjunta 35
consta la certificación notarial de las firmas obrantes en el poder en idioma alemán, 36
efectuado el 22 de enero de 2007 por el Escribano Dimitri Rempen, de Berlín, Alema- 37
nia, y a continuación consta la respectiva legalización de la firma y sello del nombra- 38
do Notario (Sello de Apostilla de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 39
1961), en idioma alemán, efectuada por el Presidente del Tribunal Regional de Berlín, 40
Alemania.- En hojas adjuntas sigue la referida traducción al idioma nacional la que 41
transcripta textualmente, dice: "TRADUCCIÓN PUBLICA - (Sobre papel con mem- 42
brete de "MOELLER y CO" - América Latina - Agentes de la Propiedad Intelectual - 43
figura un Poder otorgado por la Sociedad "BAYER SCHERING PHARMA AG", con 44
sede en Berlín, Alemania, redactado en idioma nacional, luego del que aparecen los 45
siguientes textos, que traducidos dicen:) "BAYER SCHERING PHARMA AG" -- 46
Patentes y licencias - (Firmado y Aclarado:) pp Dr. Noeske-Jungblut - pp (Firmado y 47
Aclarado:) Dr. Klose.- La versión en inglés es para su información únicamente.- Re- 48
gistro de Actas N° R 17/2007.- Me he referido a la prohibición de intervención según 49
el artículo 3, párrafo 1, N° 7, de la Ley de Certificaciones. Mi pregunta de si ha existi- 50



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
la parte 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 perti-
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-



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

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**

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

el N° **070312117346/0**

La presente legalización no juzga sobre

el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007

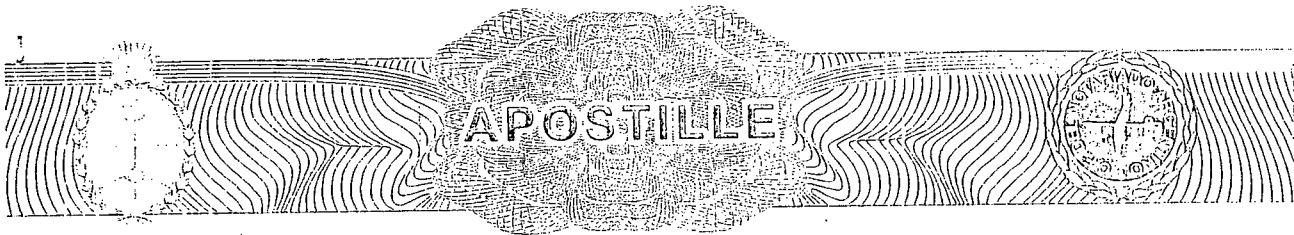


[Handwritten signature]

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

9. Sello / Timbre

COLEGIO DE ESCRIBANOS
CIUDAD DE BUENOS AIRES



10. Firma

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
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 2009/083269 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07J 53/00 (2006.01) A61P 5/42 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01) A61P 5/28 (2006.01)
A61P 5/34 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/011162

(22) Internationales Anmeldedatum:
23. Dezember 2008 (23.12.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 063 501.1
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]; Wingerstrasse 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).

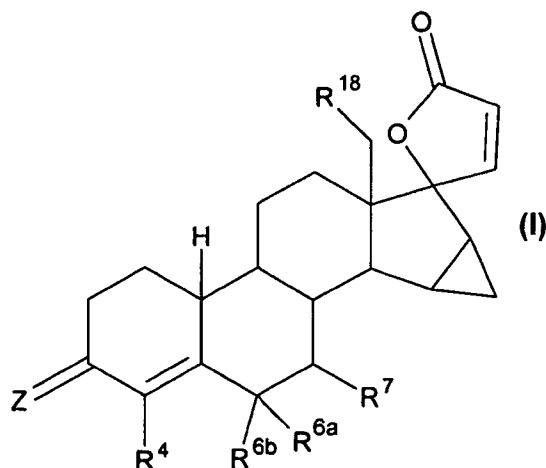
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, 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.

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

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 15,16-METHYLENE-17-HYDROXY-19-NOR-21-CARBOXYLIC ACID γ -LACTONE DERIVATIVE, USE THEREOF, AND MEDICAMENT CONTAINING SAID DERIVATIVE

(54) Bezeichnung: 15,16-METHYLEN-17-HYDROXY-19-NOR-21-CARBONSÄURE-STEROID γ -LACTON-DERIVAT, DESSEN VERWENDUNG UND DAS DERIVAT ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL



(57) Abstract: The invention relates to a 15, 16-methylene-17-hydroxy-19-nor-21-carboxylic acid-steroid γ -lactone-derivative with general chemical formula (I) wherein R^4 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 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, especially the application thereof in the cited cases. 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 15, 16-Methylen-17-hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat mit der allgemeinen chemischen Formel (I), wobei R^4 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 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 Kon-

trazeption und zur Behandlung von prä-, peri- und postmenopausalen 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.

WO 2009/083269 A1

13

WO 2009/083269 A1



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
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

14

15,16-Methylen-17-hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat, dessen Verwendung und das Derivat enthaltende Arzneimittel

Beschreibung:

5

Die Erfindung betrifft 15,16-Methylen-17-hydroxy-19-nor-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivate mit α,β -ungesättigtem-17,17-Spirolacton, 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

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.

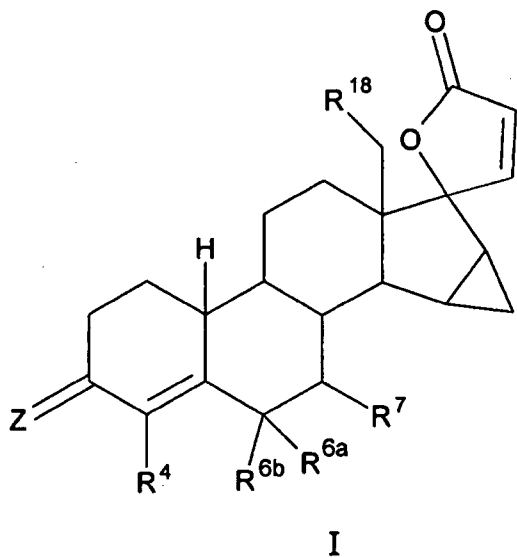
15

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-
5 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.

Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Verbindungen zur Verfügung zu stellen,
10 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 der-
15 gestalt zu erreichen, dass das Verhältnis der gestagenen zur antimineralcorticoiden Wirkung geringer ist als bei Drospirenol.

Diese Aufgabe wird durch die erfindungsgemäßen 15,16-Methylen-17-hydroxy-19-nor-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivate gemäß Anspruch 1, die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate gemäß Anspruch 12 sowie ein mindestens ein erfindungsgemäßes Derivat enthaltendes Arzneimittel gemäß Anspruch 14 gelöst. Vorteilhafte Ausführungsformen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben.
20

Die vorliegende Erfindung betrifft demnach 15,16-Methylen-17-hydroxy-19-nor-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivate mit der allgemeinen chemischen Formel I,
25



worin

- 5

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,
- 10

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
- R⁷

ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl und C₂-C₁₀-Alkynyl,
- 15
- oder:
- 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 und
- R¹⁸

Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl ist,

H

sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere und Salze.

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 und R^{18} betrifft. So bindet beispielsweise der Rest R^4 an die C⁴-Position des erfindungsgemäßen Derivates.

Hinsichtlich der zu Z definierten Gruppen binden die Gruppen NOR' und NNHSO₂R' jeweils mit einer Doppelbindung über N an das C-Gerüst des Derivates gemäß =NOR' bzw. =NNH-SO₂R'. OR' in NOR' und NHSO₂R' in NNHSO₂R' können syn- oder antiständig stehen.

Unter Alkyl in R^1 , R^{6a} , R^{6b} und R^7 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 Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl zu verstehen. Die Alkylgruppen R^1 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21a} , R^{21b} und R^{22} können ferner perfluoriert oder durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen, C₆-C₁₂-Arylgruppen (die wiederum durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können) substituiert sein. Insbesondere kann Alkyl daher auch für Hydroxymethylen (HO-CH₂), Hydroxyethylen (HO-C₂H₄), Hydroxypropylen (HO-C₃H₆) und Hydroxybutylen (HO-C₄H₈) 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.

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.

Die Alkenyl- und Alkynylgruppen R^{6a} , R^{6a} 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.

5

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.

10

Unter Aryl in R' sind substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen zu verstehen, wie z.B. 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 sein können. Soweit ansonsten Aryl als Substituent an Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl erwähnt wird, handelt es sich insbesondere um Arylgruppen mit 6-12 Ringkohlenstoffatomen.

15

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 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, CO_2H , CO_2 -Alkyl, NO_2 , N_3 , CN, C_1 - C_{20} -Alkyl, C_1 - C_{20} -Acyl, C_1 - C_{20} -Acyloxy-Gruppen substituiert sein.

20

25

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 kann insbesondere Methoxy, Ethoxy und Propoxy sein.

30

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 Ar-

alkyl erwähnt wird, handelt es sich um Acylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen. Acyl kann insbesondere Formyl, Acetyl, Propionyl und Butyryl sein.

- 5 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 sein.

- 10 Halogen bedeutet Fluor, Chlor oder Brom.

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

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

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

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

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist R⁷ ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, Methyl, Ethyl und Vinyl.

25

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bilden R^{6a}, R⁷ gemeinsam Methylen.

- 30 Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung entfallen R^{6a} und R⁷ unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C⁶ und C⁷.

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist R¹⁸ Wasserstoff oder Methyl.

20

Bevorzugt sind Verbindungen mit der chemischen Formel I, worin

- Z Sauerstoff, eine Gruppe NOR', wobei R' Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Aryl oder C₇-C₁₂-Aralkyl ist,
- 5 R⁴ Wasserstoff oder Halogen ist,
- und entweder:
- R^{6a}, R^{6b} unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl sind oder gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl bilden und
- 10 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₂-C₆-Alkenyl oder C₂-C₆-Alkynyl ist,
- oder:
- R^{6a}, R⁷ unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C⁶ und C⁷ entfallen oder gemeinsam Methylen bilden und
- 15 R^{6b} ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl und C₂-C₆-Alkynyl,
- R¹⁸ Wasserstoff, Methyl oder Ethyl ist.

20

Besonders bevorzugt sind Verbindungen mit der Formel I, worin

- Z Sauerstoff oder eine Gruppe NOR' ist, wobei R' Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl ist,
- 25 R⁴ Wasserstoff, Chlor oder Brom ist,
- und entweder:
- R^{6a}, R^{6b} unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl oder C₂-C₄-Alkenyl sind oder gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl bilden und
- 30 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₄-Cycloalkyl oder C₂-C₄-Alkenyl ist,
- oder:
- R^{6a}, R⁷ unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C⁶ und C⁷ entfallen oder gemeinsam Methylen bilden und

21

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

R^{18} Wasserstoff oder Methyl ist.

5

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.

10

15

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

20

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 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.

25

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 basische Funktion enthalten, sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und

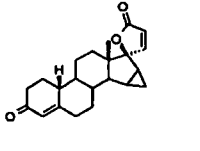
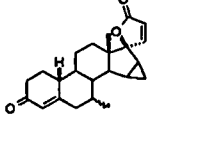
30

22

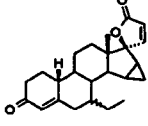
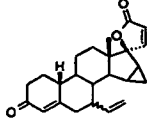
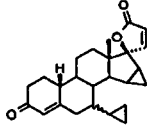
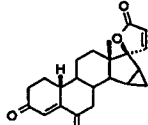
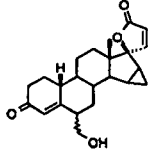
anorganischer Säuren geeignet, wie von Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Citronensäure, Weinsäure u.a.

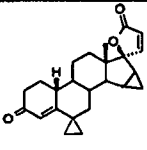
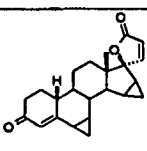
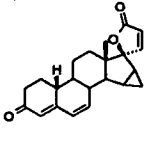
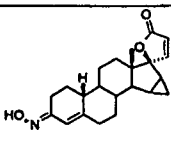
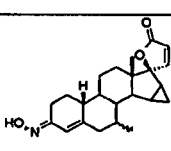
Es wurde gefunden, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. Derivate eine gute gestagene Wirkung aufweisen. Außerdem interagieren einige interessante erfindungsgemäße Verbindungen mit dem Mineralcorticoidrezeptor und sind in der Lage, eine antagonistische Wirkung zu vermitteln. Ferner weisen die 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 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 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 bevorzugt:

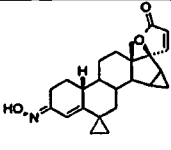
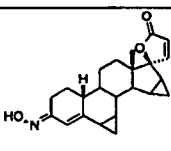
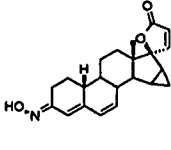
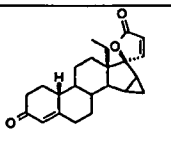
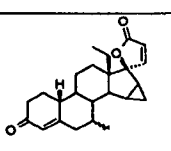
	17β-Hydroxy-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 12) 17β-Hydroxy-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 19)
	17β-Hydroxy-7α-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 14A) 17β-Hydroxy-7β-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 14B) 17β-Hydroxy-7α-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 23A) 17β-Hydroxy-7β-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 23B)

23

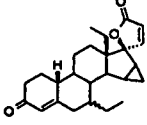
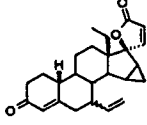
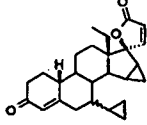
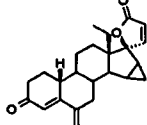
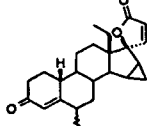
	17β-Hydroxy-7α-ethyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 15A) 17β-Hydroxy-7β-ethyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 15B) 17β-Hydroxy-7α-ethyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 24A) 17β-Hydroxy-7β-ethyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 24B)
	17β-Hydroxy-7α-vinyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 16A) 17β-Hydroxy-7β-vinyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 16B) 17β-Hydroxy-7α-vinyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 25A) 17β-Hydroxy-7β-vinyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 25B)
	17β-Hydroxy-7α-cyclopropyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 17A) 17β-Hydroxy-7β-cyclopropyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 17B) 17β-Hydroxy-7α-cyclopropyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 26A) 17β-Hydroxy-7β-cyclopropyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 26B)
	17β-Hydroxy-6-methylen-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-6-methylen-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-6α-hydroxymethylen-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-6β-hydroxymethylen-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-6α-hydroxymethylen-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-

	4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-6β-hydroxymethylen-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 21)
	6,6-(1,2-Ethandiyl)-17β-hydroxy-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 28) 6,6-(1,2-Ethandiyl)-17β-hydroxy-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 22)
	17β-Hydroxy-6α,7α;15α,16α-bismethylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-6β,7β;15α,16α-bismethylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-6α,7α;15β,16β-bismethylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 29B) 17β-Hydroxy-6β,7β;15β,16β-bismethylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 29A)
	17β-Hydroxy-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 13) 17β-Hydroxy-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 20)
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton

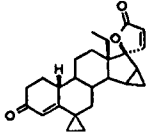
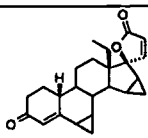
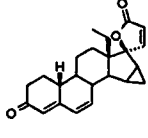
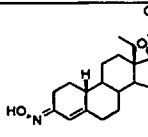
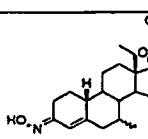
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-ethyl-15α, 16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-ethyl-15α, 16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-ethyl-15β, 16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-ethyl-15β, 16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-vinyl-15α, 16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-vinyl-15α, 16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-vinyl-15β, 16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-vinyl-15β, 16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-cyclopropyl-15α, 16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-cyclopropyl-15α, 16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-cyclopropyl-15β, 16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-cyclopropyl-15β, 16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6-methylen-15α, 16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6-methylen-15β, 16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6α-hydroxymethylen-15α, 16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6β-hydroxymethylen-15α, 16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6α-hydroxymethylen-15β, 16β-

	methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 β -hydroxymethylen-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 α ,7 α ;15 α ,16 α -bismethylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 β ,7 β ;15 α ,16 α -bismethylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 α ,7 α ;15 β ,16 β -bismethylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismethylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carbonsäure γ -Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carbonsäure γ -Lacton
	17 β -Hydroxy-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton 17 β -Hydroxy-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (Beispiel 9)
	17 β -Hydroxy-7 α -methyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton 17 β -Hydroxy-7 β -methyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton 17 β -Hydroxy-7 α -methyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (Beispiel 4A) 17 β -Hydroxy-7 β -methyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (Beispiel 4B)

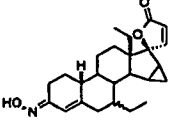
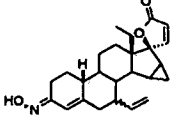
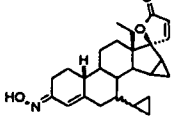
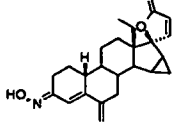
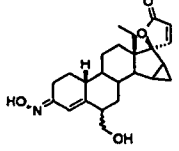
277

	17β-Hydroxy-7α-ethyl-18-methyl-15α, 16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-7β-ethyl-18-methyl-15α, 16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-7α-ethyl-18-methyl-15β, 16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 5A) 17β-Hydroxy-7β-ethyl-18-methyl-15β, 16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 5B)
	17β-Hydroxy-7α-vinyl-18-methyl-15α, 16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-7β-vinyl-18-methyl-15α, 16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-7α-vinyl-18-methyl-15β, 16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 6A) 17β-Hydroxy-7β-vinyl-18-methyl-15β, 16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 6B)
	17β-Hydroxy-7α-cyclopropyl-18-methyl-15α, 16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-7β-cyclopropyl-18-methyl-15α, 16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-7α-cyclopropyl-18-methyl-15β, 16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 7A) 17β-Hydroxy-7β-cyclopropyl-18-methyl-15β, 16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 7B)
	17β-Hydroxy-6-methylen-18-methyl-15α, 16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-6-methylen-18-methyl-15β, 16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-6α-hydroxymethylen-18-methyl-15α, 16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-6β-hydroxymethylen-18-methyl-15α, 16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-6α-hydroxymethylen-18-methyl-15β, 16β-methylen-19-nor-

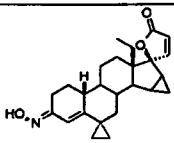
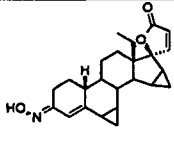
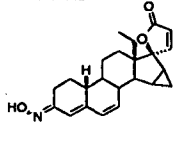
28

	17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-6β-hydroxymethylen-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 10)
	6,6-(1,2-Ethandiyl)-17β-hydroxy-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 6,6-(1,2-Ethandiyl)-17β-hydroxy-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 11)
	17β-Hydroxy-6α,7α;15α,16α-bismethylen-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-6β,7β;15α,16α-bismethylen-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-6α,7α;15β,16β-bismethylen-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 2) 17β-Hydroxy-6β,7β;15β,16β-bismethylen-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 1)
	17β-Hydroxy-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 3)
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-methyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-methyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-methyl-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-methyl-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton

29

	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-ethyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-ethyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-ethyl-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-ethyl-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-vinyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-vinyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-vinyl-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-vinyl-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-cyclopropyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-cyclopropyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-cyclopropyl-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-cyclopropyl-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6-methylen-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6-methylen-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6α-hydroxymethylen-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6β-hydroxymethylen-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton

30

	Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6α-hydroxymethylen-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6β-hydroxymethylen-18-methyl-15β,16β-methylen-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-15α,16α-methylen-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-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6α,7α,15α,16α-bismethylen-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6β,7β;15α,16α-bismethylen-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6α,7α;15β,16β-bismethylen-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6β,7β;15β,16β-bismethylen-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carbonsäure γ-Lacton
	6β,7β;15β,16β-Bismethylen-4-chlor-17β-hydroxy-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 8)
	4-Chlor-17β-hydroxy-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 18)
	4-Chlor-17β-hydroxy-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (Beispiel 27)

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.

- Besonders bevorzugt ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels mit gestagener und bevorzugt auch antimineralcorticoider und neutraler bis leicht androgener Wirkung.
- 15

- 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.
- 20

- 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
- 25
- 30 Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Für die parenterale Applikation sind insbesondere ölige Lösungen, wie zum Beispiel Lösungen in Sesamöl, Rizinusöl und Baumwollsaamenöl, geeignet. Zur Erhöhung der Löslichkeit können Lösungsvermittler, wie

32

zum Beispiel Benzylbenzoat oder Benzylalkohol, zugesetzt werden. Es ist auch möglich, die erfindungsgemäßen Derivate in ein transdermales System einzuarbeiten und sie damit transdermal zu applizieren. Für die orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage.

5

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

10

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 eine längere Zeit (z. B. 1, 2, 3, 4 oder 5 Jahre) freisetzen.

15

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 gestagene Derivate werden in Kontrazeptionspräparaten sowie in den Arzneimitteln zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden vorzugsweise oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabreicht. Die vorstehend genannten Dosierungen beziehen sich auf orale Verabreichungsformen.

30

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

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.

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

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 eine anderer Verabreichungsweg gewählt ist eine entsprechende, zur vorstehend genannten oralen Dosierung äquivalente Dosierungsmenge zu verwenden.

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).

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

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 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.

34

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.

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.

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.

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 $\mu\text{g/ml}$ Puromycin verwendet.

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 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) zu-

35

gegeben 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:
- 10 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

20 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:
- 30

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

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.

- 5 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 Witrhaker, Cat: DE14-801F), verwendet.
- 10 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)).
- 15 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
- 20 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.
- 25 Die Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel I werden, ausgehend von Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel 1 (Schema 2) nach den in Schema 1 angegebenen Verfahren dargestellt, worin R^4 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^{18} und Z die vorgenannten Bedeutungen haben und worin
- 30 R^6 , R^7 in 5 und 6 gemeinsam ein Sauerstoffatom oder eine Methylengruppe sind,
U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR^{19} , eine C_2 - C_{10} -Alkylen- α,ω -dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, ist, wobei R^{19} für einen C_1 - C_{20} -Alkylrest steht,
 R^{20} ein C_1 - C_{20} -Alkylrest ist,

37

- X eine $\text{NR}^{21a}\text{R}^{21b}$ -Gruppe, 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,
 5 R^{22} ein C_1 - C_{20} -Alkylrest ist.

Die Verbindungen 2 und 3 in Schema 1 tragen jeweils eine Doppelbindung zwischen C^5 und C^6 oder zwischen C^5 und C^{10} sowie eine weitere Doppelbindung zwischen C^2 und C^3 oder zwischen C^3 und C^4 .

10

Die Verbindungen 7 bis 9 in Schema 1 tragen jeweils eine Doppelbindung zwischen C^4 und C^5 oder zwischen C^5 und C^6 oder zwischen C^5 und C^{10} .

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.

15

Die Einführung einer 6,7-Doppelbindung unter Bildung von Verbindungen mit den allgemeinen chemischen Formeln 4, 13 oder 18 erfolgt über Bromierung der jeweiligen 3,5-Dienolether 3, 12 oder 17 sowie anschließende Bromwasserstoffabspaltung (siehe z. B. J. Fried, J.A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, von Nostrand Reinhold Company 1972, S. 265–374).

20

Die Dienoletherbromierung der Verbindungen 3, 12 oder 17 kann beispielsweise analog zur Vorschrift aus *Steroids* 1, 233 (1963) erfolgen. Die Bromwasserstoffabspaltung unter Bildung der Verbindungen mit den allgemeinen chemischen Formeln 4, 13 oder 18 gelingt durch Erhitzen der 6-Bromverbindung mit basischen Reagenzien, wie beispielsweise mit 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.

25

30

Die Einführung eines Substituenten R^4 kann zum Beispiel, ausgehend von einer Verbindung mit einer der allgemeinen chemischen Formeln 6, 11, 13, 14, 16 oder 18, 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 6, 11, 13, 14, 16 oder 18, 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 4 wird durch Methenylierung der 6,7-Doppelbindung nach bekannten Verfahren, beispielsweise mit Dimethylsulfoxoniummethyldid (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 5 (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 5 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 18 (R^{6a} , R^{6b} bilden gemeinsam 1,2-Ethandiy) geht von den Verbindungen 11 oder 14 aus, welche zunächst in ein 3-Amino-3,5-dien-Derivat 15 ($X = NR^{21a}R^{21b}$) überführt werden. Durch Umsetzung mit Formalin in alkoholischer Lösung wird das 6-Hydroxymethylen-Derivat 16 ($R^6 = \text{Hydroxymethylen}$) erhalten. Nach Überführung der Hydroxygruppe in eine Fluchtgruppe, wie etwa ein Mesylat, Tosylat oder auch Benzoat, lässt sich Verbindung 18 durch Umsetzung mit Trimethylsulfoxoniumiodid unter Verwendung von Basen, wie etwa Alkalihydroxiden, Alkalialkoholaten, in geeigneten Lösemitteln, wie etwa Dimethylsulfoxid, darstellen.

