



CSA125667



PCT

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-78685

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: DERIVADOS DE 19-NOR-ESTEROIDE QUE TIENE UN GRUPO 15 α ,
16 α -METILENO Y UN ANILLO DE 17,17-ESPIROLACTONA SATURADO, SU
USO Y MEDICAMENTOS QUE LOS COMPRENDEN

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 29 de junio de 2010

24-07-2010

12

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOUF

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-078685-00000-0000

Fecha: 2010-06-29 18:04:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 130

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000096

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/EP2008/011165

Fecha Diciembre 23, 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/083272

Fecha Julio 9, 2009

6

Título (54) DERIVADOS DE 19-NOR-ESTEROIDE QUE TIENE UN GRUPO 15 α ,
16 α -METILENO Y UN ANILLO DE 17, 17 -E ESPIROLACTONA SATURADO SU USO Y
MEDICAMENTOS QUE LOS COMPRENDEN

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

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Diciembre 29, 2007

(31) Número de Solicitud

10 2007 063 495.3

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.

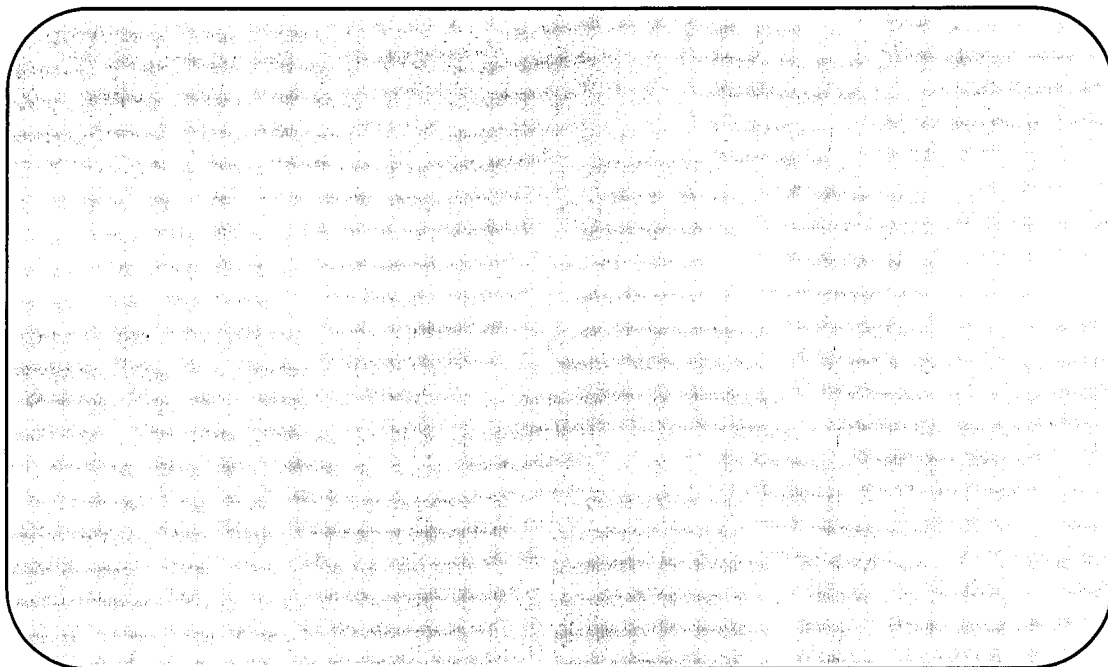
☐

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 RAISBECKFIRMA: [Signature]C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2008/011165

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

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

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

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

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

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

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2008/011165

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

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

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

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

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 52,835
FECHA : JUNIO 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-078685- -00000-0000

Fecha: 2010-06-29 18:04:03 Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 130

***** CONSIGNACION *****

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

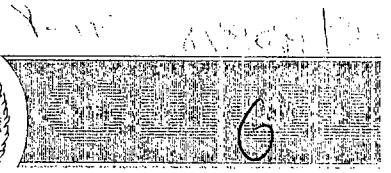
***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



N 007422051

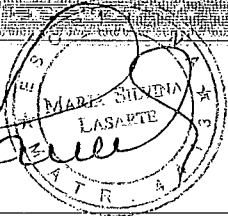
1 **FOLIO 85.- PRIMERA COPIA.- ESCRITURA NÚMERO: VEINTICUATRO.-**
2 **SUSTITUCIÓN PARCIAL DE PODER: MESSERER, Dagmar a favor de**
3 **OLARTE, Carlos Reinaldo y otro del Poder otorgado por BAYER SCHERING**
4 **PHARMA AG.-** En la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Capital de la República
5 Argentina, el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





N 007422051

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



N 007422052

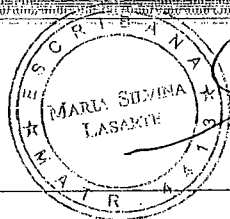
7

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 c [redacted] modelos y/o derechos de propiedad intelectual y/o nombres de dominio, a cuyo
7 efecto los faculta/n para llevar a cabo ante dichas autoridades todas las gestiones nece-
8 sarias al objeto indicado, presentar solicitudes, formular descripciones, oposiciones,
9 protestos, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, justificar explota-
10 ciones, solicitar testimonios, aceptar transferencias, recibir documentos y valores, per-
11 cibir y hacer cuanto fuere necesario ante las autoridades administrativas de cualquier
12 orden. Por otra parte, les confieren mandato para que en su nombre y representación
13 puedan iniciar y proseguir cualquier juicio que actualmente los que suscriben tengan o
14 en el futuro tuvieran ..., en Sudamérica, Centroamérica ..., con motivo de su nombre,
15 marcas de fábrica o de comercio, patentes de invención y modelos y/o de sus derechos
16 de propiedad intelectual que actualmente posean o adquieran en lo sucesivo, promover
17 juicios de cualquier jurisdicción, criminales, correccionales, civiles o comerciales,
18 contra los falsificadores, usurpadores o imitadores y contra los tenedores de artículos
19 que infrinjan su nombre, marcas o patentes de invención, seguir los juicios por oposi-
20 ción u otros en que fueran parte como actores o demandados, defender el nombre, las
21 marcas, patentes y modelos y/o de derechos de propiedad intelectual y/o nombres de
22 dominio, haciendo las protestas del caso o diciendo de nulidad. Al efecto, podrán pre-
23 sentarse con escritos, querellas, pedidos, y lo que fuere necesario ante cualquier auto-
24 ridad judicial, presentar testigos, documentos y demás justificativos, rendir pruebas de
25 cualquier especie, pedir nombramientos de peritos, pedir y absolver posiciones, asistir



N 007422052

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



N 007422053

8

1 do una intervención previa en el sentido de la norma me fue contestaba por la negati-
2 va.- Las firmas trazadas ante mi por el Dr. Walter Klose, que nació el 26 de diciembre
3 de 1952, y de la Dra. Chistiane Noeske-Jungblut de soltera Noeske, que nació el 26 de
4 junio de 1957 – Ambos de mi personal conocimiento – Ambos con domicilio comer-
5 cial en 13353 Berlín, Müllerstrasse 178 son auténticas, de lo que doy fe.- Al mismo
6 [redacted] po certifico en base a que tuve a la vista en el día de hoy las actas del Registro de
7 Comercio del Tribunal de Primera Instancia de Charlottenburg, N° de Registro HR B
8 283, que la Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft”, con sede en Ber-
9 lín, está inscripta con el número mencionado arriba en el Registro de Comercio y que
10 la arriba mencionada Dra. Noeske-Jungblut y el arriba mencionado Dr. Walter Klose
11 están facultados en su carácter de mandatarios a representar en forma conjunta a la
12 Sociedad “Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft” de Berlín. Berlín, 22 de enero
13 de 2007.- El escribano (firma ilegible) y liquidación de derechos. (Hay un sello en
14 [redacted] sea sobre precinto:) Dimitri Rempen, Escribano de Berlín.- 9101ª E-F.- APOSTI-
15 LLA – (Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961) - País: República Federal
16 de Alemania - Este instrumento público fue firmado por Dimitri Rempen, actuando en
17 su carácter de escribano de Berlín, estando provisto del sello del escribano.- Certifica-
18 do en Berlín, el 24 de enero de 2007, por el Presidente del Tribunal Regional de Ber-
19 lín, con el N° 9101 a E-F 536/07 - Sello (hay un sello:) el Presidente del Tribunal Re-
20 gional de Berlín – Firma el Funcionario autorizado (firmado y aclarado:) Holldorf –
21 Juez Principal del Tribunal Regional.- ES TRADUCCIÓN FIEL de las partes perti-
22 nentes en los idiomas alemán e inglés del documento que se acompaña, que he vertido
23 al idioma nacional, en Buenos Aires, a 6 de febrero de 2007.- Hay una firma ilegible.
24 Hay un sello que dice: “LAURA THIEBERGER – MATRÍCULA DE TRADUCTO-
25 RES ALEMÁN – FRANCÉS – Tomo II Folio 254 (Cap.) Tomo III – 98 – (La Plata) –



N 007422053

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



9

N 007422054

1 ciente (Artículo 1.002 del Código Civil): Se justifica la misma por conocimiento de
2 la Autorizante.-Yo, la Escribana Autorizante impongo y advierto a la compareciente, a
3 tenor de lo dispuesto en el artículo 77 inciso h) de la Ley Orgánica Notarial Número
4 404, respecto de los alcances y consecuencias de las cláusulas contenidas en la presen-
5 te escritura y del derecho de leer por sí este instrumento.- LEO esta escritura a la
6 compareciente, quien así la otorga y en prueba de conformidad la firma ante mí, doy
7 fe.- Dagmar MESSERER. Ante mí: MARIA SILVINA LASARTE. Escribana. Está
8 i 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

[Handwritten signature]



N 007422054

26

27

28

29

31

33

34

35

36

37

38

39

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50



L 007495419



10

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

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

y sello del escribano MARIA SILVINA LASARTE

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

el N° 070312117346/0

La presente legalización no juzga sobre

el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, Lunes 12 de Marzo de 2007

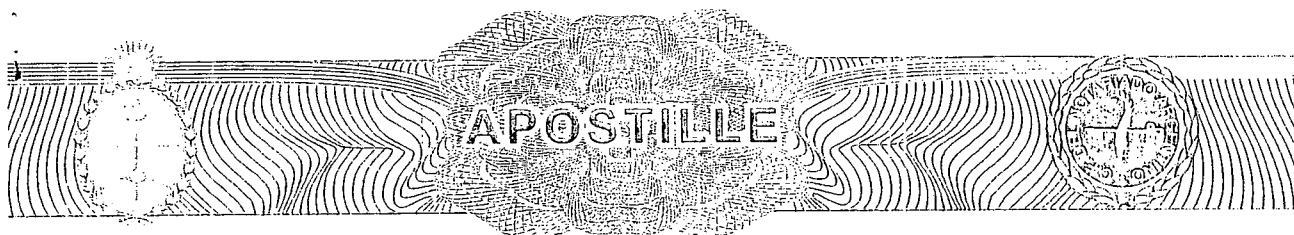


[Handwritten signature]