Zur Einführung einer 6-Methylengruppe kann Verbindung 16 ($R^6 = \text{Hydroxymethylen}$) 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-

at, lässt sich Verbindung **18** (R^{6a} , R^{6b} bilden 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)).

5 Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von 6-Methylenverbindungen **18** besteht in der direkten Umsetzung der 4(5)-ungesättigten 3-Ketone, wie beispielsweise von Verbindung **16** (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)).

10 Die 6-Methylenverbindungen können zur Darstellung von Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel **18**, in denen R^{6a} gleich Methyl ist und R^{6b} und R^7 gemeinsam eine zusätzliche Bindung bilden, genutzt werden.

15 Hierzu kann man beispielsweise ein in *Tetrahedron* 21, 1619 (1965) beschriebenes Verfahren 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
20 Katalysator erfolgen, wenn zur Reaktionsmischung eine geringe Menge Cyclohexen zugesetzt wird. Das Auftreten geringer Anteile hydrierter Produkte kann durch Zugabe eines Überschusses an Natriumacetat verhindert werden.

Alternativ kann die Verbindung **17** ($X = OR^{22}$) als Vorstufe verwendet werden. Die direkte
25 Darstellung von 6-Methyl-4,6-dien-3-on-Derivaten ist beschrieben (siehe K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent und R. Wiechert, *Lieb. Ann.* 712 (1983)).

Verbindungen **18**, in denen R^{6b} eine α -Methylfunktion darstellt, können unter geeigneten Bedingungen aus den 6-Methylenverbindungen (**18**: R^{6a} , R^{6b} bilden gemeinsam Methylen)
30 durch Hydrierung dargestellt werden. Die besten Ergebnisse (selektive Hydrierung der exo-Methylenfunktion) werden durch Transfer-Hydrierung erreicht (*J. Chem. Soc.* 3578 (1954)). Werden die 6-Methylenderivate **18** in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethanol, in Gegenwart eines Hydriddonators, wie beispielsweise Cyclohexen,

40

erhitzt, so werden 6 α -Methylderivate in sehr guten Ausbeuten erhalten. Geringe Anteile an 6 β -Methylverbindung können sauer isomerisiert werden (*Tetrahedron* 1619 (1965)).

Auch die gezielte Darstellung von 6 β -Methylverbindungen ist möglich. Hierfür werden die
 5 4-En-3-one, wie etwa Verbindung 16, zum Beispiel mit Ethylenglykol, Trimethylorthoformiat in Dichlormethan in Gegenwart katalytischer Mengen einer Säure, zum Beispiel p-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,
 10 zum Beispiel von m-Chlorperbenzoesäure, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan. Alternativ hierzu kann die Epoxidierung auch mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart beispielsweise von Hexachloraceton 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
 15 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 -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-
 20 spaltung unter drastischeren Bedingungen (mit wässriger Salzsäure oder einer anderen starken Säure) die entsprechenden 6 α -Alkylverbindungen.

Die Einführung einer 7-Alkyl, 7-Alkenyl- oder 7-Alkynylgruppe zur Bildung von Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel 14 erfolgt durch 1,6-Addition einer entsprechenden metallorganischen Verbindung an die Vorstufe mit der allgemeinen chemischen
 25 Formel 13 unter der Einwirkung von Kupfersalzen. Bevorzugt sind zweiwertige Metalle, wie 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.
 30

Die erhaltenen Verbindungen 6, 11, 13, 14, 16, 18 oder 20, in denen Z für ein Sauerstoffatom steht, können durch Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid Alkyloxyaminhydrochloriden oder Sulfonylhydrazinen in Gegenwart eines tertiären Amins bei Temperaturen

41

von -20 bis +40°C in ihre entsprechenden E/Z-konfigurierten Oxime oder Sulfonylhydrazone überführt werden (allgemeine chemische Formel **I** mit Z in der Bedeutung von NOR¹, NNHSO₂R¹). 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-Oxyimino-Derivate des Drospirenons beschrieben.

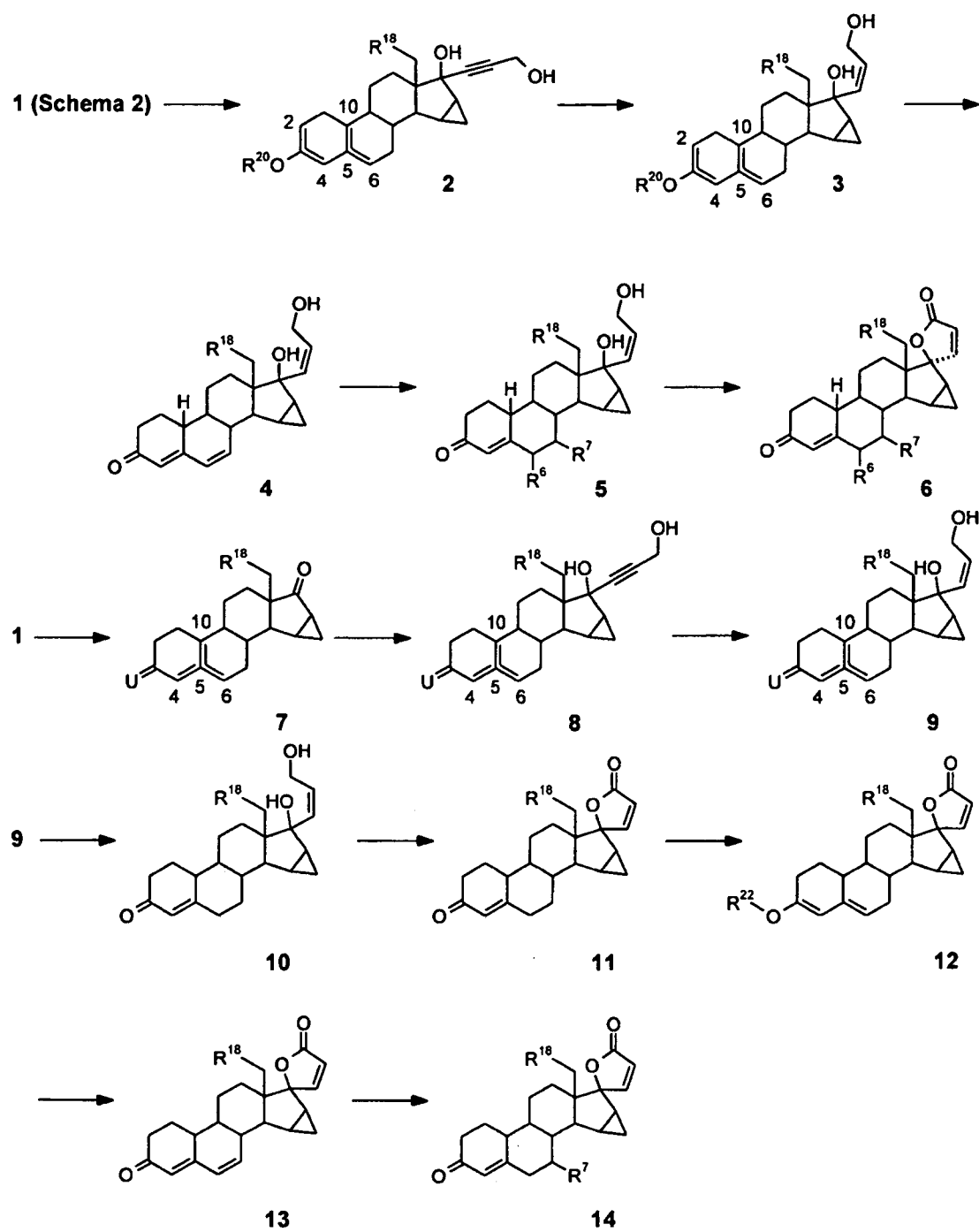
10 Zur Herstellung eines Endprodukts mit der allgemeinen chemischen Formel **I** mit Z in der Bedeutung von zwei Wasserstoffatomen kann die 3-Oxogruppe beispielsweise nach der in DE-A 28 05 490 angegebenen Vorschrift durch reduktive Spaltung eines Thioketals der 3-Ketoverbindung auf einer geeigneten Vorstufe, wie beispielsweise von Verbindungen mit einer der allgemeinen chemischen Formeln **6**, **11**, **13**, **14**, **16**, **18** oder **20**, entfernt werden.

15 Die Bildung von Spirolactonen zu Verbindungen mit einer der allgemeinen chemischen Formeln **6** oder **11** erfolgt, ausgehend von den entsprechenden 17-Hydroxypropenylverbindungen **5** oder **10**, 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.

20

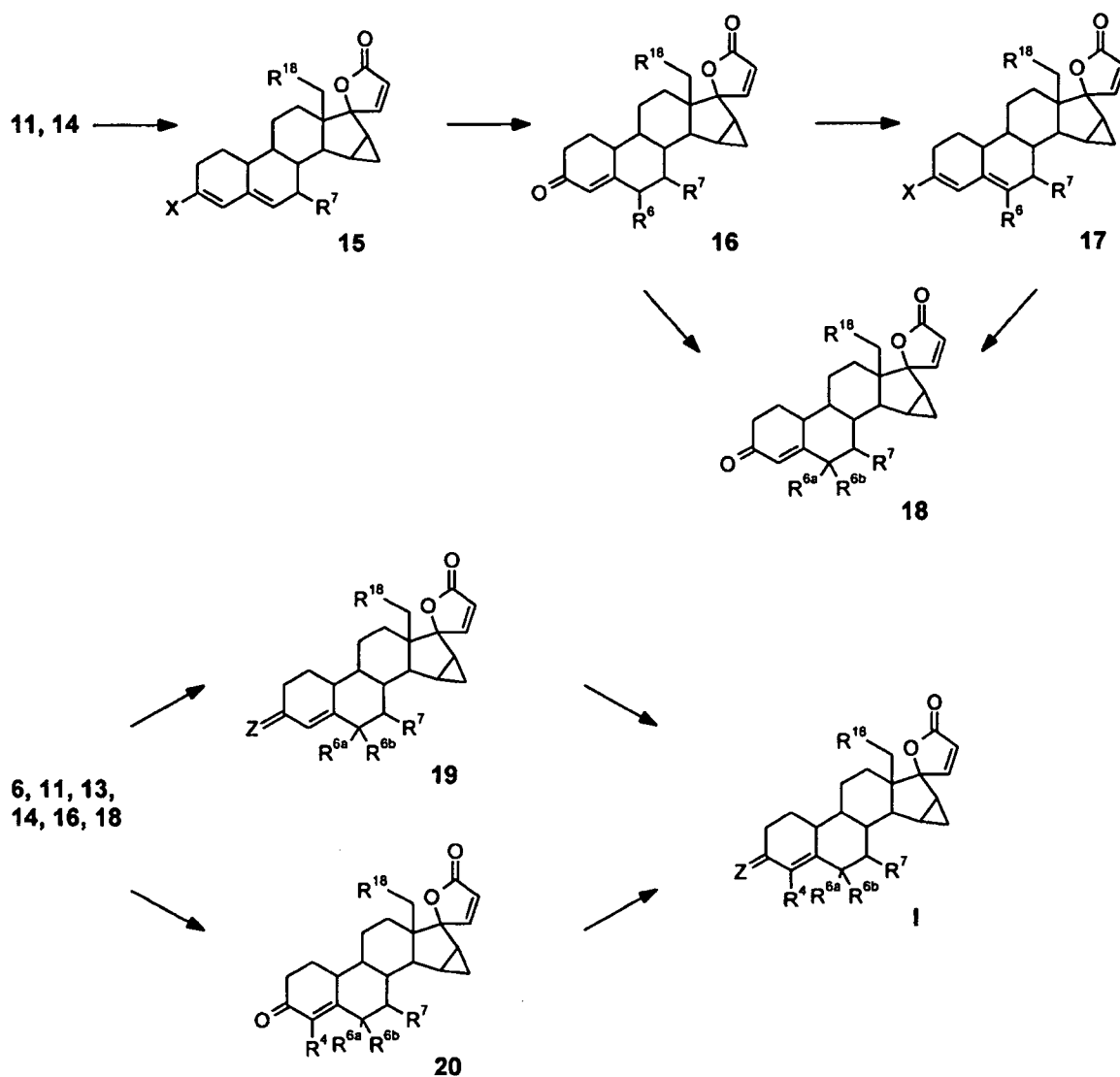
42

Schema 1



43

Schema 1 (Fortsetzung)

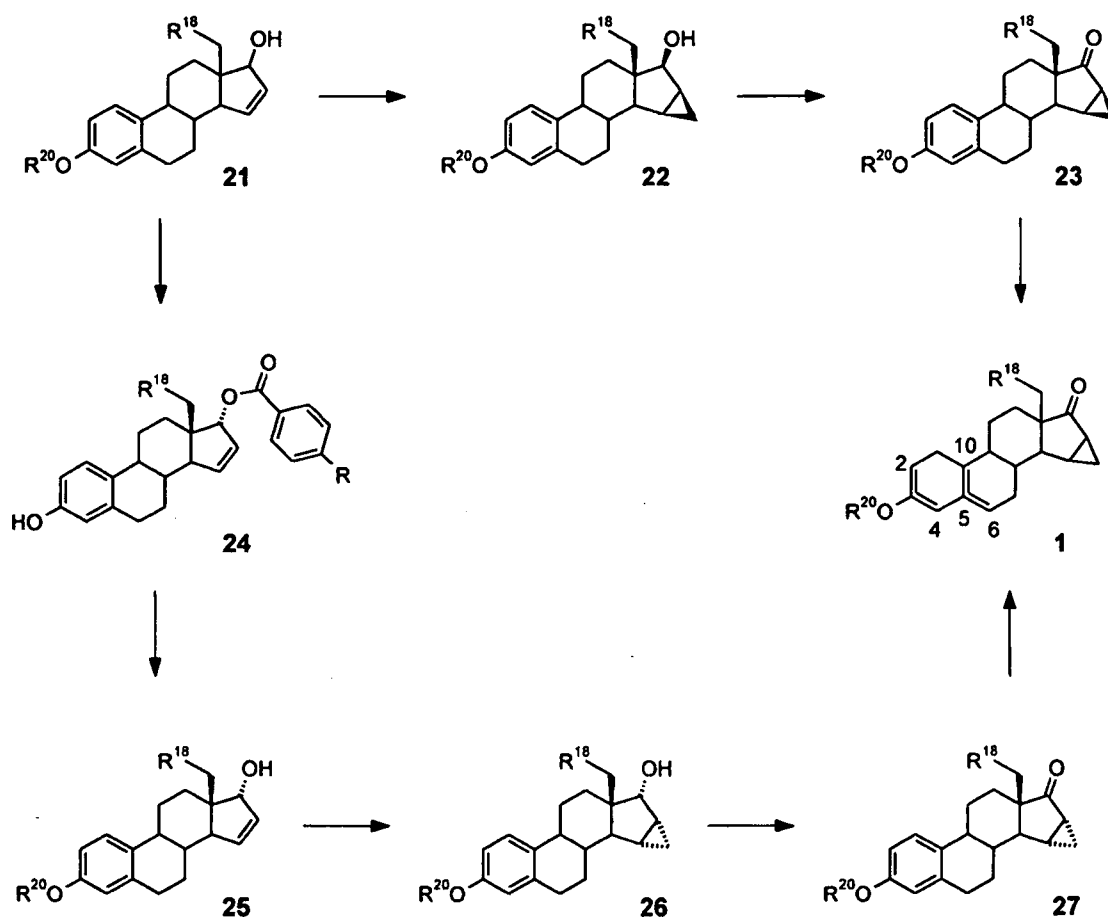


5

Die Verbindung 1 in Schema 2 trägt eine Doppelbindung zwischen C⁵ und C⁶ oder zwischen C⁵ und C¹⁰ sowie eine weitere Doppelbindung zwischen C² und C³ oder zwischen C³ und C⁴.

44

Schema 2



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

Beispiel 1: (17-Spirolactonisierung mit Braunstein

6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Bismethylen-17 β -hydroxy-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-

- 10 21-carbonsäure γ -Lacton

Die Lösung von 865 mg der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung A in 61 ml Dichlormethan wurde mit 5,87 g Braunstein versetzt und ca. 16 Stunden bei 23°C gerührt. Filtriert wurde über Celite, und isoliert wurden nach Einengen und Chromatographie 834

- 15 mg der Titelverbindung als kristalliner Feststoff.

45

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,6-0,71$ (2H), 0,88 (3H), 0,92-1,12 (3H), 1,29-1,99 (13H), 2,12-2,52 (4H), 6,09 (1H), 6,17 (1H), 7,51 (1H) ppm.

Beispiel 1a: (Corey-Cyclopropanierung)

- 5 $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -Bismethylen- $17\alpha(\text{Z})$ -(3'-hydroxypropen-1'-yl)-18-methyl- 17β -hydroxyestra-4-en-3-on (A) und $6\alpha,7\alpha;15\beta,16\beta$ -Bismethylen- $17\alpha(\text{Z})$ -(3'-hydroxypropen-1'-yl)-18-methyl- 17β -hydroxyestra-4-en-3-on (B)

- 10 Eine Lösung von 16,8 g Sulfoxoniumiodid in 373 ml Dimethylsulfoxid wurde portionsweise bei 23°C mit 3,33 g einer 55%igen Suspension von Natriumhydrid in Weissöl versetzt. Die Mischung wurde noch 2 Stunden nachgerührt, mit 10,6 g der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung versetzt und weitere 2,5 Stunden reagieren gelassen. Die Mischung wurde in Wasser gegossen, mehrfach mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat
- 15 getrocknet. Der nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltene Rückstand wurde gereinigt und durch Chromatographie getrennt. Isoliert wurden 1,51 g der Titelverbindung A sowie 1,01 g der Titelverbindung B.

Beispiel 1b: (Dienonbildung aus Dienolether)

- 20 $17\alpha(\text{Z})$ -(3'-hydroxypropen-1'-yl)-18-methyl- $15\beta,16\beta$ -methylen- 17β -hydroxyestra-4,6-dien-3-on

- Die Lösung von 10,4 g der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung in 125 ml Dimethylformamid wurde bei 3°C mit 1,03 g Natriumacetat, 10 ml Wasser und portionsweise mit
- 25 insgesamt 4,23 g Dibromhydantoin versetzt. Nach 30 Minuten wurde die Mischung mit 3,91 g Lithiumbromid, 3,42 g Lithiumcarbonat versetzt und 3 Stunden lang bei einer Badtemperatur von 100°C erhitzt. Die Mischung wurde in Wasser gegossen und mehrfach mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Filtration und
- 30 Lösungsmittelabzug erhaltene Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt. Isoliert wurden 6,35 g der Titelverbindung.

46

Beispiel 1c: (Lindlarhydrierung)

17 α (Z)-(3'-hydroxypropen-1'-yl)-3-methoxy-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 β -hydroxy-estra-3,5-dien

- 5 Die Lösung von 75 g der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 1,5 l Tetrahydrofuran wurde mit 100 ml Pyridin, 5 g Palladium auf Bariumsulfat versetzt und bei einer Atmosphäre Wasserstoff hydriert. Filtriert wurde über Celite, und isoliert wurden nach Einengen 75,7 g der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wurden.

10 **Beispiel 1d: (Hydroxypropinaddition)**

17 α (Z)-(3'-hydroxypropin-1'-yl)-3-methoxy-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 β -hydroxy-estra-3,5-dien

- Die Lösung von 83 ml 2-Propin-1-ol in 1 l Tetrahydrofuran wurde bei -78°C mit 1 l einer 2,5 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan versetzt. Nach 30 Minuten wurde die Lösung von 90 g 3-Methoxy-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-estra-3,5-dien-17-on in 0,5 l Tetrahydrofuran zugetropft, auf 23°C erwärmen gelassen und noch 3 Stunden lang gerührt. Die Mischung wurde in gesättigte, eiskalte Ammoniumchloridlösung 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 90,3 g der Titelverbindung.
- 15
- 20

Beispiel 2:

- 25 6 α ,7 α ;15 β ,16 β -Bismethylen-17 β -hydroxy-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

- In Analogie zu Beispiel 1 wurden 114 mg der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung B umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 68 mg der Titelverbindung isoliert.
- 30

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,58 (1H), 0,77-1,04 (5H), 0,85 (3H), 1,25 (1H), 1,39 (1H), 1,49 (1H), 1,54-1,91 (7H), 1,99-2,18 (4H), 2,26 (1H), 2,49 (1H), 1,99 (2H), 7,48 (1H) ppm.

LA

Beispiel 3:

17 β -Hydroxy-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

- 5 In Analogie zu Beispiel 1 wurden 5 g der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 4,12 g der Titelverbindung isoliert. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,63 (1H), 0,88 (3H), 0,94 (1H), 1,05-1,34 (3H), 1,45-1,93 (7H), 2,16-2,60 (6H), 5,81 (1H), 6,05 (1H), 6,29 (1H), 6,45 (1H), 7,45 (1H) ppm.
- 10 **Beispiel 4: (1,6-Addition)**
7 α ,18-Bismethyl-17 β -hydroxy-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (A) und 7 β ,18-Bismethyl-17 β -hydroxy-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (B)
- 15 Zu der auf -30°C gekühlten Suspension von 87 mg Kupfer-(I)-chlorid in 15 ml Tetrahydrofuran wurden 3,6 ml einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran getropft, und die Lösung wurde noch 10 Minuten gerührt. Die Lösung wurde auf -25°C gekühlt und zu 1,5 g der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung in 70 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 1 Minute wurde auf 1N Salzsäure gegossen, mehrfach mit
- 20 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 20,8 mg der Titelverbindung A sowie 109 mg der Titelverbindung B.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: δ = 0,55 (1H), 0,86 (3H), 0,91 (3H), 0,83-0,94 (1H), 1,04 (1H), 1,14-1,28 (2H), 1,41-1,75 (5H), 1,78-1,95 (3H), 2,03-2,15 (2H), 2,19-2,45 (5H), 2,57 (1H), 5,87 (1H), 6,04 (1H), 7,47 (1H) ppm.
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: δ = 0,62 (1H), 0,86 (3H), 0,90-1,12 (3H), 1,24 (3H), 1,28 (1H), 1,41 (1H), 1,45-1,88 (8H), 2,01-2,30 (5H), 2,37 (1H), 2,49 (1H), 5,83 (1H), 6,02 (1H), 7,44 (1H) ppm.

48

Beispiel 5:

17 β -Hydroxy-7 α -ethyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (A) und 17 β -Hydroxy-7 β -ethyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (B)

5

In Analogie zu Beispiel 4 wurden 200 mg der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Ethylmagnesiumchlorid umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 59 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch isoliert, das Anteile der Titelverbindung B enthielt.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: δ = 0,63 (1H), 0,86 (3H), 0,96 (3H), 0,89-1,10 (3H), 1,30 (1H), 1,34-1,89 (11H), 2,01-2,42 (6H), 2,62 (1H), 5,85 (1H), 6,02 (1H), 7,43 (1H) ppm.

Beispiel 6:

17 β -Hydroxy-7 α -vinyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (A) und 17 β -Hydroxy-7 β -vinyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (B)

15

In Analogie zu Beispiel 4 wurden 200 mg der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Vinylmagnesiumchlorid umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 41 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch isoliert, das Anteile der Titelverbindung B enthielt.

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: δ = 0,61 (1H), 0,90 (3H), 0,94 (1H), 1,10 (1H), 1,24 (1H), 1,33 (1H), 1,46-1,69 (4H), 1,74 (1H), 1,82-2,05 (3H), 2,07-2,38 (4H), 2,48 (1H), 2,56 (1H), 2,70 (1H), 2,87 (1H), 5,22 (1H), 5,27 (1H), 5,92 (2H), 6,07 (1H), 7,49 (1H) ppm.

25

Beispiel 7:

17 β -Hydroxy-7 α -cyclopropyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-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-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (B)

30

In Analogie zu Beispiel 4 wurden 200 mg der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Cyclopropylmagnesiumbromid umgesetzt, und nach Aufarbeitung

49

und Reinigung wurden 49,2 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch isoliert, das Anteile der Titelverbindung B enthielt.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ= 0,09 (1H), 0,38 (1H), 0,49-0,68 (4H), 0,87 (3H), 0,93 (1H), 1,08 (1H), 1,23 (1H), 1,42-1,63 (6H), 1,71 (1H), 1,83 (1H), 1,88 (1H), 1,99 (1H), 2,13 (1H),
5 2,24-2,32 (2H), 2,37 (1H), 2,40-2,49 (2H), 2,53 (1H), 5,91 (1H), 6,05 (1H), 7,50 (1H) ppm.

Beispiel 8: (4-Chlorierung)

6β,7β;15β,16β-Bismethylen-4-chlor-17β-hydroxy-18-methyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton

10

Die Lösung von 50 mg der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 0,5 ml Pyridin wurde bei 3°C mit 19 µl Sufurylchlorid versetzt und noch 1,5 Stunden lang bei 3°C gerührt.

Die Lösung wurde in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, mehrfach mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Filtration und
15 Lösungsmittelabzug erhaltene Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt. Isoliert wurden 38 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,67 (1H), 0,88 (3H), 0,95-1,21 (3H), 1,35 (1H), 1,46-1,80 (10H), 1,88 (1H), 2,05 (1H), 2,14-2,51 (4H), 2,73 (1H), 6,10 (1H), 7,52 (1H) ppm.

20

Beispiel 9:

17β-Hydroxy-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton

25 In Analogie zu Beispiel 1 wurden 200 mg der nach Beispiel 9a dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 186 mg der Titelverbindung isoliert.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,55 (1H), 0,86 (3H), 0,85-0,99 (2H), 1,06 (1H), 1,17-1,33 (2H), 1,40-1,89 (8H), 2,02-2,46 (7H), 2,57 (1H), 5,86 (1H), 6,03 (1H), 7,45 (1H) ppm.

56

Beispiel 9a: (Enonbildung aus Dienolether mit Oxalsäure)**17 α (Z)-(3'-hydroxypropen-1'-yl)-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 β -hydroxyestra-4-en-3-on**

Die Suspension von 5,0 g der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung in 30 ml Aceton
5 und 30 ml Wasser wurde mit 50 ml einer gesättigten wässrigen Lösung von Oxalsäure
versetzt, 30 ml Methanol und 50 ml Tetrahydrofuran wurden zugegeben, und die Suspen-
sion wurde 5 Stunden lang bei 23°C gerührt. Die Suspension wurde in gesättigte Natrium-
hydrogencarbonatlösung gegossen, mehrfach mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten
organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert und über
10 Natriumsulfat getrocknet. Der nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltene Rück-
stand wurde durch Chromatographie gereinigt. Isoliert wurden 4,26 g der Titelverbindung.

Beispiel 10: (6-Hydroxymethyl-Einführung)**17 β -Hydroxy-6 β -hydroxymethylen-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-
15 4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton**

Die Lösung von 382 mg der nach Beispiel 10a dargestellten Verbindung in einem Ge-
misch aus 3,5 ml Toluol und 7,8 ml Ethanol wurde mit 370 μ l einer 37%igen wässrigen
Formaldehydlösung versetzt und 6 Stunden lang bei 23°C gerührt. Die Lösung wurde ein-
20 geengt, und der Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt. Isoliert wurden 119
mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,61 (1H), 0,90 (3H), 0,86-1,18 (3H), 1,29 (1H), 1,45-1,97 (10H),
2,06 (1H), 2,18 (1H), 2,22-2,37 (3H), 2,47 (1H), 2,77 (1H), 3,80 (2H), 5,99 (1H), 6,08 (1H),
7,49 (1H) ppm.

25

Beispiel 10a: (Dienamin-Bildung)**17 β -Hydroxy-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-3-pyrrolidiny-19-nor-17 α -pregna-3,5,20(Z)-tri-
en-21-carbonsäure γ -Lacton**

30 Die Lösung von 500 mg der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung in 5 ml Methanol
wurde mit 271 μ l Pyrrolidin versetzt und 2 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Die Lö-
sung wurde abgekühlt, der Niederschlag wurde abgesaugt, mit wenig kaltem Methanol
nachgewaschen, und es wurden 390 mg der Titelverbindung erhalten, die ohne zusätzli-
che Reinigung weiter umgesetzt wurden.

51

Beispiel 11: (6-Spirocyclopropanierung)

6,6-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

5

100 mg Trimethylsulfoxoniumiodid wurden in 2,0 ml Dimethylsulfoxid gelöst, das Gemisch wurde mit 18 mg einer 60%igen Natriumhydrid-Dispersion versetzt und 2 Stunden lang bei 23°C gerührt. Anschließend wurde die Lösung von 58 mg der nach Beispiel 11a dargestellten Verbindung in 1,0 ml Dimethylsulfoxid zugetropft und weitere 2,5 Stunden lang bei 23°C gerührt. Das Gemisch 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 25,4 mg der Titelverbindung.

10

15 ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,44 (1H), 0,53 (1H), 0,62 (1H), 0,80 (1H), 0,88 (3H), 0,90-1,03 (2H), 1,10 (1H), 1,17-1,89 (11H), 1,92-2,30 (5H), 2,42 (1H), 5,72 (1H), 6,04 (1H), 7,45 (1H) ppm.

Beispiel 11a: (6-Tosyloxymethyl-Bildung)

20

17 β -Hydroxy-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-6 β -(p-tolylsulfonyloxymethyl)-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

25

Die Lösung von 150 mg der nach Beispiel 10 dargestellten Verbindung in 7 ml Dichlormethan wurde mit 0,65 ml Triethylamin, 175 mg p-Toluolsulfonsäurechlorid versetzt und 6 Stunden lang bei 23°C gerührt. Die Lösung wurde in gesättigte Natriumcarbonatlösung 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 134 mg der Titelverbindung.

52

Beispiel 12:

17 β -Hydroxy-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

- 5 In Analogie zu Beispiel 1 wurden 750 mg der nach Beispiel 12a dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 484 mg der Titelverbindung isoliert.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,76-0,89 (3H), 1,03 (1H), 1,14 (1H), 1,21-1,33 (2H), 1,37 (3H), 1,39 (1H), 1,45-1,62 (2H), 1,69 (1H), 1,75-1,91 (2H), 2,11-2,49 (6H), 2,58 (1H), 5,89 (1H), 6,06 (1H), 7,40 (1H) ppm.

10

Beispiel 12a:

17 α (Z)-(3'-Hydroxypropen-1'-yl)-15 α ,16 α -methylen-17 β -hydroxyestra-4-en-3-on

- 15 Die Lösung von 300 mg der nach Beispiel 12b dargestellten Verbindungen in 15 ml Aceton wurde mit 0,83 ml einer 4N Salzsäure versetzt und 1 Stunde lang bei 23°C gerührt. Die Lösung wurde in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, mehrfach mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Filtration und
- 20 Lösungsmittelabzug erhaltene Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt. Isoliert wurden 135 mg der Titelverbindung.

Beispiel 12b:

- 17 α (Z)-(3'-Hydroxypropen-1'-yl)-15 α ,16 α -methylen-17 β -hydroxyestra-5-en-3-on-3-ethylenketal und 17 α (Z)-(3'-Hydroxypropen-1'-yl)-15 α ,16 α -methylen-17 β -hydroxyestra-5(10)-en-3-on-3-ethylenketal
- 25

- In Analogie zu Beispiel 1c wurden 300 mg der nach Beispiel 12c dargestellten Verbindungen umgesetzt, und nach Aufarbeitung wurden 300 mg der Titelverbindungen isoliert, die
- 30 ohne Reinigung weiter umgesetzt wurden.

53

Beispiel 12c:

17 α (Z)-(3'-Hydroxypropin-1'-yl)-15 α ,16 α -methylen-17 β -hydroxyestra-5-en-3-on-3-ethylenketal und 17 α (Z)-(3'-Hydroxypropin-1'-yl)-15 α ,16 α -methylen-17 β -hydroxyestra-5(10)-en-3-on-3-ethylenketal

5

In Analogie zu Beispiel 1d wurden 278 mg der nach Beispiel 12d dargestellten Verbindungen umgesetzt und nach Aufarbeitung wurden 347 mg der Titelverbindungen isoliert, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wurden.

10 Beispiel 12d:

15 α ,16 α -Methylen-estra-5-en-3,17-dion-3-ethylenketal und 15 α ,16 α -methylen-estra-5(10)-en-3,17-dion-3-ethylenketal

Die Lösung von 1,06 g der nach Beispiel 12e dargestellten Verbindungen in 32 ml Dichlormethan wurde mit einer Spatelspitze Molekularsieb 4 $\text{\AA}$, 700 mg N-Methylmorpholino-N-oxid, 90 mg Tetrabutylammoniumperruthenat versetzt und bei 23°C ca. 16 Stunden lang gerührt. Das Gemisch wurde eingeeengt, und der Rückstand wurde durch Chromatographie gereinigt. Isoliert wurden 878 mg der Titelverbindungen.

20 Beispiel 12e: (Umwandlung von 3-Enolether zu Ethylenketal)

15 α ,16 α -Methylen-17 α -hydroxyestra-5-en-3-on-3-ethylenketal und 15 α ,16 α -Methylen-17 α -hydroxyestra-5(10)-en-3-on-3-ethylenketal

Die Lösung von 500 mg der nach Beispiel 12f dargestellten Verbindung in 10 ml Tetrahydrofuran wurde mit 10 ml Ethylenglykol, 4,4 mg p-Toluolsulfonsäure Hydrat versetzt und bei 23°C 2 Stunden lang gerührt. Die Lösung wurde in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung 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

30 Chromatographie gereinigt. Isoliert wurden 359 mg der Titelverbindung.

54

Beispiel 12f: (Birch-Reduktion)3-Methoxy-15 α ,16 α -methylen-17 α -hydroxyestra-2,5(10)-dien

- 597 ml Ammoniak wurden bei -75°C mit 9,91 g Lithium versetzt, und innerhalb von 1
- 5 Stunde wurde die Lösung von 24,6 g der nach Beispiel 12g dargestellten Verbindung in 1,2 l Tetrahydrofuran zugetropft. Das Gemisch wurde mit 720 ml Ethanol versetzt, nach 1 Stunde auf -50°C erwärmen gelassen und weitere 2 Stunden lang gerührt. Anschließend wurde mit 600 ml Wasser versetzt, auf 23°C erwärmen gelassen, mehrfach mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug wurden 27,1 g der Titelverbindung isoliert, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.
- 10

Beispiel 12g:

- 15 3-Methoxy-15 α ,16 α -methylen-17 α -hydroxyestra-1,3,5(10)-trien

- Eine Suspension aus 1,5 g Kupfer(II)acetat in 900 ml Diethylether wurde mit 86,6 g Zinkstaub versetzt und 10 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde mit 11,7 ml Diiodmethan versetzt und weitere 30 Minuten lang unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung
- 20 von 37,6 g der nach Beispiel 12h dargestellten Verbindung wurde in 100 ml Tetrahydrofuran gegeben, sowie über insgesamt 40 Stunden verteilt wurden insgesamt weitere 35 ml Diiodmethan zugegeben. Das erkaltete Gemisch wurde über Celite filtriert, das Filtrat wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltene Rückstand wurde durch Umkristallisation gereinigt. Isoliert wurden 24,6 g der Titelverbindung.
- 25

Beispiel 12h: (Benzoatverseifung)

3-Methoxy-17 α -hydroxyestra-1,3,5(10),15-tetraen

- 30 Die Lösung von 96,3 g der nach Beispiel 12i dargestellten Verbindung in 1,1 l Methanol wurde mit 75,5 g Kaliumcarbonat versetzt, und bei 50°C wurde 2 Stunden lang gerührt. Die Lösung wurde eingeengt, mit Wasser versetzt, mehrfach mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und über Natrium-

55

sulfat getrocknet. Der nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltene Rückstand wurde durch Umkristallisation gereinigt. Isoliert wurden 46 g der Titelverbindung.

Beispiel 12i: (Mitsunobu)

5 4-Nitro-benzoesäure 3-Methoxy-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-yl ester

Die Lösung von 43,9 g 3-Methoxy-17 β -hydroxyestra-1,3,5(10),15-tetraen in 1,6 l Tetrahydrofuran wurde mit 121 g Triphenylphosphin, 27,1 g 4-Nitrobenzoesäure, 30,9 ml Azodicarbonsäurediisopropylester versetzt und bei 23°C 2 Stunden lang gerührt. Die Lösung wurde mit gesättigter Natriumchloridlösung versetzt, mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltene Rückstand wurde in 1,2 l Aceton aufgenommen, unter Kühlung mit 80 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung versetzt und nach 20 Minuten unter Kühlung in 600 ml einer halbkonzentrierten Natriumthiosulfatlösung eingegossen. Das Gemisch wurde 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 Umkristallisation gereinigt. Isoliert wurden 52,5 g der Titelverbindung.

20

Beispiel 13:

17 β -Hydroxy-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

25 In Analogie zu Beispiel 1b wurden 1,75 g der nach Beispiel 13a dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 1,52 g der Titelverbindung isoliert.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,82 (1H), 0,92-1,09 (3H), 1,16 (1H), 1,26-1,42 (2H), 1,35 (3H), 1,43-1,63 (2H), 1,72 (1H), 1,89 (1H), 2,19-2,59 (5H), 5,80 (1H), 6,03 (1H), 6,26 (1H), 6,40 (1H), 7,36 (1H) ppm.

30

56

Beispiel 13a: (Dienoletherbildung)

17 β -Hydroxy-3-methoxy-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-3,5,20(Z)-trien-21-carbonsäure γ -Lacton

- 5 Die Lösung von 1,84 g der nach Beispiel 12 dargestellten Verbindung in 20 ml 2,2-Dimethoxypropan wurde mit 205 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat versetzt und 4 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Die Lösung wurde in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, mehrfach mit Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Der
- 10 nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltene Rückstand wurde durch Umkristallisation gereinigt. Isoliert wurden 1,75 g der Titelverbindung.

Beispiel 14:

- 17 β -Hydroxy-7 α -methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (A) und 17 β -Hydroxy-7 β -methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (B)
- 15

- In Analogie zu Beispiel 4 wurden 250 mg der nach Beispiel 13 dargestellten Verbindung umgesetzt und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 97 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch isoliert, das Anteile der Titelverbindung B enthielt.
- 20

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,74 (1H), 0,85 (3H), 0,88-1,36 (6H), 1,33 (3H), 1,41-1,59 (2H), 1,75-1,92 (3H), 2,05 (1H), 2,19-2,45 (5H), 2,56 (1H), 5,85 (1H), 6,02 (1H), 7,39 (1H) ppm.

25

Beispiel 15:

17 β -Hydroxy-7 α -ethyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (A) und 17 β -Hydroxy-7 β -ethyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (B)

30

In Analogie zu Beispiel 4 wurden 250 mg der nach Beispiel 13 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Ethylmagnesiumchlorid umgesetzt, und nach Aufarbeitung und

SF

Reinigung wurden 105 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch isoliert, das Anteile der Titelverbindung B enthielt.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ= 0,78 (1H), 0,93-1,61 (10H), 0,97 (3H), 1,38 (3H), 1,79-2,04 (4H), 2,11 (1H), 2,24-2,49 (4H), 2,66 (1H), 5,91 (1H), 6,06 (1H), 7,43 (1H) ppm.

5

Beispiel 16:

17β-Hydroxy-7α-vinyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (A) und 17β-Hydroxy-7β-vinyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (B)

10

In Analogie zu Beispiel 4 wurden 250 mg der nach Beispiel 13 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Vinylmagnesiumchlorid umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 37 mg der Titelverbindung A sowie 6 mg der Titelverbindung B isoliert.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ= 0,66 (1H), 0,86 (1H), 0,93 (1H), 1,02 (1H), 1,09-1,34 (3H), 1,33 (3H), 1,45-1,57 (2H), 1,75-1,88 (2H), 1,91 (1H), 2,12 (1H), 2,22-2,33 (2H), 2,42 (1H), 2,51 (1H), 2,61 (1H), 2,81 (1H), 5,13 (1H), 5,21 (1H), 5,71 (1H), 5,88 (1H), 6,00 (1H), 7,36 (1H) ppm.

15

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ= 0,66 (1H), 0,76-0,88 (2H), 0,90-1,03 (2H), 1,17-1,36 (2H), 1,31 (3H), 1,48 (1H), 1,57-1,86 (4H), 2,03-2,44 (7H), 4,98 (1H), 5,10 (1H), 5,84 (1H), 5,88 (1H), 6,01 (1H), 7,35 (1H) ppm.

20

Beispiel 17:

17β-Hydroxy-7α-cyclopropyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (A) und 17β-Hydroxy-7β-cyclopropyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (B)

25

In Analogie zu Beispiel 4 wurden 250 mg der nach Beispiel 13 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Cyclopropylmagnesiumbromid umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 57 mg der Titelverbindung A sowie 3 mg der Titelverbindung B isoliert.

30

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ= -0,03 (1H), 0,43-0,57 (4H), 0,78 (1H), 0,99 (1H), 1,13-1,40 (7H), 1,34 (3H), 1,50 (1H), 1,80-1,96 (3H), 2,12 (1H), 2,21-2,34 (2H), 2,36-2,51 (2H), 2,56 (1H), 5,90 (1H), 6,02 (1H), 7,42 (1H) ppm.

58

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: $\delta = 0,06$ (1H), $0,44$ (1H), $0,49-1,00$ (5H), $1,13-1,48$ (7H), $1,35$ (3H), $1,65-1,98$ (4H), $2,09-2,45$ (5H), $2,61$ (1H), $5,81$ (1H), $6,02$ (1H), $7,37$ (1H) ppm.

Beispiel 18:

- 5 4-Chlor-17 β -hydroxy-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

10 In Analogie zu Beispiel 8 wurden 80 mg der nach Beispiel 12 dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 28 mg der Titelverbindung isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,72-0,91$ (3H), $0,99$ (1H), $1,11$ (1H), $1,17-1,40$ (3H), $1,33$ (3H), $1,48$ (1H), $1,52-1,79$ (3H), $1,83$ (1H), $2,01-2,47$ (5H), $2,63$ (1H), $3,41$ (1H), $6,02$ (1H), $7,35$ (1H) ppm.

- 15 Beispiel 19:

17 β -Hydroxy-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

20 In Analogie zu Beispiel 1 wurden 2,9 g der nach Beispiel 19a dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 1,73 g der Titelverbindung isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,54$ (1H), $0,88$ (1H), $1,04-1,68$ (9H), $1,12$ (3H), $1,79$ (1H), $1,90$ (1H), $2,05-2,46$ (6H), $2,56$ (1H), $5,86$ (1H), $6,02$ (1H), $7,43$ (1H) ppm.

Beispiel 19a:

- 25 17 α (Z)-(3'-hydroxypropen-1'-yl)-15 β ,16 β -methylen-17 β -hydroxyestra-4-en-3-on

In Analogie zu Beispiel 9a wurden 14,2 g der nach Beispiel 19b dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 11,9 g der Titelverbindung isoliert.

54

Beispiel 19b: 17 α (Z)-(3'-hydroxypropen-1'-yl)-3-methoxy-15 β ,16 β -methylen-17 β -hydroxyestra-3,5-dien

5 In Analogie zu Beispiel 1c wurden 23,8 g der nach Beispiel 19c dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 23,7 g der Titelverbindung isoliert.

Beispiel 19c: 17 α (Z)-(3'-hydroxypropin-1'-yl)-3-methoxy-15 β ,16 β -methylen-17 β -hydroxyestra-3,5-dien

10

In Analogie zu Beispiel 1d wurden 38 g 3-Methoxy-15 β ,16 β -methylen-estra-3,5-dien-17-on umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung 39,2 g der Titelverbindung isoliert.

Beispiel 20:

15 17 β -Hydroxy-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

20 In Analogie zu Beispiel 1b wurden 6,9 g der nach Beispiel 20a dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 3,2 g der Titelverbindung isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,66 (1H), 1,11-1,75 (8H), 1,19 (3H), 1,83 (1H), 2,10 (1H), 2,23-2,48 (4H), 2,59 (1H), 5,86 (1H), 6,09 (1H), 6,33 (1H), 6,48 (1H), 7,47 (1H) ppm.

Beispiel 20a:

25 17 β -Hydroxy-3-methoxy-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-3,5,20(Z)-trien-21-carbonsäure γ -Lacton

30 In Analogie zu Beispiel 13a wurden 6,5 g der nach Beispiel 19 dargestellten Verbindung umgesetzt und 6,9 g der Titelverbindung isoliert, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

60

Beispiel 21:

17 β -Hydroxy-6 β -hydroxymethylen-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

- 5 In Analogie zu Beispiel 10 wurden 727 mg der nach Beispiel 21a dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 266 mg der Titelverbindung isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,60 (1H), 0,93 (1H), 1,09-1,95 (12H), 1,16 (3H), 2,13-2,53 (5H), 2,77 (1H), 3,80 (2H), 5,99 (1H), 6,07 (1H), 7,47 (1H) ppm.

10

Beispiel 21a:

17 β -Hydroxy-15 β ,16 β -methylen-3-pyrrolidinyl-19-nor-17 α -pregna-3,5,20(Z)-trien-21-carbonsäure γ -Lacton

- 15 In Analogie zu Beispiel 10a wurden 783 mg der nach Beispiel 19 dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 734 mg der Titelverbindung isoliert.

Beispiel 22:

- 20 6,6-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

- 25 In Analogie zu Beispiel 11 wurden 136 mg der nach Beispiel 22a dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 40 mg der Titelverbindung isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,44 (1H), 0,52 (1H), 0,61 (1H), 0,80 (1H), 0,98 (1H), 1,11-1,52 (9H), 1,14 (3H), 1,71-1,93 (4H), 2,15-2,28 (3H), 2,41 (1H), 5,71 (1H), 6,02 (1H), 7,43 (1H) ppm.

Beispiel 22a:

17 β -Hydroxy-15 β ,16 β -methylen-6 β -(p-tolylsulfonyloxymethyl)-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

- 5 In Analogie zu Beispiel 11a wurden 730 mg der nach Beispiel 21 dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 143 mg der Titelverbindung isoliert.

Beispiel 23:

- 10 17 β -Hydroxy-7 α -methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (A) und 17 β -Hydroxy-7 β -methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (B)

- 15 In Analogie zu Beispiel 4 wurden 250 mg der nach Beispiel 20 dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 76 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch isoliert, das Anteile der Titelverbindung B enthielt.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,55 (1H), 0,91 (3H), 1,02-1,58 (8H), 1,13 (3H), 1,73-1,87 (2H), 1,97 (1H), 2,06 (1H), 2,20-2,45 (5H), 2,57 (1H), 5,87 (1H), 6,03 (1H), 7,45 (1H) ppm.

20

Beispiel 24:

7 α -Ethyl-17 β -hydroxy-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (A) und 7 β -Ethyl-17 β -hydroxy-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (B)

25

In Analogie zu Beispiel 4 wurden 250 mg der nach Beispiel 20 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Ethylmagnesiumchlorid umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 57 mg der Titelverbindung A sowie 23 mg der Titelverbindung B isoliert.

- 30 ¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,56 (1H), 0,95 (3H), 1,02-1,55 (10H), 1,12 (3H), 1,76-1,86 (2H), 1,93 (1H), 2,02-2,10 (2H), 2,20-2,44 (4H), 2,62 (1H), 5,87 (1H), 6,02 (1H), 7,44 (1H) ppm.

62

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: δ = 0,63 (1H), 0,96 (3H), 1,00 (1H), 1,06-1,68 (11H), 1,14 (3H), 1,84 (1H), 1,99-2,30 (5H), 2,37 (1H), 2,60 (1H), 5,84 (1H), 6,01 (1H), 7,41 (1H) ppm.

Beispiel 25:

- 5 17 β -Hydroxy-15 β ,16 β -methylen-7 α -vinyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (A) und 17 β -Hydroxy-15 β ,16 β -methylen-7 β -vinyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (B)

- 10 In Analogie zu Beispiel 4 wurden 250 mg der nach Beispiel 20 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Vinylmagnesiumchlorid umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 29 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch isoliert, das Anteile der Titelverbindung B enthielt.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: δ = 0,56 (1H), 1,07 (1H), 1,12 (3H), 1,18-1,31 (4H), 1,39 (1H), 1,49-1,60 (2H), 1,79-1,87 (2H), 1,92 (1H), 2,12 (1H), 2,21-2,33 (2H), 2,43 (1H), 2,51 (1H),
15 2,66 (1H), 2,83 (1H), 5,17 (1H), 5,22 (1H), 5,85 (1H), 5,87 (1H), 6,01 (1H), 7,43 (1H) ppm.