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

BAJOS
CIUDAD de
OS AIRES



10. Firma

EDDA ENRIQUETA SINELLI
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



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

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/083272 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07J 53/00 (2006.01) A61P 5/34 (2006.01)
A61K 31/585 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/011165

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 063 495.3
29. Dezember 2007 (29.12.2007) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLAR, Ulrich

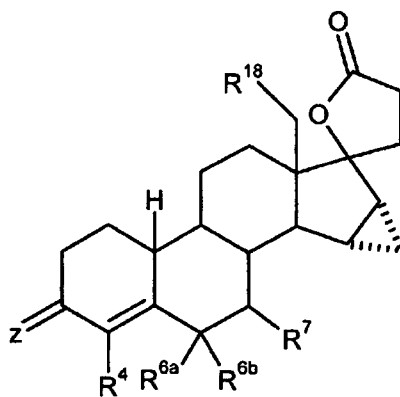
[DE/DE]; Isgrimsteig 8a, 13503 Berlin (DE). KUHNKE,
Joachim [DE/DE]; Schulstrasse 16, 14482 Potsdam
(DE). BOHLMANN, Rolf [DE/DE]; Kühler Weg 6a,
14055 Berlin (DE). HÜBNER, Jan [DE/DE]; Al-
ice-und-Hella-Hirsch-Ring 14, 10317 Berlin (DE). RING,
Sven [DE/DE]; Ziegenhainer Oberweg 3, 07749 Jena
(DE). FRENZEL,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

(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,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 19-NOR-STEROID DERIVATIVES WITH A 15 α ,16 α -METHYLENE GROUP AND A SATURATED 17,17-SPIRO-
LACTONE RING, USE THEREOF, AND MEDICAMENTS CONTAINING SAID DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: 19-NOR-STEROIDDERIVATE MIT EINER 15 α ,16 α -METHYLENGRUPPE UND EINEM GESÄTTIGTEN
17,17-SPIROLACTONRING, DEREN VERWENDUNG SOWIE DIESE DERIVATE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to 15 α ,16 α -methylene-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-one-21-carboxylic acid γ -lac-
tone derivatives having a gestagen effect. They are of general chemical formula (I) wherein Z is selected from the group comprising
an oxygen atom, two hydrogen atoms, NOR and NNHSO₂R wherein R is hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, aryl or C₇-C₂₀-aralkyl, R⁴ is hy-
drogen or halogen, and additionally either: R^{6a}, R^{6b} together form methylene or 1,2-ethanediyl or R^{6a} is hydrogen and R^{6b} is selected
from the group comprising hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl or C₂-C₁₀ alkynyl, and R⁷ is selected from the group comprising
hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₃-C₆ cycloalkyl, C₂-C₁₀ alkenyl or C₂-C₁₀ alkynyl, or: R^{6a} is hydrogen and R^{6b} and R⁷ together form a bond,
an oxygen or methylene, and R¹⁸ is hydrogen or C₁-C₃ alkyl. The invention also relates to the solvates, hydrates, stereoisomers and
salts of said derivatives.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



13

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.

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).

(84) **Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

(57) **Zusammenfassung:** Die 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate der vorliegenden Erfindung besitzen gestagene Wirksamkeit. Sie haben die allgemeine chemische Formel (I), in der Z ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend ein Sauerstoffatom, zwei Wasserstoffatome, NOR und NNHSO₂R, worin R Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl ist, R⁴ Wasserstoff oder Halogen ist, ferner entweder: R^{6a}, R^{6b} gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl bilden oder R^{6a} Wasserstoff ist und R^{6b} aus der Gruppe ausgewählt ist, umfassend Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, und R⁷ ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl oder C₂-C₁₀-Alkynyl, oder: R^{6a} Wasserstoff ist und R^{6b} und R⁷ gemeinsam eine Bindung, ein Sauerstoff oder Methylen bilden, R⁸ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl darstellt und umfassen außerdem deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere und Salze.

24

19-Nor-Steroidderivate mit einer 15 α ,16 α -Methylen-Gruppe und einem gesättigten 17,17-Spirolactonring, deren Verwendung sowie diese Derivate enthaltende Arzneimittel

5

Beschreibung

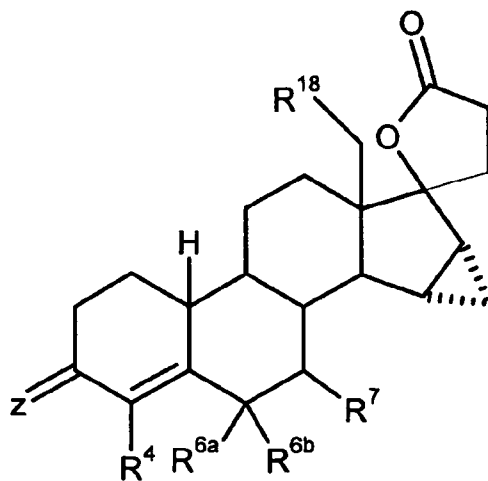
Die Erfindung betrifft 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate mit gestagener Wirkung, deren Verwendung sowie die Derivate enthaltende Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von prä-, peri- und postmenopausalen sowie von prämenstruellen Beschwerden.

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).

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.