Beispiel 26:

- 7 α -Cyclopropyl-17 β -hydroxy-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (A) und 7 β -Cyclopropyl-17 β -hydroxy-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (B)
20

In Analogie zu Beispiel 4 wurden 250 mg der nach Beispiel 20 dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 91 mg der Titelverbindung A sowie 25 mg der Titelverbindung B isoliert.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: δ = 0,07 (1H), 0,39 (1H), 0,47-0,68 (4H), 1,12 (4H), 1,21-1,32 (3H), 1,35-1,61 (5H), 1,83-1,92 (2H), 2,11 (1H), 2,20-2,33 (3H), 2,39-2,49 (2H), 2,53 (1H), 5,90 (1H), 6,03 (1H), 7,48 (1H) ppm.

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von B: δ = 0,28 (1H), 0,35 (1H), 0,53-0,67 (3H), 0,78-1,12 (4H), 1,14 (3H), 1,21-1,51 (5H), 1,59-1,67 (2H), 1,83 (1H), 1,99-2,30 (5H), 2,39 (1H), 2,57 (1H), 5,82
30 (1H), 6,02 (1H), 7,43 (1H) ppm.

Beispiel 27:

4-Chlor-17 β -hydroxy-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

- 5 In Analogie zu Beispiel 8 wurden 100 mg der nach Beispiel 19 dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 70 mg der Titelverbindung isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,61 (1H), 1,01 (1H), 1,11-1,73 (9H), 1,17 (3H), 1,83 (1H), 1,94 (1H), 2,17-2,50 (5H), 2,69 (1H), 3,48 (1H), 6,07 (1H), 7,48 (1H) ppm.

10

Beispiel 28:

6,6-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

- 15 In Analogie zu Beispiel 11 wurden 115 mg der nach Beispiel 28a dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 25 mg der Titelverbindung isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,44 (1H), 0,60 (1H), 0,69-1,11 (6H), 1,20-1,53 (6H), 1,35 (3H), 1,65-1,97 (4H), 2,15-2,31 (3H), 2,41 (1H), 5,70 (1H), 6,02 (1H), 7,36 (1H) ppm.

20

Beispiel 28a:

17 β -Hydroxy-15 α ,16 α -methylen-6 β -(p-tolylsulfonyloxymethyl)-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

- 25 In Analogie zu Beispiel 11a wurden 890 mg der nach Beispiel 28b dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 115 mg der Titelverbindung isoliert.

Beispiel 28b:

- 30 17 β -Hydroxy-6-hydroxymethylen-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

64

In Analogie zu Beispiel 10 wurden 895 mg der nach Beispiel 28c dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung wurden 1,1 g der Titelverbindung als Rohprodukt isoliert, das ohne Reinigung weiter umgesetzt wurde.

5 Beispiel 28c:

17 β -Hydroxy-15 α ,16 α -methylen-3-pyrrolidiny-19-nor-17 α -pregna-3,5,20(Z)-trien-21-carbonsäure γ -Lacton

10 In Analogie zu Beispiel 10a wurden 858 mg der nach Beispiel 12 dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 895 mg der Titelverbindung isoliert.

Beispiel 29:

15 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Bismethylen-17 β -hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (A) und 6 α ,7 α ;15 β ,16 β -Bismethylen-17 β -hydroxy-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton (B)

20 In Analogie zu Beispiel 1a wurden 1,0 g der nach Beispiel 20 dargestellten Verbindung umgesetzt, und nach Aufarbeitung und Reinigung wurden 143 mg der Titelverbindung A sowie 182 mg der Titelverbindung B isoliert.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,57-0,63 (2H), 0,98 (1H), 1,04-1,17 (2H), 1,09 (3H), 1,26-1,35 (3H), 1,42-1,77 (7H), 1,88 (1H), 2,10-2,21 (2H), 2,27 (1H), 2,42 (1H), 6,04 (1H), 6,12 (1H), 7,44 (1H) ppm.

25 ¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,58 (1H), 0,76-0,86 (2H), 1,00 (1H), 1,04-1,21 (2H), 1,15 (3H), 1,25-1,45 (4H), 1,62-1,69 (2H), 1,76 (1H), 1,87 (1H), 1,98-2,14 (4H), 2,26 (1H), 2,50 (1H), 6,03 (1H), 6,05 (1H), 7,46 (1H) ppm

Beispiel 30

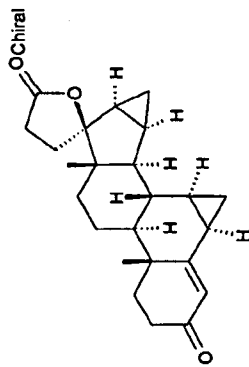
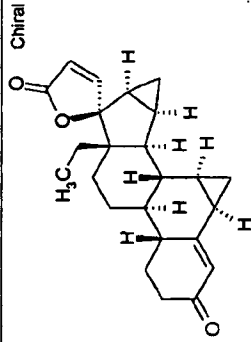
30 Inerte, intrauterin implantierbare Depotsysteme aus einem biologisch abbaubaren Polymer bzw. einem synthetischen Silikon-Polymer, bestehend aus einem wirkstoffhaltigen Kern in entsprechendem Polymer-Wirkstoff-Mischungsverhältnis, umgeben von einer die gewünschte tägliche Freisetzungsrate gewährleistenden Polymermembran, werden in das Uteruslumen von Ratten verbracht. Die weiblichen Tiere werden vorher kastriert und mit Estradiol über drei Tage vorbehandelt. Die Implantate von unterschiedlicher Länge (5-20

65

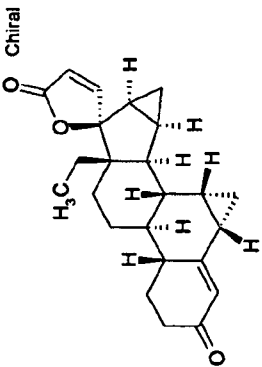
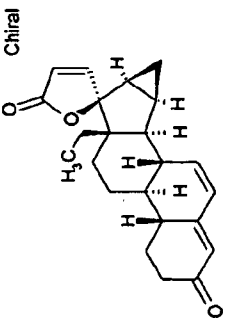
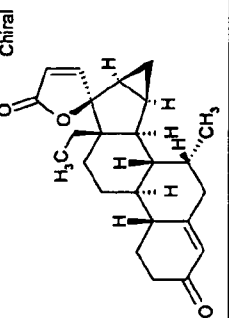
- mm) und einem begrenzten Durchmesser (1.1 bis 2 mm) verbleiben zwischen 4 und 14 Tage im Rattenuterus, um die lokale wie systemische gestagene Wirkung des freigesetzten Wirkstoffes anhand verschiedener Parameter in unterschiedlichen Gewebe zu untersuchen. Folgende Parameter werden ermittelt: 1) gestagene lokale Wirkung am Uterus
- 5 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 des estrogen-induziert erhöhten LH-Spiegels).
- 10 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.

66

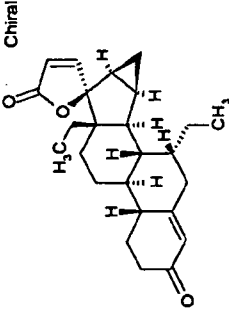
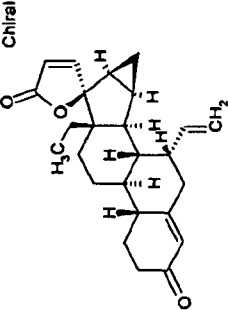
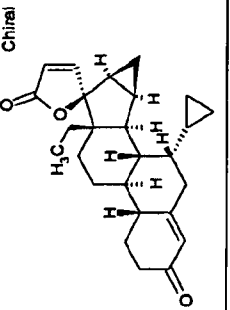
Tabelle 1: Rezeptorbindungswerte

Bsp.	Struktur	Rezeptorbindung					
		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	5,40
1		41	0,76	1,6	280	30,6	0,48

67

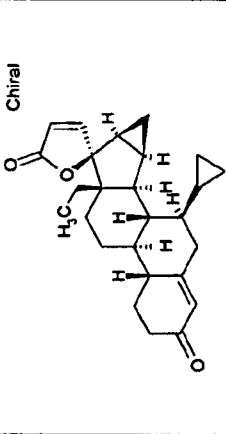
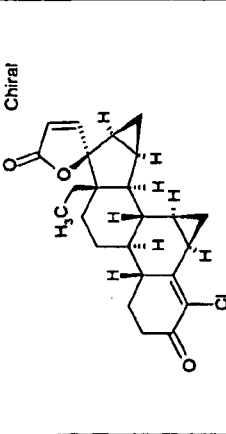
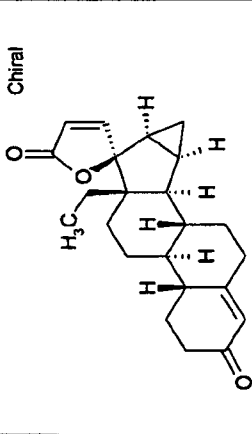
2		630	24,37	4,4	450	49,6	5,54
3		72	2,72	1,5	1300	62,9	1,81
4A		48	2,66	0,6	60	2,6	4,43

68

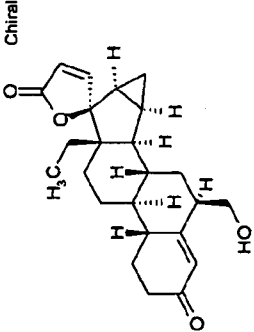
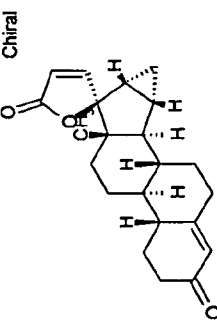
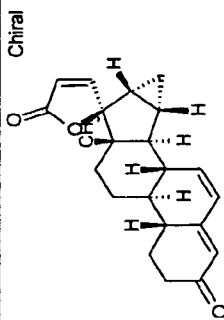
5A		300	12,00	1,0	110	4,1	12,00
6A		120	4,85	1,5	45	1,7	3,23
7A		380	14,22	4,7	170	5,2	3,03

69

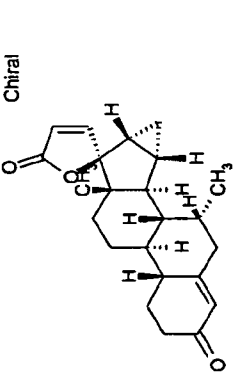
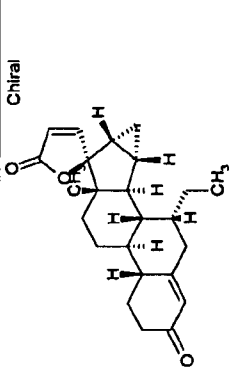
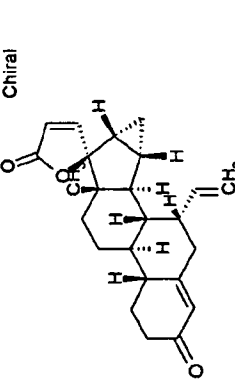
56

7B		740	31,12	29,0	4300	240,0	1,07
8		78,5	1,65	1,1	0	5,6	1,50
9							

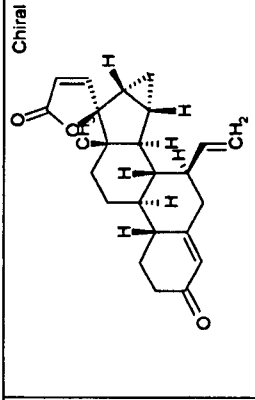
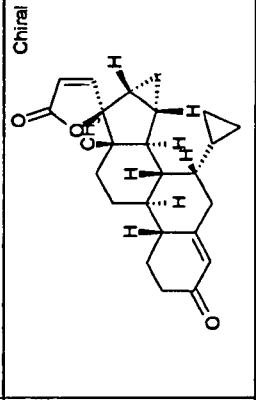
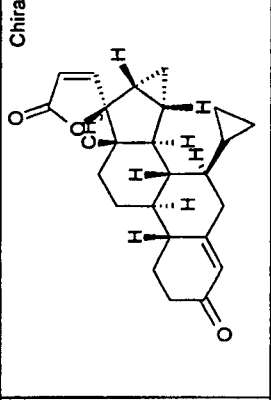
70

10		167	4000,00	2,7	1000	1000,0	inaktiv
12		49	1,50	2,9	200	16,5	0,52
13		190	7,89	1,6	5100	163,2	4,93

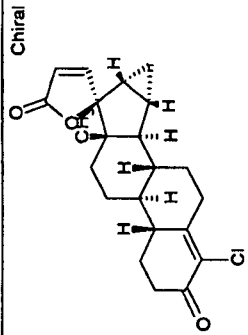
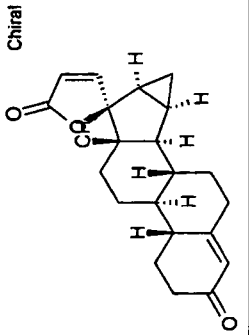
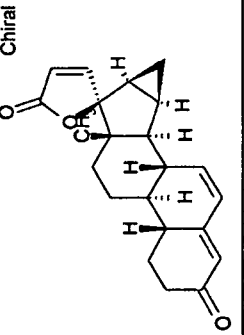
71

14A		49	2,04	1,3	74	2,3	1,57
15A		200	8,36	0,8	60	2,2	10,45
16A		85	3,76	2,0	39	2,6	1,88

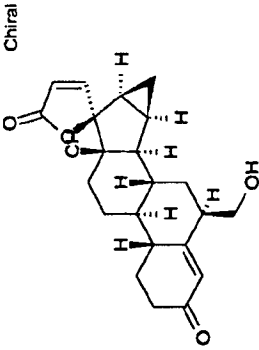
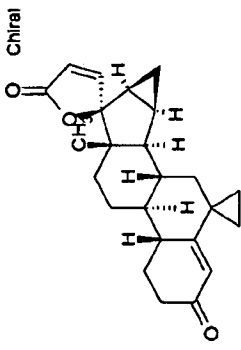
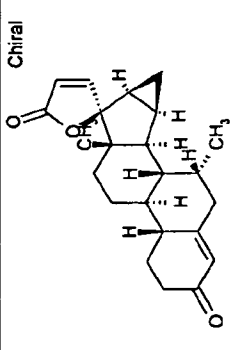
72

16B	 Chiral	280	12,24	2,6	77	5,2
17A	 Chiral					
17B	 Chiral					

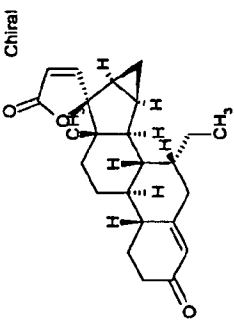
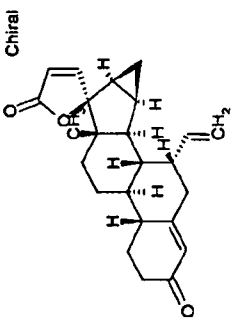
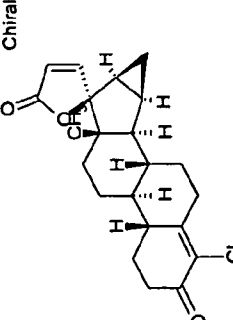
B

18		400	17,24	35,0	140	7,3
19		25	1,70	187,0	52	6,4
20						

74

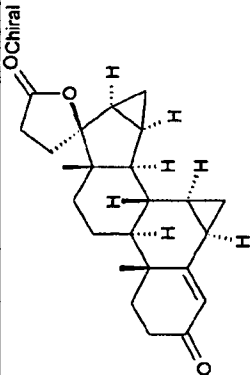
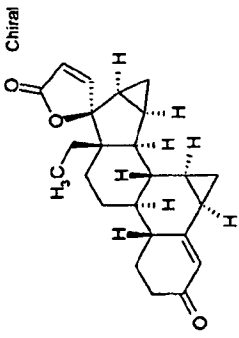
21		4800	159,27		1000	1000,0	
22		30	1,04	0,8		2,0	1,30
23A		120	3,79	1,9	81	4,2	1,99

75

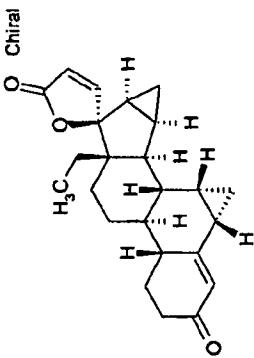
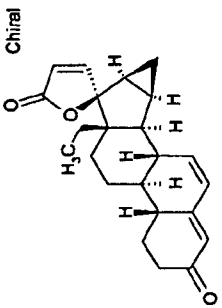
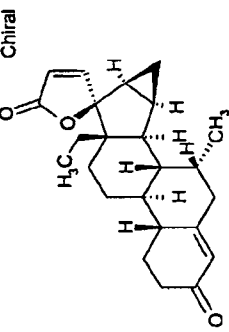
24A		1300	41,55	1,9	160	8,1	21,87
25A		150	6,14	9,4	37	1,4	0,65
27		2900	101,93	47,0	810	36,4	2,17

78

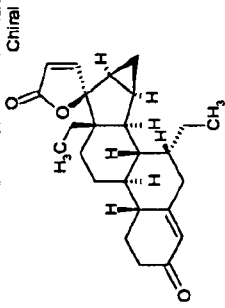
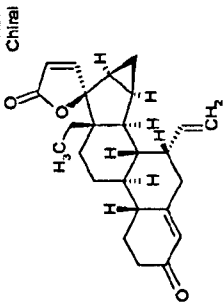
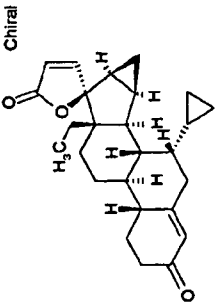
Tabelle 2: Werte zur *in vitro*-Transaktivierung

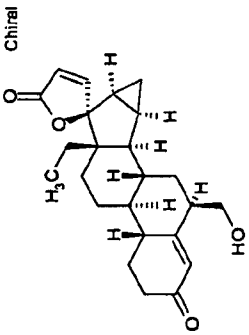
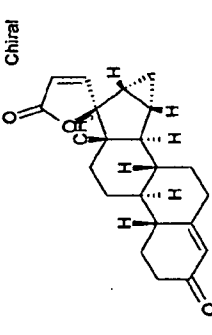
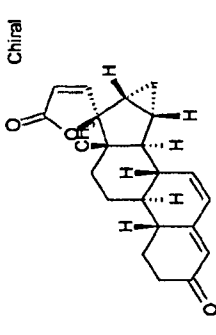
Bsp.	Struktur	In vitro-Transaktivierung						Androgenrezeptor			
		Progesteronrezeptor		Mineralocorticoidrezeptor		Agonismus EC50 [nM]	Antago- nismus IC50 [nM]	Agonismus Wirksamkeit [%]	Antagonis- mus IC50 [nM]	Agonismus Wirksamkeit [%]	Antago- nismus Wirksam- keit [%]
		Agonismus EC50 [nM]	Agonismus Wirksamkeit [%]	Agonismus EC50 [nM]	Antago- nismus Wirksamkeit [%]						
A		88	72,2	3,3	64,1	112,5	27	24,26	1000	54,58	5
1		1,5	62,8	10	79,5	100	46,3	1000	5		

77

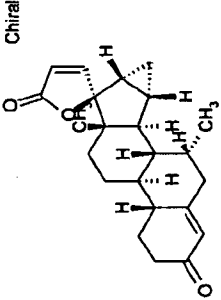
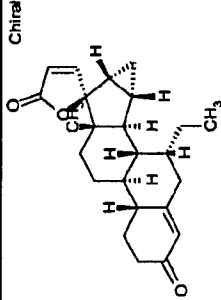
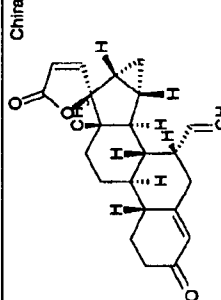
2				230	111,9	130	32,6	1000	5
3		1,4	34,2	22	97,6	120	25,39	1000	5
4A		39,0	71,1	3	99,9	3	97,55	1000	5

78

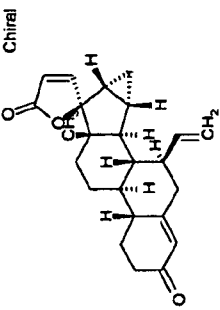
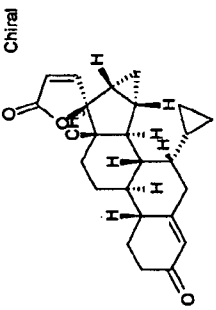
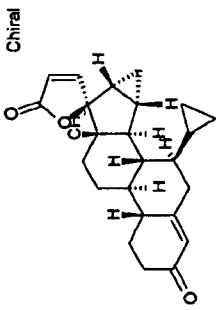
5A		99,0	35,7		8,3	73	1000	5
6A		140,0	35,2	9	0,98	117,61	1000	5
7A		1000,0	5,0	77	33	62,57	1000	5

10		inaktiv	110	92,7	130	17,87	160	15,58
12			100	71,4	130	14,86	86	61,71
13		150,0	12	116,2	120	14,39	100	47,37

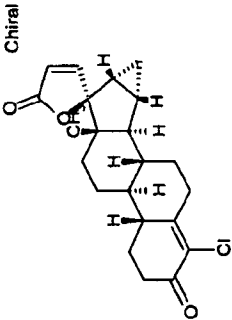
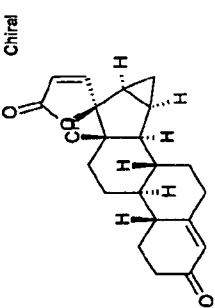
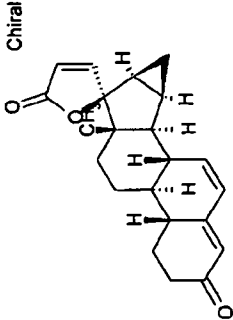
81

14A		16,0	86,3	3	83,0	13	41,82	1,5	20,98
15A		92,0	39,5	12	112,3	11	49,42	1000	5
16A		140,0	59,3	95	103,1	12	62,56	1000	5

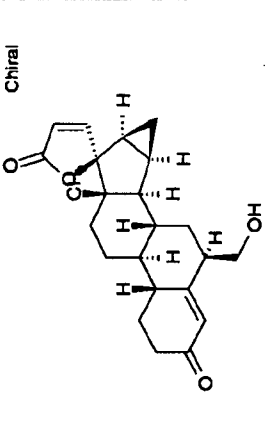
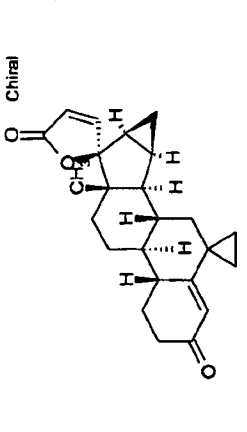
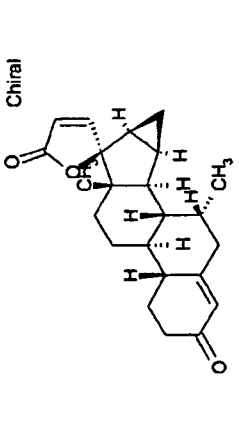
82

16B		970.0	71.8	89	114.8	23	40.77	11	33.72
17A									
17B									

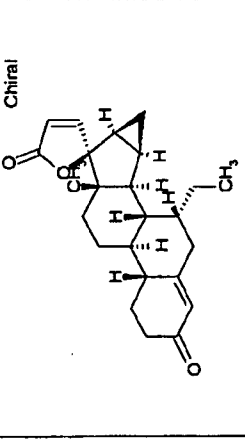
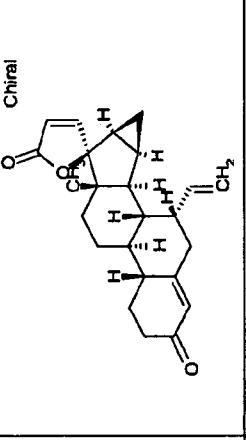
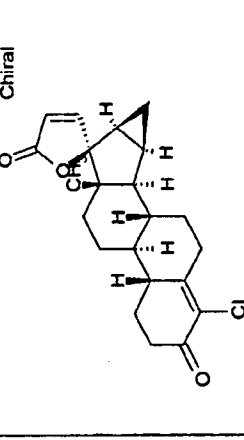
83

18	Chiral 	810,0	25,7	830	37,3	12	71,47	1000	5
19	Chiral 			62	92,8	5,3	87,5	1000	5
20	Chiral 								

84

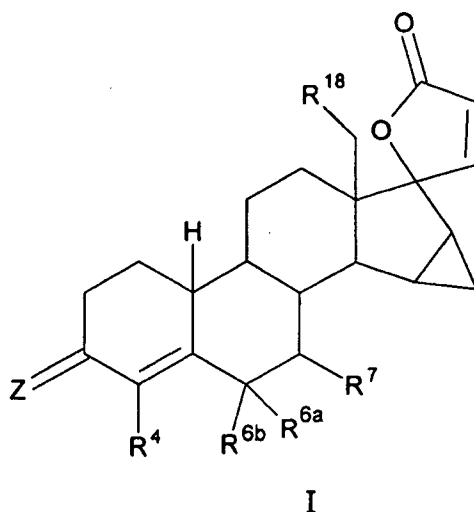
21	Chiral 	780,0	21,0	160	68,0	1000	5	500	15,68
22	Chiral 	1,1	126,3	49	91,2	1,7	98,61	1000	5
23A	Chiral 	21,0	140,4	290	105,3	19	63,59	1000	5

85

24A	 Chiral	140,0	42,7	160	81,1	52	36,79	11	22,48
25A	 Chiral	560,0	46,5	910	84,1	1,83	73,32	1000	5
27	 Chiral	330,0	49,6	1000	5,0	69,5	66,94	1000	5

Patentansprüche:

1. 15,16-Methylen-17-hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat mit der
5 allgemeinen chemischen Formel I:



worin

- 10 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,
- 15 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
- R⁷ ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl,
- 20 C₃-C₆-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl und C₂-C₁₀-Alkynyl,

oder:

87

- 5
- R^{6a} , R^7 gemeinsam ein Sauerstoffatom oder Methylen bilden oder unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C^6 und C^7 entfallen und
- R^{6b} ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C_1 - C_{10} -Alkyl, C_2 - C_{10} -Alkenyl und C_2 - C_{10} -Alkinyl und
- R^{18} Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl ist,
- sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere und Salze.
- 10
2. 15,16-Methylen-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' und $NNHSO_2R'$.
- 15 3. 15,16-Methylen-17-hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z für Sauerstoff steht.
4. 15,16-Methylen-17-hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R^4 Wasserstoff oder Chlor ist.
- 20
5. 15,16-Methylen-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.
- 25
6. 15,16-Methylen-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.
- 30 7. 15,16-Methylen-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.



8. 15,16-Methylen-17-hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat nach einem der Ansprüche 1 – 4, dadurch gekennzeichnet, dass R^{6a} und R^7 unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C^6 und C^7 entfallen.
- 5 9. 15,16-Methylen-17-hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R^{18} Wasserstoff oder Methyl ist.
- 10 10. 15,16-Methylen-17-hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat einem der vorstehenden Ansprüche, ausgewählt aus der Gruppe
17 β -Hydroxy-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
17 β -Hydroxy-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 15 17 β -Hydroxy-7 β -methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
17 β -Hydroxy-7 α -methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 20 17 β -Hydroxy-7 β -methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
17 β -Hydroxy-7 α -ethyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
17 β -Hydroxy-7 β -ethyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 25 7 α -Ethyl-17 β -hydroxy-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
7 β -Ethyl-17 β -hydroxy-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 30 17 β -Hydroxy-7 α -vinyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
17 β -Hydroxy-7 β -vinyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

89

- 17β-Hydroxy-15β,16β-methylen-7α-vinyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 17β-Hydroxy-15β,16β-methylen-7β-vinyl-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 5 17β-Hydroxy-7α-cyclopropyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 17β-Hydroxy-7β-cyclopropyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 10 7α-Cyclopropyl-17β-hydroxy-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 17β-Hydroxy-7β-cyclopropyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 17β-Hydroxy-6-methylen-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 15 17β-Hydroxy-6-methylen-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 17β-Hydroxy-6α-hydroxymethylen-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 17β-Hydroxy-6β-hydroxymethylen-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 20 17β-Hydroxy-6α-hydroxymethylen-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 17β-Hydroxy-6β-hydroxymethylen-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 25 6,6-(1,2-Ethandiyl)-17β-hydroxy-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 6,6-(1,2-Ethandiyl)-17β-hydroxy-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 17β-Hydroxy-6α,7α;15α,16α-bismethylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 30

ab

- 17 β -Hydroxy-6 β ,7 β ;15 α ,16 α -bismethylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 17 β -Hydroxy-6 α ,7 α ;15 β ,16 β -bismethylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 5 17 β -Hydroxy-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismethylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 17 β -Hydroxy-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 10 17 β -Hydroxy-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- 15 (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- 20 (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -ethyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- 25 (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -ethyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -ethyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -ethyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- 30

91

- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -vinyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -vinyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- 5 (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -vinyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -vinyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -cyclopropyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- 10 (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -cyclopropyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -cyclopropyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -cyclopropyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- 15 (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -cyclopropyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6-methylen-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6-methylen-15 β ,16 β -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-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 β -hydroxymethylen-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- 25 (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 α -hydroxymethylen-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 β -hydroxymethylen-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- 30

92

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

93

- 17β-Hydroxy-7α-ethyl-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 17β-Hydroxy-7β-ethyl-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 5 17β-Hydroxy-7α-vinyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 17β-Hydroxy-7β-vinyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 10 17β-Hydroxy-7α-vinyl-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 17β-Hydroxy-7β-vinyl-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 17β-Hydroxy-7α-cyclopropyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 15 17β-Hydroxy-7β-cyclopropyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 7β-Hydroxy-7α-cyclopropyl-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 17β-hydroxy-7β-Cyclopropyl-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 20 17β-Hydroxy-6-methylen-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 17β-Hydroxy-6-methylen-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 25 17β-Hydroxy-6α-hydroxymethylen-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 17β-Hydroxy-6β-hydroxymethylen-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 17β-Hydroxy-6α-hydroxymethylen-18-methyl-15β,16β-methylen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
- 30

94

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

48

-
-
-
-
- 5 (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -ethyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -ethyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -ethyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -ethyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -vinyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-10 17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -vinyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -vinyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
15 (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -vinyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -cyclopropyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -cyclopropyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-20 19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -cyclopropyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -cyclopropyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
25 (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6-methylen-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6-methylen-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 α -hydroxymethylen-18-methyl-15 α ,16 α -30 methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton

- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 β -hydroxymethylen-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 α -hydroxymethylen-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- 5 (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 β -hydroxymethylen-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-Ethandiyl)-17 β -hydroxy-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- 10 (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 α ,7 α ;15 α ,16 α -bismethylen-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 β ,7 β ;15 α ,16 α -bismethylen-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- 15 (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 α ,7 α ;15 β ,16 β -bismethylen-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismethylen-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carbonsäure γ -Lacton
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carbonsäure γ -Lacton
- 20 (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carbonsäure γ -Lacton
- 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Bismethylen-4-chlor-17 β -hydroxy-18-methyl-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 25 4-Chlor-17 β -hydroxy-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
- 4-Chlor-17 β -hydroxy-15 β ,16 β -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

GA

11. 15,16-Methylen-17-hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche zur oralen Kontrazeption und zur Behandlung von prä-, peri- und postmenopausalen Beschwerden.
- 5 12. Verwendung des 15,16-Methylen-17-hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivats nach einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen Kontrazeption und zur Behandlung von prä-, peri- und postmenopausalen Beschwerden.
- 10 13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel gestagene, antimineralcorticoide und neutrale bis leicht androgene Wirkung aufweist.
14. Arzneimittel enthaltend mindestens ein 15,16-Methylen-17-hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 11 sowie
15 mindestens einen geeigneten pharmazeutisch unbedenklichen Zusatzstoff.
15. Arzneimittel nach Anspruch 14, enthaltend außerdem mindestens ein Estrogen.
- 20 16. Arzneimittel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Estrogen Ethinylestradiol ist.
17. Arzneimittel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das natürliche Estrogen Estradiolvalerat ist.
- 25 18. Arzneimittel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Estrogen ein natürliches Estrogen ist.
19. Arzneimittel nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das natürliche Estrogen Estradiol ist.
30
20. Arzneimittel nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das natürliche Estrogen ein konjugiertes Estrogen ist.

9B

21. Verwendung des 15,16-Methylen-17-hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivats nach einem der Ansprüche 1 – 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur intrauterinen Anwendung.
- 5
22. Verwendung nach Anspruch 21 zur Herstellung eines intrauterinen Systems (IUS).
23. Arzneimittel enthaltend mindestens ein 15,16-Methylen-17-hydroxy-19-nor-21-carbonsäure-Steroid γ -Lacton-Derivat nach einem der Ansprüche 1 - 9 sowie mindestens einen geeigneten pharmazeutisch unbedenklichen Trägerstoff, dadurch gekennzeichnet, dass es zur intrauterinen Anwendung hergerichtet ist.
- 10
24. Arzneimittel nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass es ein intrauterines System ist.
- 15

Derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico, su uso y medicamentos que contienen tal derivado

Descripción

La invención se refiere a derivados de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-carboxílico con 17,17-espirolactona α,β -insaturada, 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 de 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 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbó lactona (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 ade-

más del efecto gestagénico dispone de efecto antagonista de la aldosterona (antimineralcorticoide) y efecto androgénico. 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 desoxicorticosteronacetato 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

C61

Derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico, su uso y medicamentos que contienen tal derivado

Descripción

La invención se refiere a derivados de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-carboxílico con 17,17-espirolactona α,β -insaturada, 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 de 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 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carbó lactona (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 ade-

más del efecto gestagénico dispone de efecto antagonista de la aldosterona (antimineralcorticoide) y efecto androgénico. 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.

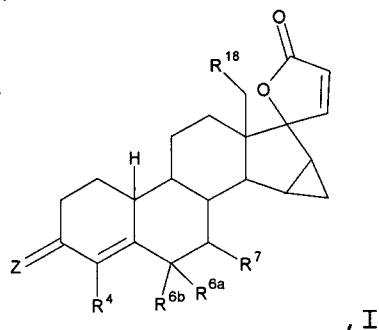
En la patente USA Nr. 2,918,463 también se revelan 17-hidroxi-19-nor-androsten-3-onas 17-carboxialquiladas, entre otras, lactona de 17α -(2-carboxivinil)- 17β -hidroxi-19-nor-androst-4-en-3-ona. Los compuestos descritos están destinados a bloquear el efecto del desoxicorticosteronacetato sobre el contenido 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 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 con los derivados de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-carboxílico de la invención de acuerdo con la reivindicación 1, con el uso de los derivados de la invención de acuerdo con la reivindicación 12, así como con un medicamento que contiene al menos un derivado de la invención de acuerdo con la reivindicación 14. En las reivindicaciones secundarias se describen ejemplos de realización ventajosos de la invención

Por lo tanto, la presente invención se relaciona con derivados de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-carboxílico con la fórmula química general I,



donde

104

Z se selecciona del grupo que comprende oxígeno, dos átomos de hidrógeno, NOR' y $\text{NNHSO}_2\text{R}'$, donde R' es hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, arilo o $\text{C}_7\text{-C}_{20}$ -aralquilo,

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, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo y $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, o forman juntos metileno o 1,2-etandiilo, y

R^7 se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_3\text{-C}_6$ -cicloalquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo y $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -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, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquenilo y $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ -alquinilo, y

R^{18} es hidrógeno o $\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquilo,

y también sus solvatos, hidratos, estereoisómeros y sales.

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, por ejemplo, como se describe en Fresenius, *loc. cit.* De manera análoga, con relación a R^4 , R^6 , R^7 y R^{18} , la numeración de los radicales indicados en las reivindicaciones corresponde a la posición de

165

unión en el esqueleto de C de los derivados. En consecuencia, por ejemplo, el radical R^4 se une en la posición C^4 del derivado de acuerdo con la invención.

Con relación a los grupos definidos para Z, cada uno de los grupos NOR' y $NNHSO_2R'$ se une por medio de un enlace doble con el N en el esqueleto de C del derivado, de acuerdo con $=NOR'$, o bien $=NNH-SO_2R'$. OR' en NOR' y $NHSO_2R'$ en $NNHSO_2R'$ pueden hallarse en una posición sin o anti.

Los grupos alquilo en R' , R^{6a} , R^{6b} y R^7 , y también en R^{19} , R^{20} , R^{21a} , R^{21b} y R^{22} 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 R^{18} preferiblemente es metilo, etilo, propilo o isopropilo. Los grupos alquilo R' , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21a} , R^{21b} y R^{22} también pueden estar perfluorados o sustituidos con 1-5 átomos halógenos, grupos hidroxilo, 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 alqueno 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^{6b} 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, p.ej., 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, 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. Siempre que se mencione otro arilo como sustituyente en un alquilo, alquenilo o alquinilo, se tratará en particular de grupos arilo con 6-12 átomos de carbono en el anillo.

Los aralquilos en R' y R^7 son grupos aralquilo que

107

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 alcóxido (O-alquilo) como sustituyentes en alquilo, se tratará de grupos alcóxido con 1-4 átomos de carbono, y siempre que se mencionen alcóxidos como sustituyentes en alqueno y alquino, se tratará de grupos alcóxido con 1-3 átomos de carbono. En particular, los alcóxidos pueden ser metóxido, etóxido y propóxido.

Siempre que se mencionen ácidos (CO-alquilo) como sustituyentes en cicloalquilo y arilo, se tratará de grupos ácido con 1-10 átomos de carbono, y siempre que se mencionen ácidos como sustituyentes en aralquilo, se tratará de grupos ácido con 1-20 átomos de carbono. En particular, el ácido puede ser formilo, acetilo, propionilo y butirilo.

Siempre que se mencionen ácidos (O-CO-alquilo) como sustituyentes en cicloalquilo y arilo, se tratará de grupos ácido con 1-10 átomos de carbono, y siempre que se mencionen ácidos como sustituyentes en aralquilo, se tratará de grupos ácido 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 C⁶ y C⁷.

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, R¹⁸ es hidrógeno o metilo.

Se prefieren los compuestos con la fórmula química I donde

Z es oxígeno, un grupo NOR', donde R' es hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, arilo o C₇-C₁₂-aralquilo,

R^4 es hidrógeno o halógeno,

y donde además

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 bien

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

R^{6b} se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo, C_2 - C_6 -alquenilo y C_2 - C_6 -alquinilo,

R^{18} es hidrógeno, metilo o etilo.

En particular, se prefieren los compuestos con la fórmula I donde

Z es oxígeno o un grupo NOR', donde R' es hidrógeno o C_1 - C_3 -alquilo,

R^4 es hidrógeno, cloro o bromo,

y donde además

R^{6a} , R^{6b} son independientemente hidrógeno, C_1 - C_3 -alquilo o C_2 - C_4 -alquenilo, o forman juntos metileno o 1,2-etandiilo, y

R^7 es hidrógeno, C_1 - C_4 -alquilo, C_3 - C_4 -cicloalquilo o C_2 - C_4 -alquenilo,

o bien

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

110

R^{6a} , R^7 se suprimen al formarse un enlace doble entre C^6 y C^7 , o forman juntos metileno, y 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 γ -lactona insaturado puede aparecer en el derivado 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 la 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, también 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 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

11

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.

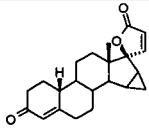
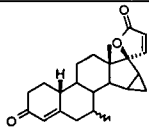
Se comprobó que los compuestos o derivados de la invención presentan buen efecto gestagénico.

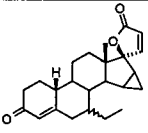
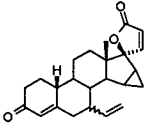
Además, algunos compuestos interesantes de la invención interactúan con el receptor mineralcorticoide y están en condiciones de provocar un efecto antagonista. Además, en cuanto al receptor de andrógeno, los compuestos de la invención presentan un efecto neutro a ligeramente androgénico. Otra propiedad de la mayoría de los compuestos consiste en que las uniones de estos compuestos en el receptor

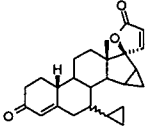
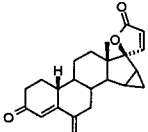
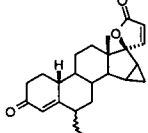
112

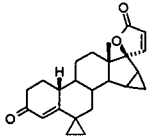
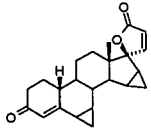
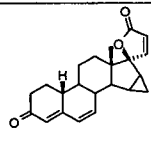
de progesterona y en el receptor de mineralcorticoide son relativamente equilibradas entre sí, de manera tal que en ellos la relación entre la capacidad de fijación en el receptor de progesterona y la capacidad de fijación en el receptor mineralcorticoide es menor que en la drospirenona. Por lo tanto, 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.

Según la invención, son preferidos los siguientes compuestos:

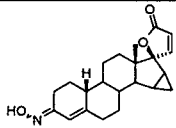
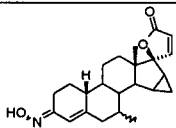
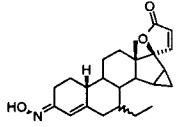
	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 12) γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 19)
	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 14A) γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 14B) γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-

	carboxílico (ejemplo 23A) γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 23B)
	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-etil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 15A) γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-etil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 15B) γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 24A) γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-etil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 24B)
	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-vinil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 16A) γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-vinil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 16B) γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-vinil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 25A) γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-vinil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-

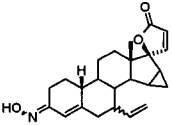
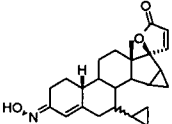
	carboxílico (ejemplo 25B)
	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-ciclopropil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 17A) γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-ciclopropil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 17B) γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 26A) γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 26B)
	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6-metilen-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6-metilen-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6α-hidroximetilen-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6β-hidroximetilen-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6α-hidroximetilen-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-

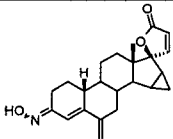
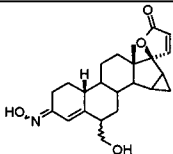
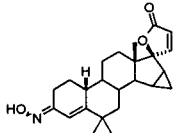
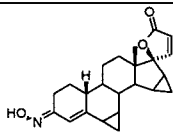
	dien-3-ona-21-carboxílico γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6β-hidroximetilen-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 21)
	γ-lactona de ácido 6,6-(1,2-etandiil)-17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 28) γ-lactona de ácido 6,6-(1,2-etandiil)-17β-hidroxi-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 22)
	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6α,7α;15α,16α-bis-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6β,7β;15α,16α-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6α,7α;15β,16β-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 29B) γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-6β,7β;15β,16β-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 29A)
	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 13) γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-3-ona-21-

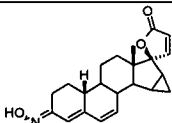
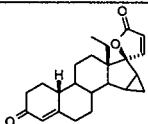
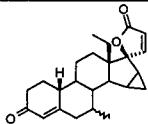
116

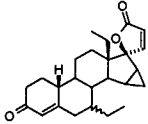
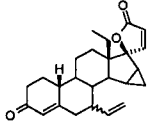
	carboxílico (ejemplo 20)
	γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-etil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-etil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-etil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

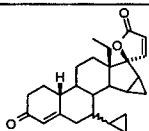
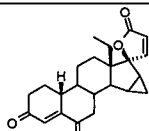
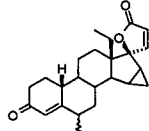
117

	pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-etil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-vinil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-vinil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-vinil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-vinil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-ciclopropil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-ciclopropil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-ciclopropil-15β,16β-metilen-19-nor-

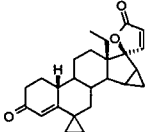
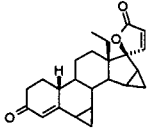
	17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6-metilen-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6-metilen-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α-hidroximetilen-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β-hidroximetilen-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α-hidroximetilen-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β-hidroximetilen-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etandiil)-17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etandiil)-17β-hidroxi-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 α ,7 α ;15 α ,16 α -bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

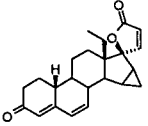
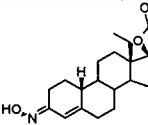
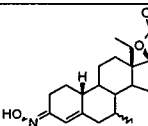
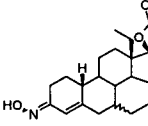
	pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β,7β;15α,16α-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α,7α;15β,16β-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β,7β;15β,16β-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 9)
	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-metil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-metil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-

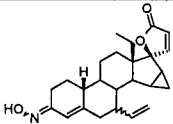
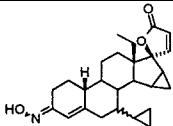
	dien-3-ona-21-carboxílico γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-metil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 4A) γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-metil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 4B)
	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-etil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-etil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-etil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 5A) γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-etil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 5B)
	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-vinil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-vinil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-vinil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

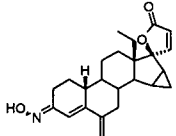
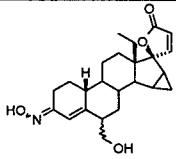
	dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 6A) γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7β-vinil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 6B)
	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-7α-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico γ-lactona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

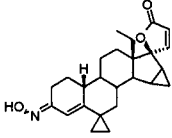
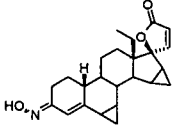
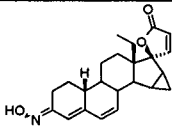
DZ

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

	γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-3-ona-21-carboxílico γ-lactona de ácido 17β-hidroxi-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 3)
	γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-metil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-metil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-metil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-metil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-etil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

	(E/Z) -3- (hidroxiimino) -17β-hidroxi-7β-etil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z) -dien-21-carboxílico (E/Z) -3- (hidroxiimino) -17β-hidroxi-7α-etil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z) -dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z) -3- (hidroxiimino) -17β-hidroxi-7β-etil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z) -dien-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido (E/Z) -3- (hidroxiimino) -17β-hidroxi-7α-vinil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z) -dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z) -3- (hidroxiimino) -17β-hidroxi-7β-vinil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z) -dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z) -3- (hidroxiimino) -17β-hidroxi-7α-vinil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z) -dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z) -3- (hidroxiimino) -17β-hidroxi-7β-vinil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z) -dien-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido (E/Z) -3- (hidroxiimino) -17β-hidroxi-7α-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z) -dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z) -3- (hidroxiimino) -17β-hidroxi-7β-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z) -dien-21-carboxílico

	γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-ciclopropil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-ciclopropil-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6-metilen-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6-metilen-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α-hidroximetilen-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β-hidroximetilen-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α-hidroximetilen-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β-hidroximetilen-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

	carboxílico
	γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etandiil)-17β-hidroxi-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etandiil)-17β-hidroxi-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α,7α,15α,16α-bismetilen-18-metil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β,7β;15α,16α-bismetilen-18-metil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α,7α;15β,16β-bismetilen-18-metil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β,7β;15β,16β-bismetilen-18-metil-19-nor-17α-pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico
	γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carboxílico γ-lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-18-metil-15β,16β-metilen-19-nor-17α-pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carboxílico

DA

	γ -lactona de ácido 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilen-4-cloro-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 8)
	γ -lactona de ácido 4-cloro-17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 18)
	γ -lactona de ácido 4-cloro-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (ejemplo 27)

Debido a su efectividad gestagénica, los nuevos compuestos de la fórmula química general I se pueden usar solos o en combinación con estrógeno en medicamentos para la contracepción.

De allí que los derivados de la invención son particularmente apropiados para la preparación de un medicamento para la contracepción oral y para el tratamiento de trastornos pre, peri y posmenopáusicos, incluyendo el su uso en preparaciones destinadas a 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, 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 y preferentemente también antimineralcorticoide y neutro 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, polialquilen-glicol 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 emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica o amortiguadores. Para la aplicación parenteral son apropiadas particularmente las soluciones oleosas como p.ej. soluciones en aceite de sésamo, aceite de ricino y aceite de 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.

ca. 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 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

BB

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.

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 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 $\mu\text{g/ml}$ puromicina.

En bandejas de cultivo de tejido blanco opaco de 96 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 fi-

jación 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 descrito más arriba.

Se realizaron las siguientes modificaciones: Se usaron

134
33

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 estreptomycin (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 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 dros-pirenona (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

1 (Esquema 2) según el método indicado en el Esquema 1, donde R^4 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^{18} y Z tienen los significados mencionados más arriba y donde

R^6 , R^7 en 5 y 6 juntos, son un átomo de oxígeno o un grupo metileno,

U es un átomo de oxígeno, dos grupos alcoxilo OR^{19} , un grupo alquileo alquileo- C_2-C_{10} - α,ω -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 $NR^{21a}R^{21b}$, 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} - α,ω -alquileo, que puede ser de cadena lineal o ramificada,

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

Los compuestos 2 y 3 del Esquema 1 llevan, en cada caso, un enlace doble entre C^5 y C^6 o entre C^5 y C^{10} así como otro enlace doble entre C^2 y C^3 o entre C^3 y C^4 .

Los compuestos 7 a 9 del Esquema 1 llevan, en cada caso, un enlace doble entre C^4 y C^5 o entre C^5 y C^6 o entre C^5 y C^{10} .