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

- 5 Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Verbindungen zur Verfügung zu stellen, die über eine starke Bindung, und zwar vorzugsweise über eine stärkere als das Drosiprenon, 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 vor-
- 10 liegenden Erfindung besteht auch darin, ein ausgewogenes Wirkungsprofil hinsichtlich der gestagenen Wirkung zur antimineralcorticoiden Wirkung dergestalt zu erreichen, dass das Verhältnis der gestagenen zur antimineralcorticoiden Wirkung geringer ist als bei Drosiprenon.
- 15 Diese Aufgabe wird durch die erfindungsgemäßen 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure 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 beschreibt die neuen 15,16-Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4,20(Z)-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate der allgemeinen Formel I,



I,

66

worin

- Z Sauerstoff, zwei Wasserstoffatome, eine Gruppe =NOR¹ oder =NNHSO₂R¹,
- 5 R¹ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,
- R⁴ Wasserstoff oder Halogen,
- R^{6a}, R^{6b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl oder gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl,
- R⁷ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl,
- 10 R^{6a}, R⁷ gemeinsam eine Bindung, ein Sauerstoff oder eine Methylengruppe,
- R¹⁸ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl,
- bedeuten.

- Die Reste R^{6a}, R^{6b} und R⁷ sowie der Dreiring können jeweils α- oder β-ständig sein.
- 15 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin

- Z Sauerstoff, eine Gruppe =NOR¹,
- R¹ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Aryl, C₇-C₁₂-Aralkyl,
- 20 R⁴ Wasserstoff oder Halogen,
- R^{6a}, R^{6b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl oder gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl,
- R⁷ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl,
- R^{6a}, R⁷ gemeinsam eine Bindung, oder eine Methylengruppe,
- 25 R¹⁸ Wasserstoff, C₁-C₂-Alkyl
- bedeuten.

- Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I worin
- 30 Z Sauerstoff, eine Gruppe =NOR¹,

A

- R¹ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl,
R⁴ Wasserstoff, Chlor oder Brom,
R^{6a}, R^{6b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₂-C₄-Alkenyl,
oder gemeinsam Methylen oder gemeinsam 1,2-Ethandiyl,
5 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, C₃-C₄-Cycloalkyl, C₂-C₄-Alkenyl,
R^{6a}, R⁷ gemeinsam eine Bindung, oder eine Methylengruppe,
R¹⁸ Wasserstoff, Methyl
bedeuten.

Die Nummerierung des C-Gerüsts der erfindungsgemäßen Derivate mit den allgemeinen
10 chemischen Formel I folgt in üblicher Weise der Nummerierung eines Steroidgerüsts,
beispielsweise beschrieben in Fresenius, a.a.O. Die Nummerierung der in den Ansprü-
chen angegebenen Reste entspricht in analoger Weise ihrer Bindungsposition am C-
Gerüst der Derivate, soweit dies R⁴, R⁶, R⁷ und R¹⁸ betrifft. So bindet beispielsweise der
Rest R⁴ an die C⁴-Position des erfindungsgemäßen Derivats.

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

20 Als Alkylgruppen R¹, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R^{21a}, R^{21b} und R²² sind gerad-
oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 1-10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie bei-
spielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl,
Neopentyl, Heptyl, Hexyl, Decyl.

25 Die Alkylgruppen R¹, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R^{21a}, R^{21b} und R²² können perflu-
oriert oder substituiert sein durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-
Alkoxygruppen, C₆-C₁₂-Arylgruppen (die durch 1-3 Halogenatome substituiert sein kön-
nen).

30 Als Alkenylgruppen R^{6a} und R^{6b} sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkengruppen mit 2-
10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Vinyl, Propenyl, Butenyl, Pente-

18

5

nyl,

Isobutenyl,

Isopentenyl.

Als Alkynylgruppen R^{6a} und R^{6b} sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit 2-10 Kohlenstoffatomen zu betrachten, wie beispielsweise Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Isobutinyl, Isopentinyl.

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

10

Als Cycloalkylgruppen R^7 kommen in Betracht Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl.

Die Cycloalkylgruppen R^7 können substituiert sein 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.

15

Als Arylreste R^1 , R^{6a} , R^{6b} und R^7 kommen substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen wie z.B. Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach substituiert sein 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, in Frage.

20

Die Alkylgruppen in R^1 und R^7 können im Ring bis 14 C-Atome, bevorzugt 6 bis 10 und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4 Atome enthalten. Als Alkylreste kommen beispielsweise in Betracht Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl. Die Ringe können einfach oder mehrfach substituiert sein 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.

25

30

Halogen bedeutet Fluor, Chlor oder Brom.

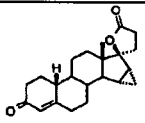
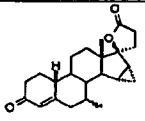
101

Die erfindungsgemäßen Derivate mit der allgemeinen chemischen Formel I umfassen alle Stereoisomeren sowie Gemische derselben.

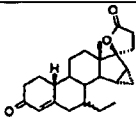
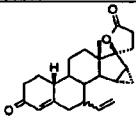
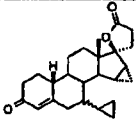
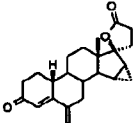
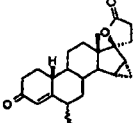
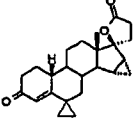
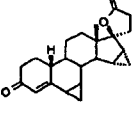
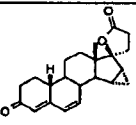
Die erfindungsgemäßen Derivate können auch in Form von Solvaten, insbesondere von Hydraten vorliegen, wobei die erfindungsgemäßen Verbindungen demgemäß polare Lösungsmittel, insbesondere von Wasser, als Strukturelement des Kristallgitters der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten. Das polare Lösungsmittel, 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.

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 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.