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 4, 13 o 18 se realiza por medio de bromación de los respectivos 3,5-dienoléteres 3, 12 o 17 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 con dienoléter de los compuestos 3, 12 o 17 se puede llevar a cabo p. ej., en forma análoga a lo descrito en *Steroids* 1, 233 (1963). La separación de ácido bromhídrico con formación de los compuestos de la fórmula química general 4, 13 o 18 se realiza calentando el compuesto de 6-bromo con reactivos básicos, como p. ej. con LiBr o Li_2CO_3 , en disolventes apróticos como dimetilformamida, a temperaturas de 50-120°C o calentando los compuestos de 6-bromo en un disolvente como colidina o lutidin.

La introducción de un sustituyente R^4 se puede llevar a cabo p. ej. a partir de un compuesto de la fórmula química generaln 6, 11, 13, 14, 16 o 18, por epoxidación del enlace doble 4,5 con peróxido de hidrógeno en condiciones alcalinas y transformación de los epóxidos formados en un disolvente apropiado con ácidos de 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 transformar p. ej. con éster metílico del ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético en dimetilformamida en presencia de ioduro de cobre(I) en compuestos en los cuales R^4 significa flúor. Como alternativa,

138

se puede introducir halógeno directamente a partir de un compuesto de la fórmula química generaln 6, 11, 13, 14, 16 o 18, por conversión con cloruro de sulfurilo o bromuro de sulfurilo en presencia de una base apropiada como p. ej. piridina, donde R^4 signifiva cloro o bromo.

El compuesto 4 se transforma por metenilización del enlace doble 6,7 por métodos conócidos, 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 5 (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.

Los compuestos del tipo 5 se pueden obtener como se ha descripto en los ejemplso en forma análoga a estas prescripciones usando reactivos análogos a los que allí se describen.

La síntesis del compuesto espirocíclico 18 (R^{6a} , R^{6b} forman juntos, 1,2-etandiilo) se inicia en el compuesto 11 o 14, que se transfieren primeramente a un derivado de 3-amino-3,5-dieno 15 ($X = NR^{21a}R^{21b}$). Por conversión con formilina en solución alcohólica se obtiene el derivado de 6-hidroximetileno 16 ($R^6 =$ hidroximetileno). Después de transferir el grupo hidroxí a un grupo de escape, como p. ej. un mesilato, tosilato o también benzoato, se puede obtener el compuesto 18 por transformación con ioduro de trimetilsulfoxonio usando bases tales como hidróxidos alcali-

134

nos o alcoholatos alcalinos en disolventes apropiados como p. ej. dimetilsulfóxido.

Para introducir un grupo 6-metileno se puede deshidratar el compuesto 16 (R^6 = hidroximetileno) con p.ej. ácido clorhídrico en dioxano/agua. También se puede obtener el compuesto 18 (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 18 comprende la conversión directa de las 4(5) 3-cetonas insaturadas como p. ej. el compuesto 16 (R^6 = hidrógeno), con acetales del formaldehído en presencia de acetato de sodio con p. ej. oxicloruro 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 18, en los cuales R^{6a} es metilo y R^{6b} y R^7 juntos forman un enlace doble.

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 ca-

148

lentando 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.

Como alternativa, el compuesto 17 ($X = OR^{22}$) se puede usar como precursor. La preparación directa de derivados de 6-metil-4,6-dien-3-ona se ha descrito, véase K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent y R. Wiechert, *Lieb. Ann.* 712 (1983)).

Los compuestos 18 en los cuales R^{6b} es una función α -metilo, se pueden obtener en condiciones apropiadas a partir de los compuestos 6-metileno (18 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 18 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 16 p.j. con etilenglicol, trimetilortoformiato en diclorometano en presencia de cantidades

141

catalíticas de un ácido, p. ej. ácido p-toluenosulfónico, en los respectivos 3-cetales. Durante esta catalización isomeriza el enlace doble a la posición C⁵. 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 peróxido de hidrógeno en presencia de p.ej. hexacloroacetona o 3-nitrotrifluoracetofenona. Luego, los 5,6 α -epóxidos formados se pueden abrir axialmente usando respectivos halogenuros de alquilmagnesio o compuestos de alquillitio. 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-alquenilo o -7-alquinilo con formación de compuestos que tienen la fórmula química general 14 lleva a cabo por 1,6-adición de un respectivo compuesto metalorgánico al precursor que tiene la fórmula química general 13 con la acción de sales de co-

142

bre. Se prefieren metales bivalentes como magnesio y zinc; como contraiones se prefieren cloro, bromo y yodo. 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.

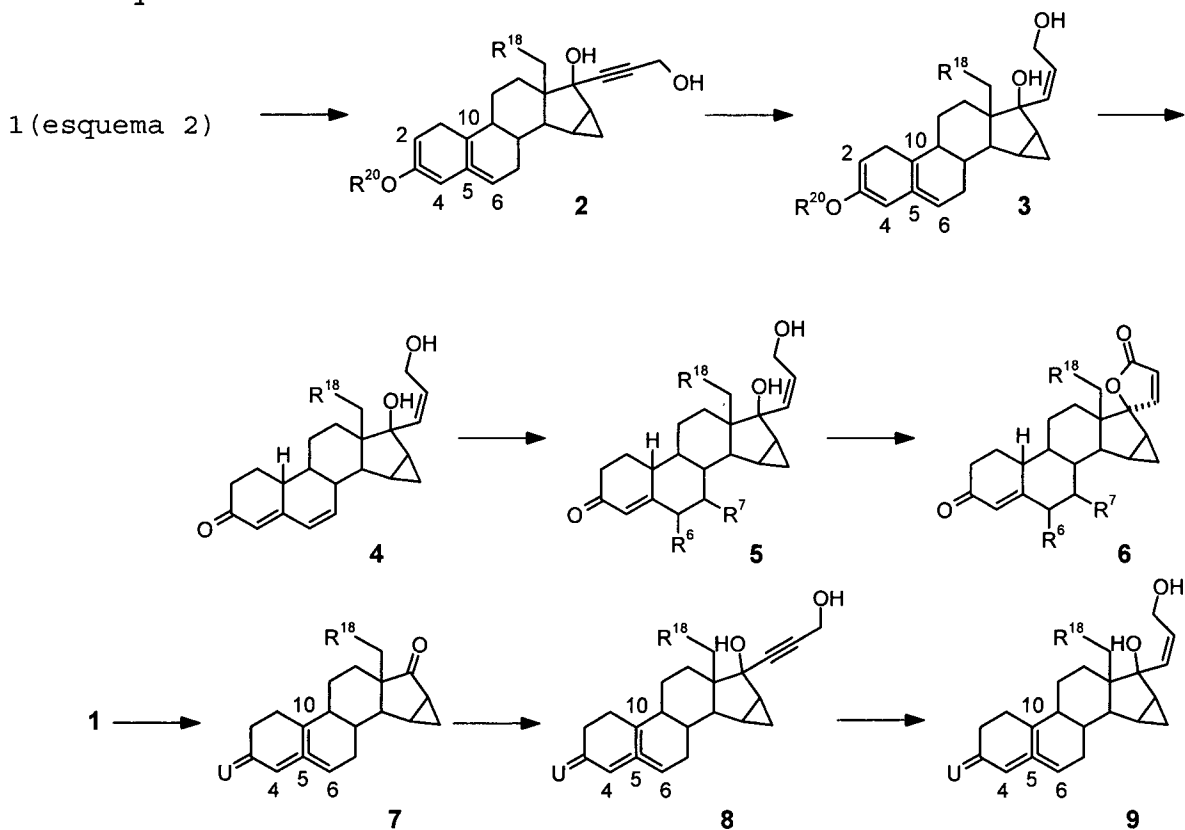
Los compuestos obtenidos 6, 11, 13, 14, 16, 18 o 20, , en los cuales Z representa un átomo de oxígeno, pueden ser convertidos en sus respectivas oximas de configuración E/Z o sulfonylhidrazonas (fórmula química general I donde Z significa NOR', NNHSO₂R') por conversión con clorhidratos de hidroxilamina, clorhidratos de alquiloaminas o sulfonylhidrazinas 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

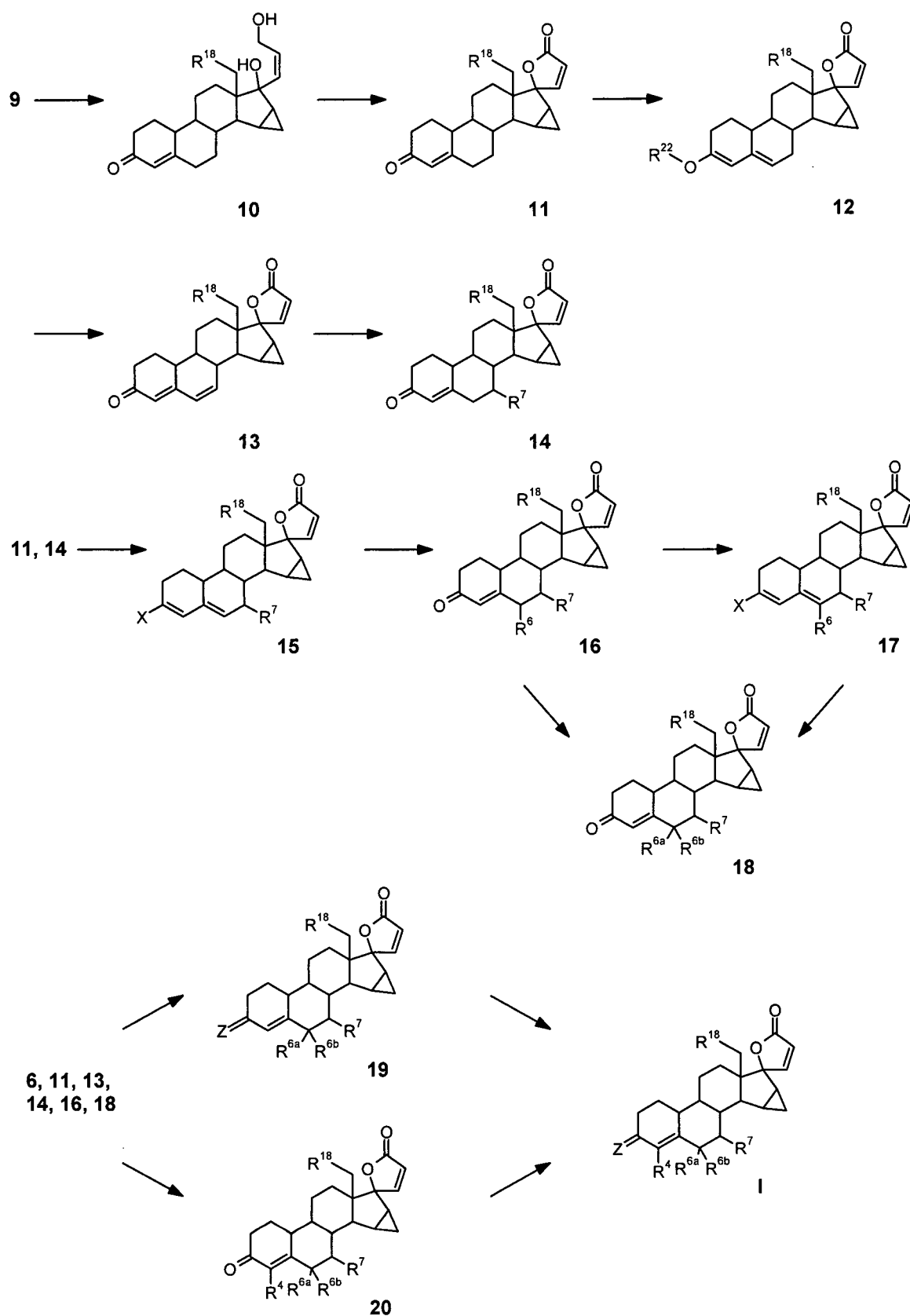
las fórmulas generales 6, 11, 13, 14, 16, 18 o 20,.

La formación de espirolactonas para dar compuestos de una de las fórmula química generales 6 o 11 se realiza por oxidación partiendo de los respectivos compuestos 17-hidroxipropenilo 5 o 10. 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 de un atrapador de cloro, como p.ej. en presencia de 2-metil-2-butenol, o por oxidación con peróxido de permanganato.

Esquema 1



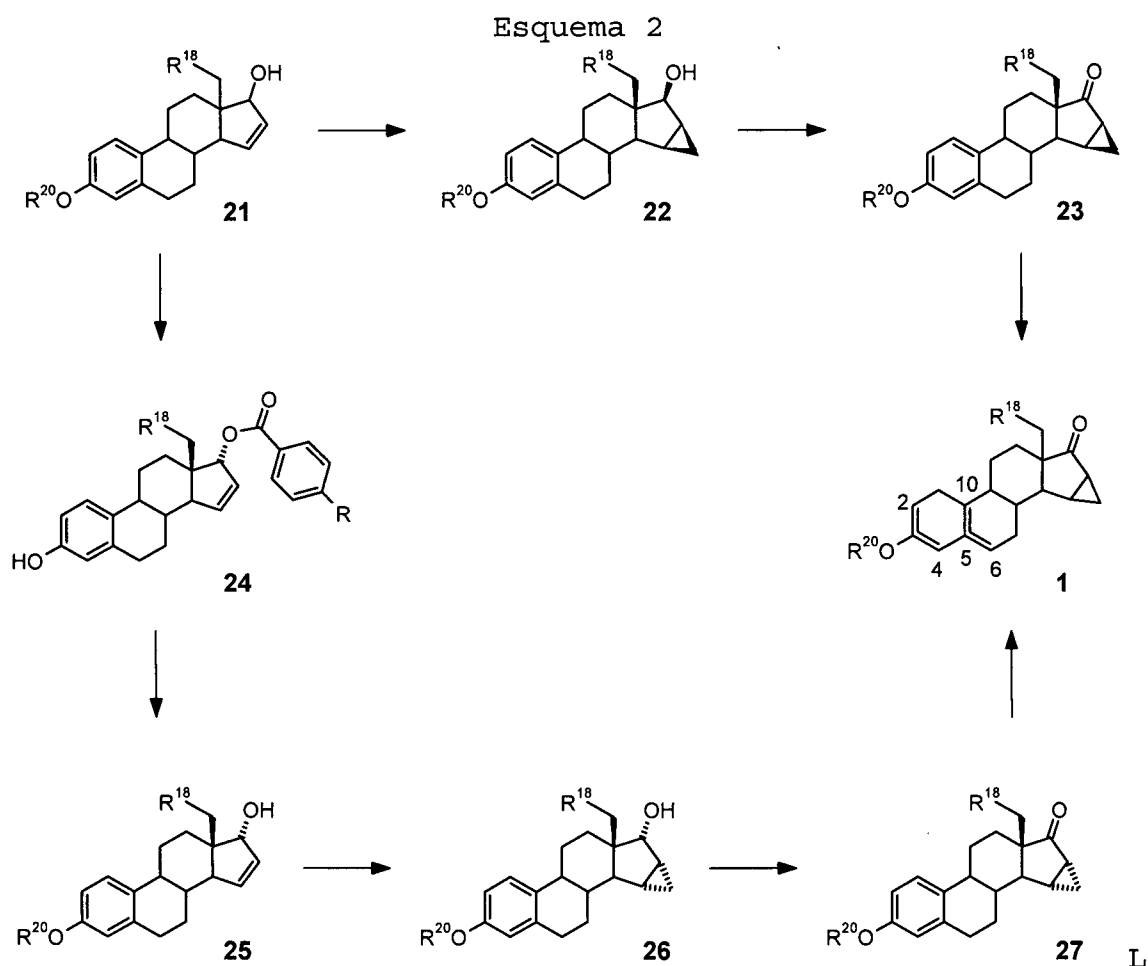
144



El compuesto 1 del Esquema 2 lleva un enlace doble entre C^5 y C^6 o entre C^5 y C^{10} así como otro enlace doble entre C^2 y

145

C³ o entre C³ y C⁴.



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

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

γ -lactona de ácido 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilen-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

La solución de 865 mg del compuesto A preparado de acuerdo con el ejemplo 1a en 61 ml de diclorometano se mezcló con 5,87 g de dióxido de manganeso y se agitó aproximadamente 16 horas a 23°C. Se filtró sobre Celite, y después

de purificar y realizar una cromatografía, se aislaron 834 mg del compuesto del título como un sólido cristalino.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,6-0,71$ (2H), $0,88$ (3H), $0,92-1,12$ (3H), $1,29-1,99$ (13H), $2,12-2,52$ (4H), $6,09$ (1H), $6,17$ (1H), $7,51$ (1H) ppm.

Ejemplo 1a: (ciclopropanación de Corey)

$6\beta, 7\beta; 15\beta, 16\beta$ -bismetilen- $17\alpha(Z)$ -(3'-hidroxipropen-1'-il)-18-metil-17 β -hidroxiestra-4-en-3-ona (A) y
 $6\alpha, 7\alpha; 15\beta, 16\beta$ -bismetilen- $17\alpha(Z)$ -(3'-hidroxipropen-1'-il)-18-metil-17 β -hidroxiestra-4-en-3-ona (B)

Una solución de 16,8 g de ioduro de sulfoxonio en 373 ml de dimetilsulfóxido se mezcló en porciones a 23°C con 3,33 g de una suspensión al 55% de hidruro de sodio en aceite blanco. Luego se agitó otras 2 horas, se mezcló con 10,6 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1b, y se permitió que la reacción procediera otras 2,5 horas. Se vertió en agua, se extrajo varias veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados 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 y se separó por cromatografía. Se aislaron 1,51 g del compuesto del título A, y también 1,01 g del compuesto del título B.

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

$17\alpha(Z)$ -(3'-hidroxipropen-1'-il)-18-metil- $15\beta, 16\beta$ -metilen-17 β -hidroxiestra-4,6-dien-3-ona

147

La solución de 10,4 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1c en 125 ml de dimetilformamida se mezcló a 3°C con 1,03 g de acetato de sodio, 10 ml de agua, y en porciones, con un total de 4,23 g de dibromohidantoína. Después de 30 minutos, se combinó la mezcla con 3,91 g de bromuro de litio, 3,42 g de carbonato de litio, y se calentó 3 horas con un baño a una temperatura de 100°C. La mezcla se vertió en agua y 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 6,35 g del compuesto del título.

Ejemplo 1c: (hidrogenación de Lindlar)

17 α (Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-3-metoxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 β -hidroxiestra-3,5-dieno

La solución de 75 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1d en 1,5 l de tetrahidrofurano se mezcló con 100 ml de piridina, 5 g de paladio sobre sulfato de bario, y se hidrogenó bajo una atmósfera de hidrógeno. Se filtró sobre Celite, y después de concentrar, se aislaron 75,7 g del compuesto del título, el cual se empleó sin una purificación adicional.

Ejemplo 1d: (adición de hidroxipropina)

17 α (Z)-(3'-hidroxipropin-1'-il)-3-metoxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 β -hidroxiestra-3,5-dieno

La solución de 83 ml de 2-propin-1-ol en 1 l de te-

tetrahidrofurano se mezcló a -78°C con 1 l de una solución 2,5 molar de butil-litio en hexano. Después de 30 minutos, se agregó por goteo la solución de 90 g de 3-metoxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-estra-3,5-dien-17-ona en 0,5 l de tetrahidrofurano, se dejó entibiar a 23°C , y se agitó otras 16 horas. Se vertió en una solución saturada y enfriada de cloruro de amonio, se extrajo varias veces con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados 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 90,3 g del compuesto del título.

Ejemplo 2:

γ -lactona de ácido 6 α ,7 α ;15 β ,16 β -bismetilen-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

De manera análoga al ejemplo 1, se procesaron 114 mg del compuesto B preparado de acuerdo con el ejemplo 1a, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 68 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,58 (1H), 0,77-1,04 (5H), 0,85 (3H), 1,25 (1H), 1,39 (1H), 1,49 (1H), 1,54-1,91 (7H), 1,99-2,18 (4H), 2,26 (1H), 2,49 (1H), 1,99 (2H), 7,48 (1H) ppm.

Ejemplo 3:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-ona-21-

49

carboxílico

De manera análoga al ejemplo 1, se procesaron 5 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1a, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 4,12 g del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,63 (1H), 0,88 (3H), 0,94 (1H), 1,05-1,34 (3H), 1,45-1,93 (7H), 2,16-2,60 (6H), 5,81 (1H), 6,05 (1H), 6,29 (1H), 6,45 (1H), 7,45 (1H) ppm.

Ejemplo 4: (1,6-adición)

γ -lactona de ácido $7\alpha,18$ -bismetil- 17β -hidroxi- $15\beta,16\beta$ -metilen- 19 -nor- 17α -pregna- $4,20$ (Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (A) y γ -lactona de ácido $7\beta,18$ -bismetil- 17β -hidroxi- $15\beta,16\beta$ -metilen- 19 -nor- 17α -pregna- $4,20$ (Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

A la suspensión enfriada a -30°C de 87 mg de cloruro de cobre (I) en 15 ml de tetrahidrofurano se le agregaron por goteo 3,6 ml de una solución 3 molar de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano, y la solución se agitó otros 10 minutos. La solución se enfrió a -25°C , y se agregó por goteo a 1,5 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 3 en 70 ml de tetrahidrofurano. 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 20,8 mg del compuesto del

150

título A, y también 109 mg del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,55 (1H), 0,86 (3H), 0,91 (3H), 0,83-0,94 (1H), 1,04 (1H), 1,14-1,28 (2H), 1,41-1,75 (5H), 1,78-1,95 (3H), 2,03-2,15 (2H), 2,19-2,45 (5H), 2,57 (1H), 5,87 (1H), 6,04 (1H), 7,47 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: δ = 0,62 (1H), 0,86 (3H), 0,90-1,12 (3H), 1,24 (3H), 1,28 (1H), 1,41 (1H), 1,45-1,88 (8H), 2,01-2,30 (5H), 2,37 (1H), 2,49 (1H), 5,83 (1H), 6,02 (1H), 7,44 (1H) ppm.

Ejemplo 5:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 α -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (A) y γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

De manera análoga al ejemplo 4, se procesaron 200 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 3 usando cloruro de etilmagnesio, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 59 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 = 0,63 (1H), 0,86 (3H), 0,96 (3H), 0,89-1,10 (3H), 1,30 (1H), 1,34-1,89 (11H), 2,01-2,42 (6H), 2,62 (1H), 5,85 (1H), 6,02 (1H), 7,43 (1H) ppm.

Ejemplo 6:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 α -vinil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-

151

carboxílico (A) y γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -vinil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

De manera análoga al ejemplo 4, se procesaron 200 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 3 usando cloruro de etilmagnesio, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 41 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 = 0,61 (1H), 0,90 (3H), 0,94 (1H), 1,10 (1H), 1,24 (1H), 1,33 (1H), 1,46-1,69 (4H), 1,74 (1H), 1,82-2,05 (3H), 2,07-2,38 (4H), 2,48 (1H), 2,56 (1H), 2,70 (1H), 2,87 (1H), 5,22 (1H), 5,27 (1H), 5,92 (2H), 6,07 (1H), 7,49 (1H) ppm.

Ejemplo 7:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 α -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (A) y γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

De manera análoga al ejemplo 4, se procesaron 200 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 3, con el uso de bromuro de ciclopropilmagnesio, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 49,2 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 = 0,09 (1H), 0,38 (1H), 0,49-

152

0,68 (4H), 0,87 (3H), 0,93 (1H), 1,08 (1H), 1,23 (1H), 1,42-1,63 (6H), 1,71 (1H), 1,83 (1H), 1,88 (1H), 1,99 (1H), 2,13 (1H), 2,24-2,32 (2H), 2,37 (1H), 2,40-2,49 (2H), 2,53 (1H), 5,91 (1H), 6,05 (1H), 7,50 (1H) ppm.

Ejemplo 8: (4-cloración)

γ -lactona de ácido 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilen-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 19 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 38 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,67 (1H), 0,88 (3H), 0,95-1,21 (3H), 1,35 (1H), 1,46-1,80 (10H), 1,88 (1H), 2,05 (1H), 2,14-2,51 (4H), 2,73 (1H), 6,10 (1H), 7,52 (1H) ppm.

Ejemplo 9:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

De manera análoga al ejemplo 1, se procesaron 200 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 9a, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 186 mg del

153

compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,55 (1H), 0,86 (3H), 0,85-0,99 (2H), 1,06 (1H), 1,17-1,33 (2H), 1,40-1,89 (8H), 2,02-2,46 (7H), 2,57 (1H), 5,86 (1H), 6,03 (1H), 7,45 (1H) ppm.

Ejemplo 9a: (preparación de la enona a partir de dienoléter con ácido oxálico)

17 α (Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 β -hidroxiestra-4-en-3-ona

La suspensión de 5,0 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1c en 30 ml de acetona y 30 ml de agua se mezcló con 50 ml de una solución acuosa saturada de ácido oxálico, se agregaron 30 ml de metanol y 50 ml de tetrahidrofurano, y la suspensión se agitó 5 horas a 23°C. La suspensión se vertió en una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se extrajeron 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 4,26 g del compuesto del título.

Ejemplo 10: (introducción de 6-hidroximetilo)

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6 β -hidroximetilen-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

La solución de 382 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 10a en una mezcla de 3,5 ml de tolueno y 7,8 ml de etanol se mezcló con 370 μl de una solu-

154

ción acuosa de formaldehído al 37%, y se agitó 6 horas a 23°C. La solución se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía. Se aislaron 119 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,61 (1H), 0,90 (3H), 0,86-1,18 (3H), 1,29 (1H), 1,45-1,97 (10H), 2,06 (1H), 2,18 (1H), 2,22-2,37 (3H), 2,47 (1H), 2,77 (1H), 3,80 (2H), 5,99 (1H), 6,08 (1H), 7,49 (1H) ppm.

Ejemplo 10a: (unión de la dienamina)

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-pirrolidinil-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 9 en 5 ml de metanol se mezcló con 271 μl de pirrolidina y se calentó 2 horas a reflujo. La solución se enfrió, se retiró el precipitado por succión, luego se lavó con poco metanol frío, y se obtuvieron 390 mg del compuesto del título, el cual se utilizó sin una purificación adicional.

Ejemplo 11: (6-espirociclopropanación)

γ -lactona de ácido 6,6-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

Se disolvieron 100 mg de ioduro de trimetilsulfoxonio en 2,0 ml de dimetilsulfóxido, la mezcla se combinó con 18 mg de una dispersión al 60% de hidruro de sodio, y se agitó 2 horas a 23°C. Luego se agregó por goteo la solución de 58

155

mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 11a en 1,0 ml de dimetilsulfóxido, y se agitó otras 2,5 horas a 23°C. La mezcla se vertió en agua, 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 cromatografía. Se aislaron 25,4 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,44 (1H), 0,53 (1H), 0,62 (1H), 0,80 (1H), 0,88 (3H), 0,90-1,03 (2H), 1,10 (1H), 1,17-1,89 (11H), 1,92-2,30 (5H), 2,42 (1H), 5,72 (1H), 6,04 (1H), 7,45 (1H) ppm.

Ejemplo 11a: (preparación del 6-tosiloximetilo)

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-6 β -(p-tolilsulfoniloximetil)-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

La solución de 150 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 10 en 7 ml de diclorometano se mezcló con 0,65 ml de trietilamina, 175 mg de cloruro de ácido p-toluensulfónico, y se agitó 6 horas a 23°C. La solución 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 cromatografía. Se aislaron 134 mg del compuesto del título.

156

Ejemplo 12:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

De manera análoga al ejemplo 1, se procesaron 750 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 12a, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 484 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,76-0,89 (3H), 1,03 (1H), 1,14 (1H), 1,21-1,33 (2H), 1,37 (3H), 1,39 (1H), 1,45-1,62 (2H), 1,69 (1H), 1,75-1,91 (2H), 2,11-2,49 (6H), 2,58 (1H), 5,89 (1H), 6,06 (1H), 7,40 (1H) ppm.

Ejemplo 12a:

17 α (Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-15 α ,16 α -metilen-17 β -hidroxiestra-4-en-3-ona

La solución de 300 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 12b en 15 ml de acetona se mezcló con 0,83 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico y se agitó 1 hora a 23°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 135 mg del compuesto del título.

Ejemplo 12b:

17 α (Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-15 α ,16 α -metilen-17 β -hidroxiestra-5-en-3-ona-3-etilencetal y 17 α (Z)-(3'-hidroxi-

JA

propen-1'-il)-15 α ,16 α -metilen-17 β -hidroxiestra-5(10)-en-3-ona-3-etilencetal

De manera análoga al ejemplo 1c, se procesaron 300 mg de los compuestos preparados de acuerdo con el ejemplo 12c, y después de reprocesar, se aislaron 300 mg de los compuestos del título, los cuales se emplearon sin una purificación adicional.

Ejemplo 12c:

17 α (Z)-(3'-hidroxipropin-1'-il)-15 α ,16 α -metilen-17 β -hidroxiestra-5-en-3-ona-3-etilencetal y 17 α (Z)-(3'-hidroxipropin-1'-il)-15 α ,16 α -metilen-17 β -hidroxiestra-5(10)-en-3-ona-3-etilencetal

De manera análoga al ejemplo 1d, se procesaron 278 mg de los compuestos preparados de acuerdo con el ejemplo 12d, y después de reprocesar, se aislaron 347 mg de los compuestos del título, los cuales se emplearon sin una purificación adicional.

Ejemplo 12d:

15 α ,16 α -metilen-estra-5-en-3,17-dion-3-etilencetal y 15 α ,16 α -metilen-estra-5(10)-en-3,17-dion-3-etilencetal

La solución de 1,06 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 12e en 32 ml de diclorometano se mezcló con una punta de espátula de tamices moleculares 4 $\text{\AA}$, 700 mg de N-óxido de N-metilmorfolina, 90 mg de perrutenato de tetrabutylamonio, y se agitó a 23°C durante aproximadamente 16 horas. Se concentró y se purificó el residuo por cromatografía. Se aislaron 878 mg de los compuestos del tí-

158

tulo.

Ejemplo 12e: (transformación del 3-enoléter en etilencetal)

15 α ,16 α -metilen-17 α -hidroxiestra-5-en-3-ona-3-etilencetal y 15 α ,16 α -metilen-17 α -hidroxiestra-5(10)-en-3-ona-3-etilencetal

La solución de 500 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 12f en 10 ml de tetrahidrofurano se mezcló con 10 ml de etilenglicol, 4,4 mg de hidrato de ácido p-toluensulfónico, y se agitó 23°C durante 2 horas. La solución se vertió en 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 359 mg del compuesto del título.

Ejemplo 12f: (reducción de Birch)

3-metoxi-15 α ,16 α -metilen-17 α -hidroxiestra-2,5(10)-dieno

Se mezclaron 597 ml de amoníaco a -75°C con 9,91 g de litio, y durante 1 hora, se agregó por goteo la solución de 24,6 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1g en 1,2 l de tetrahidrofurano. Se mezcló con 720 ml de etanol, se dejó calentar 1 hora a -50°C y se agitó otras 2 horas. Luego se mezcló con 600 ml de agua, se dejó entibiar a 23°C, se extrajo varias veces con acetato de etilo, se

159

lavarón los extractos orgánicos combinados con solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y eliminar el solvente, se aislaron 27,1 g del compuesto del título, que se usaron sin una purificación adicional.

Ejemplo 12g:

3-metoxi-15 α ,16 α -metilen-17 α -hidroxiestra-1,3,5(10)-trieno

Una suspensión de 1,5 g de acetato de cobre(II) en 900 ml de dietiléter se mezcló con 86,6 g de polvo de cinc y se calentó 10 minutos a reflujo. Luego se mezcló con 11,7 ml de diiodometano y se calentó otros 30 minutos a reflujo. Se vertió la solución de 37,6 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 12h en 100 ml de tetrahidrofurano, y también se separó durante 40 horas con la adición de un total de 35 ml de diiodometano. La mezcla enfriada se filtró sobre Celite, se lavó el filtrado 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 24,6 g del compuesto del título.

Ejemplo 12h: (saponificación con benzoato)

3-metoxi-17 α -hidroxiestra-1,3,5(10),15-tetraeno

La solución de 96,3 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 12i en 1,1 l de metanol se mezcló con 75,5 g de carbonato de potasio y se agitó 2 horas a 50°C. La solución se concentró, se mezcló con agua, se ex-

16

trajo varias veces con acetato de etilo, los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se purificó por cristalización. Se aislaron 46 g del compuesto del título.

Ejemplo 12i: (Mitsunobu)

3-metoxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-il éster de ácido 4-nitro-benzoico

La solución de 43,9 g de 3-metoxi-17 β -hidroxiestra-1,3,5(10),15-tetraeno en 1,6 l de tetrahidrofurano se mezcló con 121 g de de trifenilfosfina, 27,1 g de ácido 4-nitrobenzoico, 30,9 ml de diisopropilester de ácido azodicarboxílico y se agitó a 23°C durante 2 horas. Se mezcló con solución saturada de cloruro de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados 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 tomó en 1,2 l de acetona, se mezcló bajo enfriamiento con 80 ml de una solución al 30% de peróxido de hidrógeno, y después de 20 minutos bajo agitación, se vertió en 600 ml de una solución semi-concentrada de sulfato de sodio. Se extrajo con acetato de etilo, se lavaron los extractos orgánicos combinados 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 52,5 g del compuesto del título.

Ejemplo 13:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-ona-21-carboxílico

De manera análoga al ejemplo 1b, se procesaron 1,75 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 13a, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 1,52 g del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,82 (1H), 0,92-1,09 (3H), 1,16 (1H), 1,26-1,42 (2H), 1,35 (3H), 1,43-1,63 (2H), 1,72 (1H), 1,89 (1H), 2,19-2,59 (5H), 5,80 (1H), 6,03 (1H), 6,26 (1H), 6,40 (1H), 7,36 (1H) ppm.

Ejemplo 13a: (preparación del dienoléter)

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-3-metoxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-3,5,20(Z)-trien-21-carboxílico

La solución de 1,84 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 12 en 20 ml de 2,2-dimetoxipropano se mezcló con 205 mg de p-toluensulfonato de piridinio y se agitó 4 horas a reflujo. 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 extrajeron 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 1,75g del compuesto del título.

Ejemplo 14:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 α -metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

~~167~~
162

(A) γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

De manera análoga al ejemplo 4, se procesaron 250 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 13, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 97 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 = 0,74 (1H), 0,85 (3H), 0,88-1,36 (6H), 1,33 (3H), 1,41-1,59 (2H), 1,75-1,92 (3H), 2,05 (1H), 2,19-2,45 (5H), 2,56 (1H), 5,85 (1H), 6,02 (1H), 7,39 (1H) ppm.

Ejemplo 15:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 α -etil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (A) y γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -etil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

De manera análoga al ejemplo 4, se procesaron 250 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 13 usando cloruro de etilmagnesio, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 105 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 = 0,78 (1H), 0,93-1,61 (10H), 0,97 (3H), 1,38 (3H), 1,79-2,04 (4H), 2,11 (1H), 2,24-2,49 (4H), 2,66 (1H), 5,91 (1H), 6,06 (1H), 7,43 (1H) ppm.

Ejemplo 16:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 α -vinil-15 α ,16 α -

metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (A) y γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -vinil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

De manera análoga al ejemplo 4, se procesaron 250 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 13 usando cloruro de etilmagnesio, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 37 mg del compuesto del título A, y también 6 mg del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,66 (1H), 0,86 (1H), 0,93 (1H), 1,02 (1H), 1,09-1,34 (3H), 1,33 (3H), 1,45-1,57 (2H), 1,75-1,88 (2H), 1,91 (1H), 2,12 (1H), 2,22-2,33 (2H), 2,42 (1H), 2,51 (1H), 2,61 (1H), 2,81 (1H), 5,13 (1H), 5,21 (1H), 5,71 (1H), 5,88 (1H), 6,00 (1H), 7,36 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: δ = 0,66 (1H), 0,76-0,88 (2H), 0,90-1,03 (2H), 1,17-1,36 (2H), 1,31 (3H), 1,48 (1H), 1,57-1,86 (4H), 2,03-2,44 (7H), 4,98 (1H), 5,10 (1H), 5,84 (1H), 5,88 (1H), 6,01 (1H), 7,35 (1H) ppm.

Ejemplo 17:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 α -ciclopropil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (A) y γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -ciclopropil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

De manera análoga al ejemplo 4, se procesaron 250 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 13, con el uso de bromuro de ciclopropilmagnesio, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 57 mg del compuesto del

título A, y también 3 mg del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: $\delta = -0,03$ (1H), $0,43-0,57$ (4H), $0,78$ (1H), $0,99$ (1H), $1,13-1,40$ (7H), $1,34$ (3H), $1,50$ (1H), $1,80-1,96$ (3H), $2,12$ (1H), $2,21-2,34$ (2H), $2,36-2,51$ (2H), $2,56$ (1H), $5,90$ (1H), $6,02$ (1H), $7,42$ (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: $\delta = 0,06$ (1H), $0,44$ (1H), $0,49-1,00$ (5H), $1,13-1,48$ (7H), $1,35$ (3H), $1,65-1,98$ (4H), $2,09-2,45$ (5H), $2,61$ (1H), $5,81$ (1H), $6,02$ (1H), $7,37$ (1H) ppm.

Ejemplo 18:

γ -lactona de ácido 4-cloro-17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

De manera análoga al ejemplo 8, se procesaron 80 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 12, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 28 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,72-0,91$ (3H), $0,99$ (1H), $1,11$ (1H), $1,17-1,40$ (3H), $1,33$ (3H), $1,48$ (1H), $1,52-1,79$ (3H), $1,83$ (1H), $2,01-2,47$ (5H), $2,63$ (1H), $3,41$ (1H), $6,02$ (1H), $7,35$ (1H) ppm.

Ejemplo 19:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

De manera análoga al ejemplo 1, se procesaron 2,9 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 19a, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 1,73 g del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,54$ (1H), $0,88$ (1H), $1,04-1,68$

(9H), 1,12 (3H), 1,79 (1H), 1,90 (1H), 2,05-2,46 (6H), 2,56 (1H), 5,86 (1H), 6,02 (1H), 7,43 (1H) ppm.

Ejemplo 19a:

17 α (Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-15 β ,16 β -metilen-17 β -hidroxiestra-4-en-3-ona

De manera análoga al ejemplo 9a, se procesaron 14,2 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 19b, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 11,9 g del compuesto del título.

Ejemplo 19b:

17 α (Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-17 β -hidroxiestra-3,5-dieno

De manera análoga al ejemplo 1c, se procesaron 23,8 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 19c, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 23,7 g del compuesto del título.

Ejemplo 19c: 17 α (Z)-(3'-hidroxipropin-1'-il)-3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-17 β -hidroxiestra-3,5-dieno

De manera análoga al ejemplo 1d, se procesaron 38 g de 3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-estra-3,5-dien-17-ona, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 39,2 g del compuesto del título.

Ejemplo 20:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-ona-21-carboxílico

De manera análoga al ejemplo 1b, se procesaron 6,9 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 20a, y

166

después de reprocesar y purificar, se aislaron 3,2 g del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,66 (1H), 1,11-1,75 (8H), 1,19 (3H), 1,83 (1H), 2,10 (1H), 2,23-2,48 (4H), 2,59 (1H), 5,86 (1H), 6,09 (1H), 6,33 (1H), 6,48 (1H), 7,47 (1H) ppm.

Ejemplo 20a:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-3,5,20(Z)-trien-21-carboxílico

De manera análoga al ejemplo 13a, se procesaron 6,5 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 19, y se obtuvieron 6,9 g del compuesto del título, el cual se empleó sin una purificación adicional.

Ejemplo 21:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6 β -hidroximetilen-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

De manera análoga al ejemplo 10, se procesaron 727 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 21a, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 266 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,60 (1H), 0,93 (1H), 1,09-1,95 (12H), 1,16 (3H), 2,13-2,53 (5H), 2,77 (1H), 3,80 (2H), 5,99 (1H), 6,07 (1H), 7,47 (1H) ppm.

Ejemplo 21a:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-3-pirrolidinil-19-nor-17 α -pregna-3,5,20(Z)-trien-21-carboxílico

De manera análoga al ejemplo 10a, se procesaron 783 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 19, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 734 mg del compuesto del título.

Ejemplo 22:

γ -lactona de ácido 6,6-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

De manera análoga al ejemplo 11, se procesaron 136 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 22a, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 40 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,44 (1H), 0,52 (1H), 0,61 (1H), 0,80 (1H), 0,98 (1H), 1,11-1,52 (9H), 1,14 (3H), 1,71-1,93 (4H), 2,15-2,28 (3H), 2,41 (1H), 5,71 (1H), 6,02 (1H), 7,43 (1H) ppm.

Ejemplo 22a:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-6 β -(p-tolilsulfoniloximetil)-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

De manera análoga al ejemplo 11a, se procesaron 730 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 21, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 143 mg del compuesto del título.

Ejemplo 23:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 α -metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

(A) y γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

De manera análoga al ejemplo 4, se procesaron 250 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 20, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 76 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 = 0,55 (1H), 0,91 (3H), 1,02-1,58 (8H), 1,13 (3H), 1,73-1,87 (2H), 1,97 (1H), 2,06 (1H), 2,20-2,45 (5H), 2,57 (1H), 5,87 (1H), 6,03 (1H), 7,45 (1H) ppm.

Ejemplo 24:

γ -lactona de ácido 7 α -etil-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (A) y γ -lactona de ácido 7 β -etil-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

De manera análoga al ejemplo 4, se procesaron 250 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 20 usando cloruro de etilmagnesio, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 57 mg del compuesto del título A, y también 23 mg del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,56 (1H), 0,95 (3H), 1,02-1,55 (10H), 1,12 (3H), 1,76-1,86 (2H), 1,93 (1H), 2,02-2,10 (2H), 2,20-2,44 (4H), 2,62 (1H), 5,87 (1H), 6,02 (1H), 7,44 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: δ = 0,63 (1H), 0,96 (3H), 1,00 (1H), 1,06-1,68 (11H), 1,14 (3H), 1,84 (1H), 1,99-2,30

(5H), 2,37 (1H), 2,60 (1H), 5,84 (1H), 6,01 (1H), 7,41 (1H) ppm.

Ejemplo 25:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-7 α -vinil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (A) y γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-7 β -vinil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

De manera análoga al ejemplo 4, se procesaron 250 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 20 usando cloruro de etilmagnesio, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 29 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 = 0,56 (1H), 1,07 (1H), 1,12 (3H), 1,18-1,31 (4H), 1,39 (1H), 1,49-1,60 (2H), 1,79-1,87 (2H), 1,92 (1H), 2,12 (1H), 2,21-2,33 (2H), 2,43 (1H), 2,51 (1H), 2,66 (1H), 2,83 (1H), 5,17 (1H), 5,22 (1H), 5,85 (1H), 5,87 (1H), 6,01 (1H), 7,43 (1H) ppm.

Ejemplo 26:

γ -lactona de ácido 7 α -ciclopropil-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (A) y γ -lactona de ácido 7 β -ciclopropil-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

De manera análoga al ejemplo 4, se procesaron 250 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 20, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 91 mg del

190

compuesto del título A, y también 25 mg del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,07 (1H), 0,39 (1H), 0,47-0,68 (4H), 1,12 (4H), 1,21-1,32 (3H), 1,35-1,61 (5H), 1,83-1,92 (2H), 2,11 (1H), 2,20-2,33 (3H), 2,39-2,49 (2H), 2,53 (1H), 5,90 (1H), 6,03 (1H), 7,48 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: δ = 0,28 (1H), 0,35 (1H), 0,53-0,67 (3H), 0,78-1,12 (4H), 1,14 (3H), 1,21-1,51 (5H), 1,59-1,67 (2H), 1,83 (1H), 1,99-2,30 (5H), 2,39 (1H), 2,57 (1H), 5,82 (1H), 6,02 (1H), 7,43 (1H) ppm.

Ejemplo 27:

γ -lactona de ácido 4-cloro-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

De manera análoga al ejemplo 8, se procesaron 100 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 19, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 70 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,61 (1H), 1,01 (1H), 1,11-1,73 (9H), 1,17 (3H), 1,83 (1H), 1,94 (1H), 2,17-2,50 (5H), 2,69 (1H), 3,48 (1H), 6,07 (1H), 7,48 (1H) ppm.

Ejemplo 28:

γ -lactona de ácido 6,6-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

De manera análoga al ejemplo 11, se procesaron 115 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 28a, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 25 mg del

171

compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,44 (1H), 0,60 (1H), 0,69-1,11 (6H), 1,20-1,53 (6H), 1,35 (3H), 1,65-1,97 (4H), 2,15-2,31 (3H), 2,41 (1H), 5,70 (1H), 6,02 (1H), 7,36 (1H) ppm.

Ejemplo 28a:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-6 β -(p-tolilsulfoniloximetil)-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

De manera análoga al ejemplo 11a, se procesaron 890 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 28b, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 115 mg del compuesto del título.

Ejemplo 28b:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6-hidroximetilen-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

De manera análoga al ejemplo 10, se procesaron 895 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 28c, y después de reprocesar, se aislaron 1,1 g del compuesto del título como un producto en bruto, el cual se usó sin una purificación adicional.

Ejemplo 28c:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-3-pi-rrolidinil-19-nor-17 α -pregna-3,5,20(Z)-trien-21-carboxílico

De manera análoga al ejemplo 10a, se procesaron 858 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 12, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 895 mg del

172

compuesto del título.

Ejemplo 29:

γ -lactona de ácido $6\beta,7\beta;15\beta,16\beta$ -bismetilen- 17β -hidroxi-19-nor- 17α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (A) y γ -lactona de ácido $6\alpha,7\alpha;15\beta,16\beta$ -bismetilen- 17β -hidroxi-19-nor- 17α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico (B)

De manera análoga al ejemplo 1a, se procesaron 1,0 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 20, y después de reprocesar y purificar, se aislaron 143 mg del compuesto del título A, y también 182 mg del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,57-0,63 (2H), 0,98 (1H), 1,04-1,17 (2H), 1,09 (3H), 1,26-1,35 (3H), 1,42-1,77 (7H), 1,88 (1H), 2,10-2,21 (2H), 2,27 (1H), 2,42 (1H), 6,04 (1H), 6,12 (1H), 7,44 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: δ = 0,58 (1H), 0,76-0,86 (2H), 1,00 (1H), 1,04-1,21 (2H), 1,15 (3H), 1,25-1,45 (4H), 1,62-1,69 (2H), 1,76 (1H), 1,87 (1H), 1,98-2,14 (4H), 2,26 (1H), 2,50 (1H), 6,03 (1H), 6,05 (1H), 7,46 (1H) ppm

Ejemplo 30

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 cas-

173

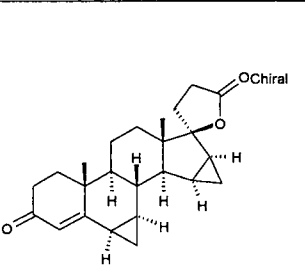
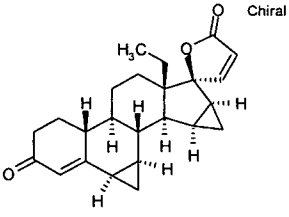
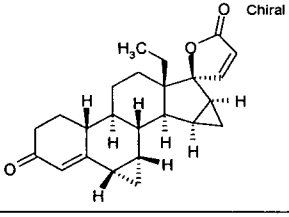
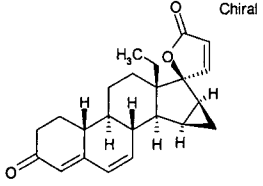
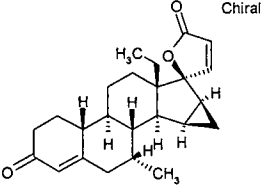
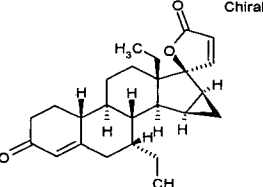
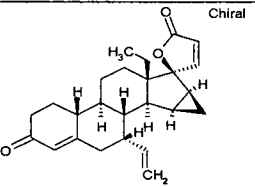
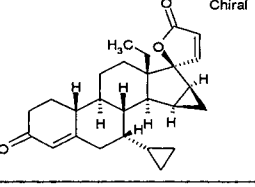
trados previamente y sometidos a un tratamiento previo de tres días con estradiol. Los implantes de diferente longitud (5-20 mm) y diámetro limitado (1.1 a 2 mm) permanecieron entre 4 y 14 días en el útero de las ratas para analizar el efecto gestagénico local y sistémico de la sustancia activa liberada según diferentes parámetros en diferentes tejidos. Se determinaron 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®.