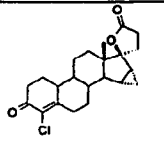
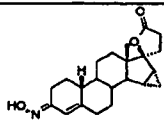
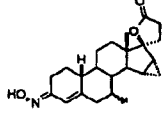
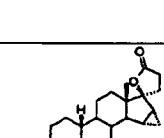
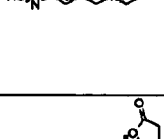
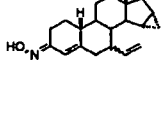
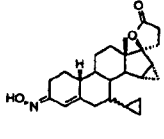
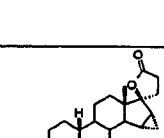
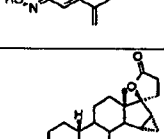
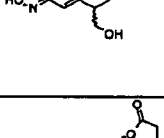
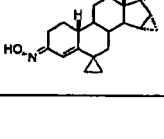
Die nachstehend genannten Verbindungen sind erfindungsgemäß bevorzugt:

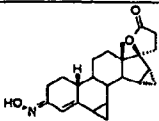
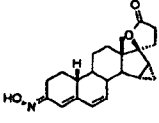
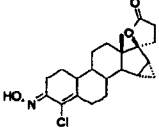
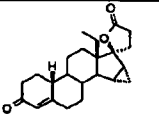
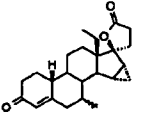
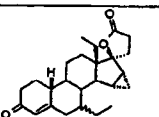
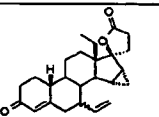
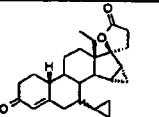
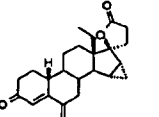
	17β-Hydroxy-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-7α-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-7β-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-

20

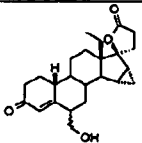
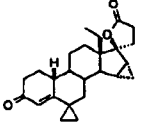
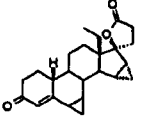
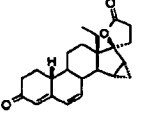
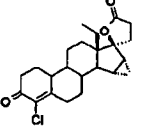
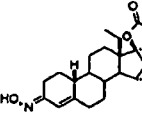
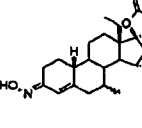
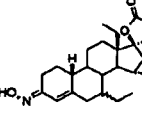
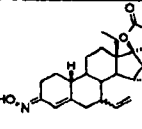
	21-carbonsäure γ -Lacton
	17β-Hydroxy-7α-ethyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton 17β-Hydroxy-7β-ethyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
	17β-Hydroxy-7α-vinyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton 17β-Hydroxy-7β-vinyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
	17β-Hydroxy-7α-cyclopropyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton 17β-Hydroxy-7β-cyclopropyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
	17β-Hydroxy-6-methylen-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
	17β-Hydroxy-6α-hydroxymethyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton 17β-Hydroxy-6β-hydroxymethyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
	6,6-(1,2-Ethandiyl)-17β-hydroxy-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
	17β-Hydroxy-6α,7α,15α,16α-bismethylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton 17β-Hydroxy-6β,7β,15α,16α-bismethylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
	17β-Hydroxy-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,6-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

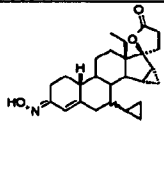
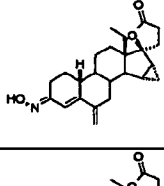
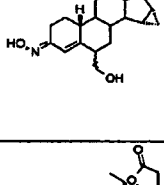
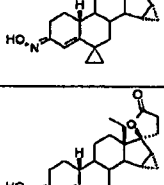
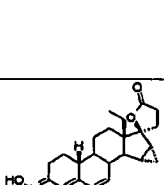
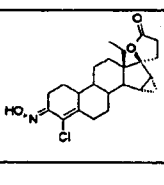
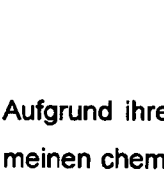
21

	4-Chlor-17β-hydroxy-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-ethyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-ethyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-vinyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-vinyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-cyclopropyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-cyclopropyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6-methylen-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6α-hydroxymethyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6β-hydroxymethyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-Ethandiyl)-17β-hydroxy-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton

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

23

	17β-Hydroxy-6α-hydroxymethyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-6β-hydroxymethyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	6,6-(1,2-Ethandiyl)-17β-hydroxy-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-6α,7α,15α,16α-bismethylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton 17β-Hydroxy-6β,7β,15α,16α-bismethylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	17β-Hydroxy-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,6-dien-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	4-Chlor-17β-hydroxy-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-methyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-methyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-ethyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-ethyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-vinyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-vinyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton

	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7α-cyclopropyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-7β-cyclopropyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6-methylen-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6α-hydroxymethyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6β-hydroxymethyl-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-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-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6α,7α,15α,16α-bismethylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-6β,7β,15α,16α-bismethylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17β-hydroxy-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4,6-dien-21-carbonsäure γ-Lacton
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-4-Chlor-17β-hydroxy-18-methyl-15α,16α-methylen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carbonsäure γ-Lacton

5 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.

Die erfindungsgemäßen Derivate eignen sich daher insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen Kontrazeption und zur Behandlung von prä-, peri- und postmeno-

25

pausalen Beschwerden, einschließlich der Verwendung in Präparaten für die Hormon-Substitutionstherapie (HRT).