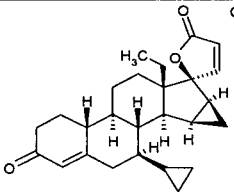
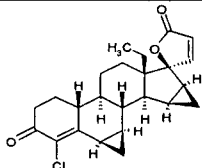
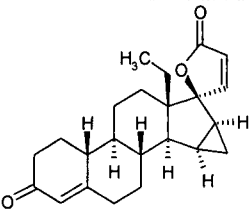
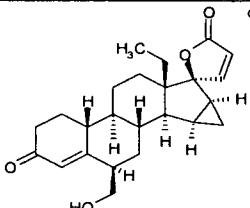
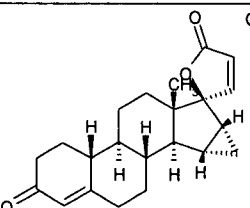
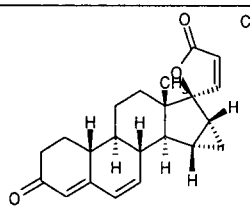
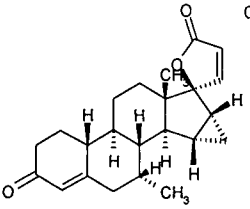
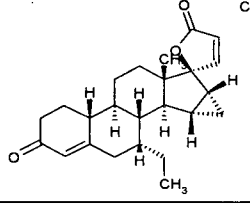
Tabla 1: Valores de fijación en el receptor

		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	

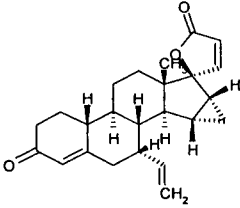
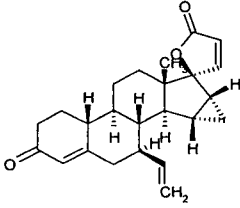
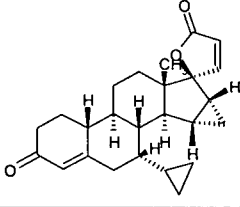
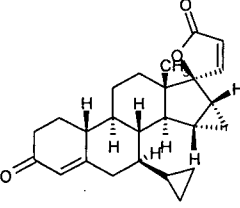
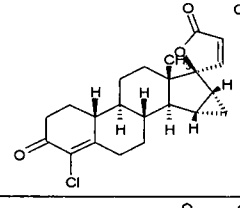
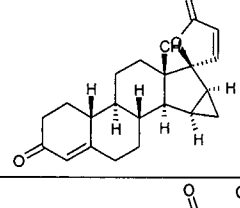
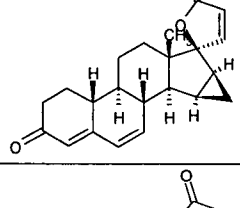
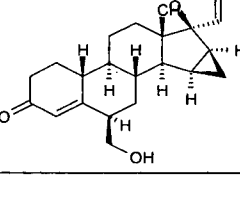
174

A		43,3	2,7	0,5	630	37	5,40
1		41	0,76	1,6	280	30,6	0,48
2		630	24,37	4,4	450	49,6	5,54
3		72	2,72	1,5	1300	62,9	1,81
4A		48	2,66	0,6	60	2,6	4,43
5A		300	12,00	1,0	110	4,1	12,00
6A		120	4,85	1,5	45	1,7	3,23
7A		380	14,22	4,7	170	5,2	3,03

175

7B	 Chiral						
8	 Chiral	740	31,12	29,0	4300	240,0	1,07
9	 Chiral	78,5	1,65	1,1	0	5,6	1,50
10	 Chiral	167	4000,00	2,7	1000	1000,0	Inac tivo
12	 Chiral	49	1,50	2,9	200	16,5	0,52
13	 Chiral	190	7,89	1,6	5100	163,2	4,93
14A	 Chiral	49	2,04	1,3	74	2,3	1,57
15A	 Chiral	200	8,36	0,8	60	2,2	10,4 5

176

16A		85	3,76	2,0	39	2,6	1,88
16B							
17A		280	12,24	2,6	77	5,2	
17B							
18		400	17,24	35,0	140	7,3	
19		25	1,70	187,0	52	6,4	
20							
21		4800	159,27		1000	1000,0	

17A

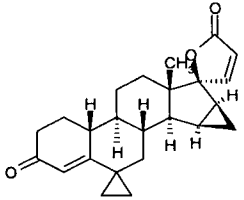
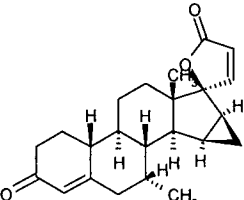
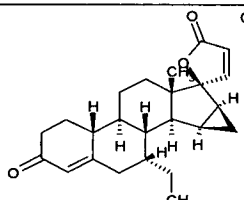
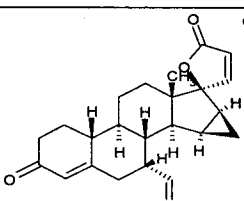
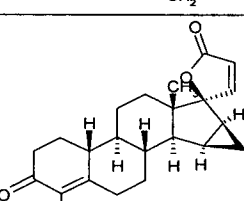
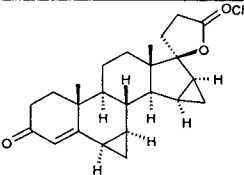
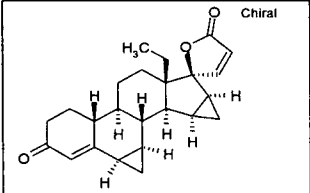
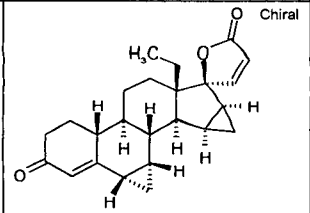
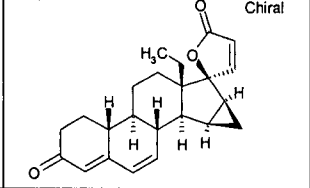
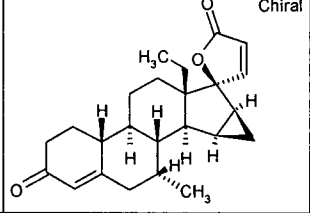
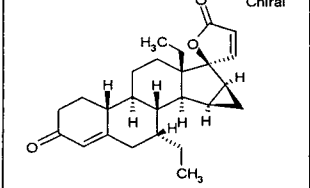
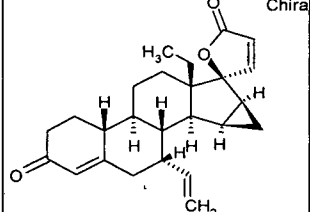
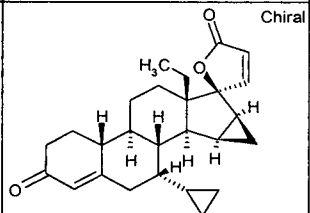
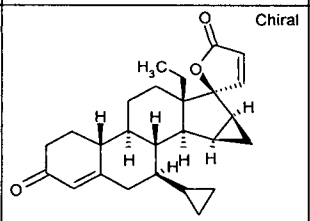
22		30	1,04	0,8		2,0	1,30
23A		120	3,79	1,9	81	4,2	1,99
24A		1300	41,55	1,9	160	8,1	21,8 7
25A		150	6,14	9,4	37	1,4	0,65
27		2900	101,93	47,0	810	36,4	2,17

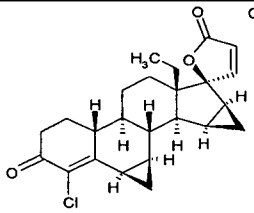
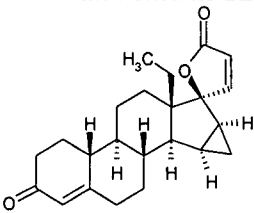
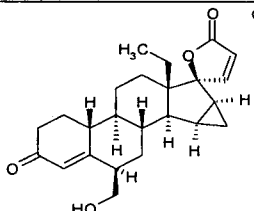
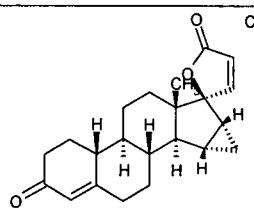
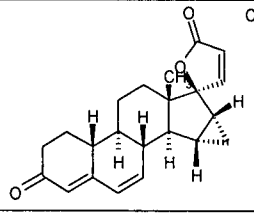
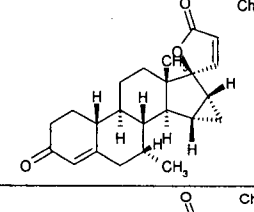
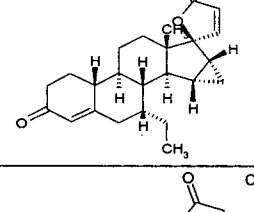
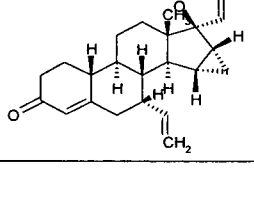
Tabla 2: Valores para la transactivación *in vitro*

Estructura	Transactivación <i>in vitro</i>							
	Receptor de progesterona		Receptor de mineralcorticoide		Receptor de andrógeno			
	Ago- nismo EC50 [nM]	Efecto ago- nismo [%]	Anta- gonis- mo IC50 [nM]	Efecto antago- nismo [%]	Ago- nis- mo EC50 [nM]	Efecto ago- nismo [%]	Anta- go- nismo IC50 [nM]	Efecto antago- nismo [%]
A		88	72,2	3,3	64,1	112, 5	24,26	27 54,58

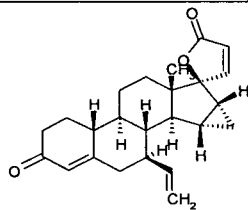
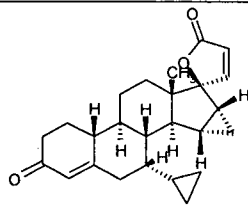
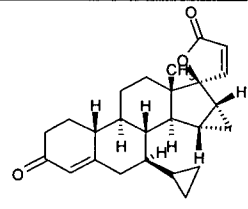
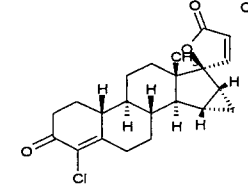
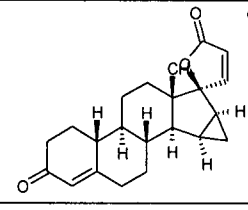
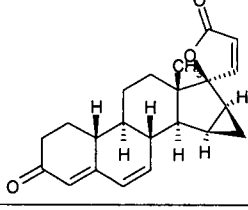
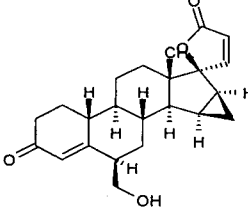
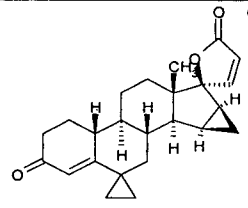
178

1		1,5	62,8	10	79,5	100	46,3	1000	5
2				230	111,9	130	32,6	1000	5
3		1,4	34,2	22	97,6	120	25,39	1000	5
4A		39,0	71,1	3	99,9	3	97,55	1000	5
5A		99,0	35,7			8,3	73	1000	5
6A		140,0	35,2	9	101,8	0,98	117,61	1000	5
7A		1000,0	5,0	77	101,9	33	62,57	1000	5
7B									

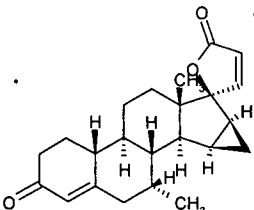
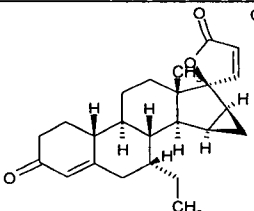
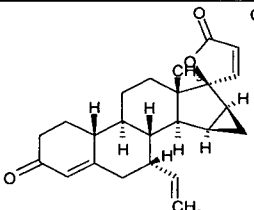
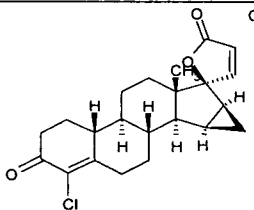
179

8	 Chiral	1000, 0	9,8	960	31,1	250	32,89	130	22,88
9	 Chiral	1,6	56,0	3	27,8	4,7	96,19	1000	5
10	 Chiral	inactivo		110	92,7	130	17,87	160	15,58
12	 Chiral	0,4	75,5	100	71,4	130	14,86	86	61,71
13	 Chiral	150,0	37,1	12	116,2	120	14,39	100	47,37
14A	 Chiral	16,0	86,3	3	83,0	13	41,82	1,5	20,98
15A	 Chiral	92,0	39,5	12	112,3	11	49,42	1000	5
16A	 Chiral	140,0	59,3	95	103,1	12	62,56	1000	5

180

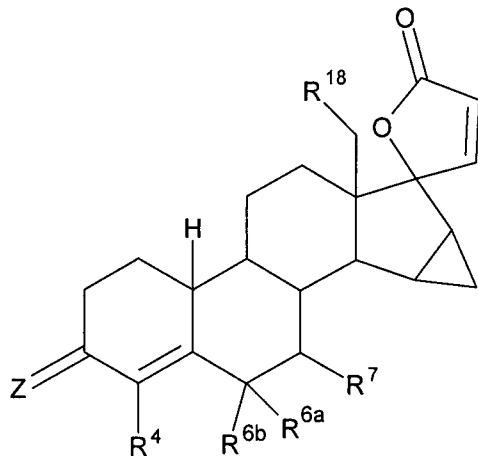
16B									
17A		970,0	71,8	89	114,8	23	40,77	11	33,72
17B									
18		810,0	25,7	830	37,3	12	71,47	1000	5
19				62	92,8	5,3	87,5	1000	5
20									
21		780,0	21,0	160	68,0	1000	5	500	15,68
22		1,1	126,3	49	91,2	1,7	98,61	1000	5

81

23A	 Chiral	21,0	140,4	290	105,3	19	63,59	1000	5
24A	 Chiral	140,0	42,7	160	81,1	52	36,79	11	22,48
25A	 Chiral	560,0	46,5	910	84,1	1,83	73,32	1000	5
27	 Chiral	330,0	49,6	1000	5,0	69,5	66,94	1000	5

REIVINDICACIONES

1. Derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico que responde a la fórmula química general I:



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} , 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} -alqueno y C_2 - C_{10} -alquino, y R^{18} es hidrógeno o C_1 - C_3 -alquilo, y también sus solvatos, hidratos, estereoisómeros y sales.

2. Derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-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 de esteroide de ácido 15,16-metilen-ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque Z representa oxígeno.

4. Derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque R^4 es hidrógeno o cloro.

5. Derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-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 de esteroide de ácido 15,16-metilen-ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, CARAC-

TERIZADO porque R^7 se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, metilo, etilo y vinilo.

7. Derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-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 de esteroide de ácido 15,16-metilen-ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con 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 de esteroide de ácido 15,16-metilen-ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque R^{18} es hidrógeno o metilo.

10. Derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-ácido 17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, seleccionado del siguiente grupo:

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 α -metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 α -etil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -etil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 7 α -etil-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 7 β -etil-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 α -vinil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -vinil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-7 α -vinil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-7 β -vinil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 α -ciclopropil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -ciclopropil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 7 α -ciclopropil-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -ciclopropil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6-metilen-15 α ,16 α -me-

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

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6-metilen-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6 α -hidroximetilen-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6 β -hidroximetilen-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6 α -hidroximetilen-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6 β -hidroximetilen-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 6,6-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 6,6-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6 α ,7 α ;15 α ,16 α -bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6 β ,7 β ;15 α ,16 α -bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6 α ,7 α ;15 β ,16 β -bisme-

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

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bisme-

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

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-

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

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-

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

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

15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-

carboxílico

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

15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-

carboxílico

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

7 α -metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-

carboxílico

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

7 β -metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-

carboxílico

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

7 α -metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-

carboxílico

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

7 β -metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-

carboxílico

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

7 α -etil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-

carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 β -etil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α -etil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 β -etil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α -vinil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 β -vinil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α -vinil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 β -vinil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α -ciclopropil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 β -ciclopropil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-

dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-
7 α -ciclopropil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-
dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-
7 β -ciclopropil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-
dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-
6-metilen-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-
21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-
6-metilen-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-
21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-
6 α -hidroximetilen-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-
4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-
6 β -hidroximetilen-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-
4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-
6 α -hidroximetilen-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-
4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-
6 β -hidroximetilen-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-
4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-
etandiil)-17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-

190

4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-

4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 α ,7 α ;15 α ,16 α -bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 β ,7 β ;15 α ,16 α -bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 α ,7 α ;15 β ,16 β -bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 α -metil-18-metil-

(A)

15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -metil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 α -metil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -metil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 α -etil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -etil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 α -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 α -vinil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -vinil-18-metil-

15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 α -vinil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -vinil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 α -ciclopropil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -ciclopropil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 7 β -hidroxi-7 α -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-7 β -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6-metilen-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6-metilen-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6 α -hidroximetilen-18-

metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-
21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6 β -hidroximetilen-18-
metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-
21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6 α -hidroximetilen-18-
metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-
21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6 β -hidroximetilen-18-
metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-
21-carboxílico

γ -lactona de ácido 6,6-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-18-
metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-
21-carboxílico

γ -lactona de ácido 6,6-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-18-
metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-
21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6 α ,7 α ;15 α ,16 α -
bismetilen-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-
21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6 β ,7 β ,15 α ,16 α -
bismetilen-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-
21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6 α ,7 α ;15 β ,16 β -bismeti-
len-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carbo-
xílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -

bismetilen-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 17 β -hidroxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α -metil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 β -metil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α -metil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 β -metil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α -etil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-
7 β -etil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-
dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-
7 α -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-
dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-
7 β -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-
dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-
7 α -vinil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-
4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-
7 β -vinil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-
4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-
7 α -vinil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-
4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-
7 β -vinil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-
4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-
7 α -ciclopropil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-
4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-
7 β -ciclopropil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-
4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 β -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6-metilen-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6-metilen-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 α -hidroximetilen-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 β -hidroximetilen-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 α -hidroximetilen-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 β -hidroximetilen-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

19

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 α ,7 α ;15 α ,16 α -bismetilen-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 β ,7 β ;15 α ,16 α -bismetilen-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 α ,7 α ;15 β ,16 β -bismetilen-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilen-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,6,20(Z)-trien-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilen-4-cloro-17 β -hidroxi-18-metil-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 4-cloro-17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona de ácido 4-cloro-17 β -hidroxi-15 β ,16 β -metilen-

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

11. Derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, para la contracepción oral y para el tratamiento de trastornos pre, peri y posmenopáusicos.

12. Uso de del derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11 en la preparación de un medicamento para la contracepción oral y para el tratamiento de trastornos pre, peri y posmenopáusicos.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 12, CARACTERIZADO porque el medicamento presenta efecto gestagénico, antimineralcorticoide y neutro a ligeramente androgénico.

14. Medicamento que contiene al menos un derivado de γ -lactona de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, así como al menos una excipiente apropiado, aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

15. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 14 que contiene, además, al menos un estrógeno.

16. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 15, CARACTERIZADO porque el estrógeno natural es etinilestradiol.

17. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 15, CARACTERIZADO porque el estrógeno es estradiolvalerato.

18. Medicamento de acuerdo con la reivindicación

15, CARACTERIZADO porque el estrógeno es un estrógeno natural.

19. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 18, CARACTERIZADO porque el estrógeno natural es estradiol.

20. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 18, CARACTERIZADO porque el estrógeno natural es estrógeno conjugado.

21. Uso del derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de una de las reivindicaciones 1 - 9 en la preparación de un medicamento para aplicación intrauterina.

22. Uso de acuerdo con la reivindicación 21 en la fabricación de un dispositivo intrauterino (DIU).

23. Medicamento que contiene por lo menos una γ -lactona del esteroide del ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico de una de las reivindicaciones 1 - 9, así como al menos un excipiente apropiado, aceptable desde el punto de vista farmacéutico, CARACTERIZADO porque está destinado a la aplicación intrauterina.

24. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 23, CARACTERIZADO porque es un dispositivo intrauterino.

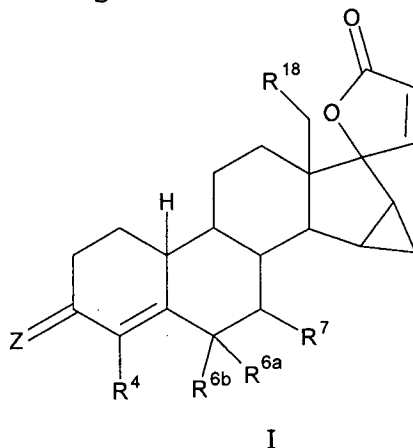
20

Título:

Derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico, su uso y medicamentos que contienen tal derivado

Resumen:

La invención se refiere a un derivado de γ -lactona de esteroide de ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-21-carboxílico que tiene la fórmula química general I, donde R^4 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 y Z tienen el significado indicado en la reivindicación 1, y también sus solvatos, hidratos, estereoisómeros y sales. La invención se refiere también al uso de estos derivados en 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, adicionalmente un efecto antimineralcorticoide y una acción neutra a ligeramente androgénica.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/011162

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07J53/00 A61K31/58 A61P5/34 A61P5/42 A61P5/28		
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) C07J A61K A61P		
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, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE		
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) page 3, last paragraph; examples 1-9 page 4, paragraph 1	1-24
Y	NICKISCH K ET AL: "Aldosterone antagonists. 4. Synthesis and activities of steroidal 6,6-ethylene-15,16-methylene 17-spirolactones" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 34, 1 January 1991 (1991-01-01), pages 2464-2468, XP002375413 ISSN: 0022-2623 page 2466; tables I,II; compounds 13,14 ----- -/--	1-24
☒ 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. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 20 Mai 2009		Date of mailing of the international search report 03/06/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Watchorn, Peter

202

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/011162

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 156 284 A (SCHERING AG [DE]) 2 October 1985 (1985-10-02) page 2, paragraphs 2,3; examples 10,12,16 -----	1-24

203

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2008/011162

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006072467 A	13-07-2006	AR 052657 A1	28-03-2007
		AU 2005324055 A1	13-07-2006
		BR PI0518533 A2	25-11-2008
		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
		PA 8658401 A1	03-08-2006
		US 2009029953 A1	29-01-2009
		UY 29320 A1	31-07-2006
EP 0156284 A	02-10-1985	DE 3410880 A1	03-10-1985
		JP 1850922 C	21-06-1994
		JP 5064639 B	16-09-1993
		JP 60209600 A	22-10-1985
		US 4891365 A	02-01-1990

204

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/011162

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES INV. C07J53/00 A61K31/58 A61P5/34 A61P5/42 A61P5/28		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07J A61K A61P		
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, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE		
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) Seite 3, letzter Absatz; Beispiele 1-9 Seite 4, Absatz 1 -----	1-24
Y	NICKISCH K ET AL: "Aldosterone antagonists. 4. Synthesis and activities of steroidal 6,6-ethylene-15,16-methylene 17-spirolactones" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 34, 1. Januar 1991 (1991-01-01), Seiten 2464-2468, XP002375413 ISSN: 0022-2623 Seite 2466; Tabellen I,II; Verbindungen 13,14 ----- -/--	1-24
☒ 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 erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer 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 20. Mai 2009		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 03/06/2009
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 Watchorn, Peter

205

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/011162

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 156 284 A (SCHERING AG [DE]) 2. Oktober 1985 (1985-10-02) Seite 2, Absätze 2,3; Beispiele 10,12,16 -----	1-24

206

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Akkennzeichen
PCT/EP2008/011162

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
		BR PI0518533 A2	25-11-2008
		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
		PA 8658401 A1	03-08-2006
		US 2009029953 A1	29-01-2009
		UY 29320 A1	31-07-2006
EP 0156284 A	02-10-1985	DE 3410880 A1	03-10-1985
		JP 1850922 C	21-06-1994
		JP 5064639 B	16-09-1993
		JP 60209600 A	22-10-1985
		US 4891365 A	02-01-1990



No. 10-078683- -00000-0000

Fecha: 2010-06-29 18:02:41 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/II Eje: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 206

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	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.

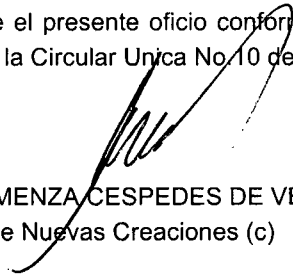
REFERENCIA	Radicación No.	10 078683
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/011162
	Fecha inicio fase nacional	29/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10553

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)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha **20 AGO. 2020**
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

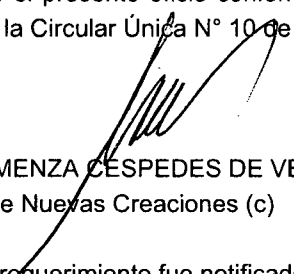
Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT.

REFERENCIA	Radicación No.	10 078683
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/011162
	Fecha inicio fase nacional	29/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	10554

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 AGO. 2010**
adpa11