Wegen ihres günstigen Wirkungsprofils sind die erfindungsgemäßen Derivate außerdem
5 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, bevorzugt auch antimineralcorticoider und neutraler bis leicht androgener Wirkung.
10

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.
15

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, Milchezucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. Die Arzneimittel können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer. Für die parenterale Applikation sind insbesondere ölige Lösungen, wie zum Beispiel Lösungen in Sesamöl, Rizinusöl und Baumwollsaamenöl, geeignet. Zur Erhöhung der Löslichkeit können Lösungsvermittler, wie zum Beispiel Benzylbenzoat oder Benzylalkohol, zugesetzt werden. Es ist auch möglich, die
20 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.
25
30

Als Applikationswege kommen weiterhin beispielsweise eine intravaginale oder intrauterine Gabe in Frage. Diese kann durch physiologisch verträgliche Lösungen, wie z.B. einer
35

26

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.

- 5 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.

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

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

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 ei-

- 15 nen längeren Zeitraum frei (z.B. 3 Monate bis 3 Jahre) und werden subkutan implantiert.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Derivate in Kontrazeptionspräparaten soll 0,01 bis 10 mg pro Tag betragen. Die Tagesdosis bei der Behandlung prämenstrueller Beschwerden liegt bei etwa 0,1 bis 20 mg. Die erfindungsgemäßen gestagenen Derivate werden in

- 20 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.

Bei Verwendung einer Depotformulierung wird die entsprechende, zu den vorstehend

- 25 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.

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

27

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 andere 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 Konkurrenzfaktor (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.

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:

28

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

- 5 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:

10

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 µg/ml Puromycin verwendet.

15

- 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) zugegeben worden war, wurden die Platten mit den 96 Vertiefungen dann in ein Mikroplatten-Luminometer (Pherastar, BMG labtech) eingeführt, und die Lumineszenz wurde gemessen. Die IC_{50} -Werte wurden unter Verwendung einer Software zur Berechnung von Dosis-Wirkungsbeziehungen ausgewertet. In Tabelle 1 sind Versuchsergebnisse und zum Vergleich entsprechende Ergebnisse von Drospirenon als Bezugssubstanz A wiedergegeben.
- 20
- 25
- 30

29

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 Isomergemische können nach üblichen Methoden, wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung, in die einzelnen Verbindungen aufgetrennt werden. Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindungen 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.

10

Die Darstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I ausgehend von Verbindungen der allgemeinen Formel 1 (Schema 2) erfolgt nach den in Schema 1 angegebenen Verfahren, worin R⁴, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R¹⁸ und Z die vorgenannten Bedeutungen haben und

- 15 R⁶, R⁷ in 5 und 6 gemeinsam ein Sauerstoff oder eine Methylengruppe,
U ein Sauerstoffatom, zwei Alkoxygruppen OR¹⁹, eine C₂-C₁₀-Alkylen-□,□-
dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, wobei
R¹⁹ für einen C₁-C₂₀-Alkylrest steht,
R²⁰ einen C₁-C₂₀-Alkylrest,
20 X eine NR^{21a}R^{21b}-Gruppe, eine Alkoxygruppen OR²²
R^{21a}, R^{21b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl oder gemeinsam eine C₄-C₁₀-□,□-Alkylengruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann,
R²² einen C₁-C₂₀-Alkylrest,
bedeuten.

25

Die Verbindungen 2 und 3 in Schema 1 tragen jeweils eine Doppelbindung zwischen C5 und C6 oder C5 und C10 sowie eine weitere Doppelbindung zwischen C2 und C3 oder C3 und C4.

- Die Verbindungen 7 bis 9 in Schema 1 tragen jeweils eine Doppelbindung zwischen C4 und C5 oder C5 und C6 oder C5 und C10.
- 30

30

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

Die Einführung einer 6,7-Doppelbindung zu Verbindungen der allgemeinen Formeln 4, 13
5 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).

Die Dienoletherbromierung der Verbindungen 3, 12 oder 17 kann z. B. analog der Vorschrift aus Steroids 1, 233 (1963) erfolgen. Die Bromwasserstoffabspaltung zu Verbindungen der allgemeinen Formeln 4, 13 oder 18 gelingt durch Erhitzen der 6-Bromverbindung mit basischen Reagenzien, wie z. B. LiBr oder Li₂CO₃ in aprotischen Lösungsmitteln wie Dimethylformamid bei Temperaturen von 50–120°C oder aber indem
10 die 6-Bromverbindungen in einem Lösungsmittel wie Collidin oder Lutidin erhitzt werden.

Die Einführung eines Substituenten R⁴ kann zum Beispiel ausgehend von einer Verbindung der Formel 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 der allgemeinen Formel H-R⁴
15 erfolgen, wobei R⁴ ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom, sein kann. Verbindungen, in denen R⁴ 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 R⁴ die Bedeutung Fluor besitzt. Alternativ kann ausgehend von einer Verbindung der Formel 6, 11, 13, 14, 16 oder 18 durch Umsetzung mit Sulfurylchlorid oder Sulfurylbromid in Gegenwart einer geeigneten Base wie beispielsweise Pyridin, direkt Halogen mit R⁴ in der Bedeutung Chlor oder Brom eingeführt werden.
25

Verbindung 4 wird durch Methenylierung der 6,7-Doppelbindung nach bekannten Verfahren z.B. mit Dimethylsulfoxoniummethyld (siehe z. B. 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 (R⁶, R⁷ gemeinsam eine Methylengruppe) umgewandelt, wobei ein Gemisch der α - und
30 β -Isomeren erhalten wird, das z. B. 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-Ethandiyl) geht von 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 Alkalihydroxyden, Alkalialkoholaten in geeigneten Lösemitteln wie etwa Dimethylsulfoxyd darstellen.

Zur Einführung einer 6-Methylengruppe kann Verbindung 16 ($R^6 = \text{Hydroxymethylen}$) mit z.B. Salzsäure in Dioxan/Wasser dehydratisiert werden. Auch nach Überführung der Hydroxygruppe in eine Fluchtgruppe wie etwa ein Mesylat, Tosylat oder auch Benzoat lässt sich Verbindung 18 (R^{6a} , R^{6b} gemeinsam Methylen) erzeugen (siehe DE-A 34 02 3291, EP-A. 0 150 157, US-A 4,584,288; J. Med. Chem. 34, 2464 (1991)).

Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung von 6-Methylenverbindungen 18 besteht in der direkten Umsetzung der 4(5) ungesättigten 3-Ketone wie Verbindung 16 ($R^6 = \text{Wasserstoff}$) mit Acetalen des Formaldehyds in Gegenwart von Natriumacetat mit z. B. Phosphoroxchlorid oder Phosphorpentachlorid in geeigneten Lösungsmitteln wie Chloroform (siehe z. B. K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent und R. Wiechert, Synthesis 34 (1982)).

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

Hierzu kann man z. B. 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 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 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 aus den 6-Methylenverbindungen (18: R^{6a} , R^{6b} gemeinsam Methylen) durch Hydrierung unter geeigneten Bedingungen dargestellt werden. Die besten Ergebnisse (selektive Hydrierung der exo-Methylenfunktion) werden durch Transfer-Hydrierung erreicht (J. Chem.Soc. 3578 (1954)). Erhitzt man die 6-Methylenderivate 18 in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. Ethanol, in Gegenwart eines Hydriddonators, wie z. B. Cyclohexen, so kommt man in sehr guten Ausbeuten zu 6 α -Methylderivaten. 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 4-En-3-one wie etwa Verbindung 16 z. B. mit Ethylenglycol, Trimethylorthoformiat in Dichlormethan in Gegenwart katalytischer Mengen einer Säure, z. B. p-Toluolsulfonsäure, zu den entsprechenden 3-Ketalen umgesetzt. Während dieser Ketalisierung isomerisiert die Doppelbindung in die Position 5. Eine selektive Epoxidierung dieser 5-Doppelbindung gelingt z. B. durch Verwendung organischer Persäuren, z. B. m-Chlorperbenzoesäure, in geeigneten Lösungsmittel wie Dichlormethan. Alternativ hierzu kann die Epoxidierung auch mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von z. B. Hexachloraceton oder 3-Nitrotrifluoracetophenon erfolgen. Die gebildeten 5,6 α -Epoxide können dann unter Verwendung entsprechender Alkylmagnesiumhalogenide oder Alkylolithiumverbindungen axial geöffnet werden. Man gelangt so zu 5 α -Hydroxy-6 β -Alkylverbindungen; Die Spaltung der 3-Ketoschutzgruppe kann unter Erhalt der 5 α -Hydroxyfunktion durch Behandeln unter milden sauren Bedingungen (Essigsäure oder 4 n Salzsäure bei 0°C) erfolgen. Basische Eliminierung der 5 α -Hydroxyfunktion mit z. B. verd. wässriger Natronlauge ergibt die 3-Keto-4-en-Verbindungen mit einer β -ständigen 6-Alkylgruppe. Alternativ hierzu ergibt die Ketalspaltung unter drastischeren Bedingungen (wässrige Salzsäure oder eine andere starke Säure) die entsprechenden 6 α -Alkylverbindungen.

Die Einführung einer 7-Alkyl, 7-Alkenyl- oder 7-Alkynylgruppe zu Verbindungen der allgemeinen Formel 14 erfolgt durch 1,6-Addition einer entsprechenden Metallorganischen Verbindung an die Vorstufe der allgemeinen Formel 13 unter der Einwirkung von Kupfersalzen. Bevorzugt sind zweiwertige Metalle wie Magnesium und Zink, als Gegenion sind bevorzugt Chlor, Brom und Iod. Als Kupfersalze eignen sich ein- oder zweiwertige Kupferverbindungen wie beispielsweise Kupferchlorid, Kupferbromid oder Kupferacetat. Die Re-

aktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dichlormethan.

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 zwischen -20 und +40°C in ihre entsprechenden E/Z-konfigurierten Oxime oder Sulfonylhydrazone überführt werden (allgemeine Formel I mit Z in der Bedeutung von =NOR¹, =NNHSO₂R¹). Geeignete tertiäre Basen sind beispielsweise Trimethylamin, Triäthylamin, 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 98/24801 für die Herstellung entsprechender 3-Oxyimino-Derivate des Drospirenon beschrieben.

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

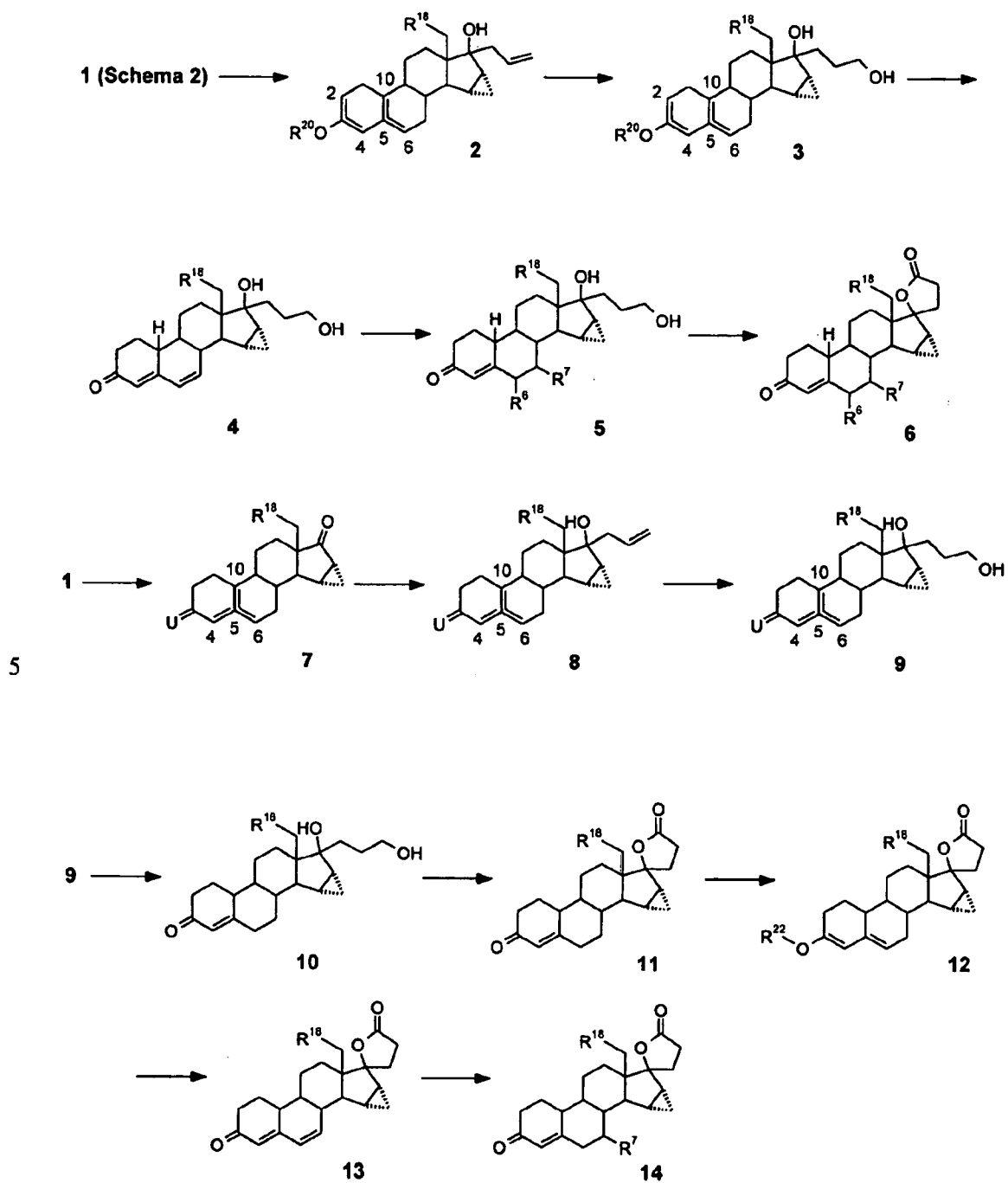
Die Spirolactonbildung zu Verbindungen der allgemeinen Formeln **6** oder **11** erfolgt ausgehend von den entsprechenden 17-Hydroxypropenylverbindungen **5** oder **10** durch Oxidation. Als Oxidationsverfahren seien beispielsweise genannt die Oxidation nach Jones, die Oxidation mit Kaliumpermanganat beispielsweise in einem wässrigen System aus tert.-Butanol und Natriumdihydrogenphosphat, die Oxidation mit Natriumchlorit in wässrigem tert.-Butanol gegebenenfalls in Gegenwart eines Chlorfängers wie z.B. 2-Methyl-2-buten oder durch Oxidation mit Braunstein.

Alternativ lässt sich das Spirolacton direkt aus den Ketonen der allgemeinen Formeln **1** oder **7** gegebenenfalls auch nach Spaltung der Enoether in **1** bzw. Ketale in **7** nach dem von Georges Sturtz et. al. in Tetrahedron Letters 47 (1976) beschriebenen Verfahren direkt einführen.

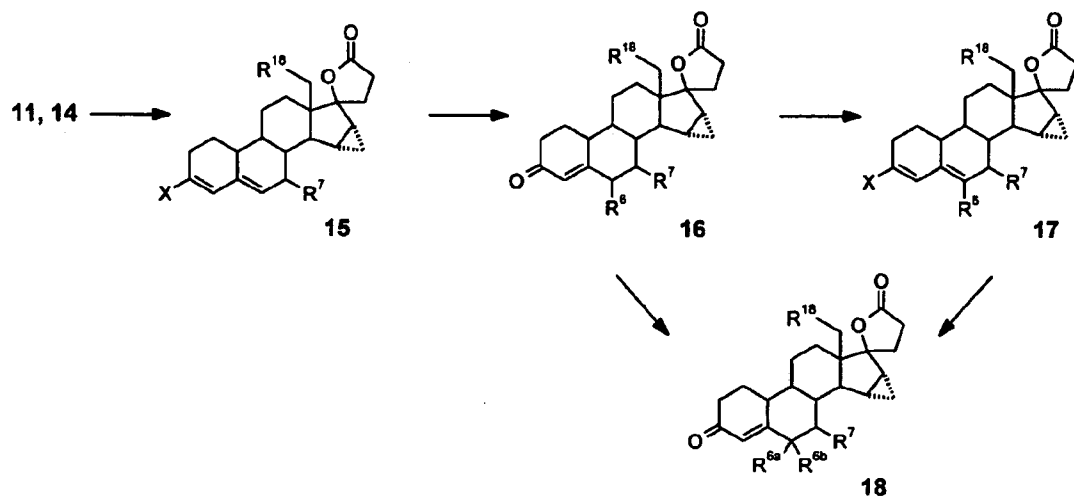
34

21

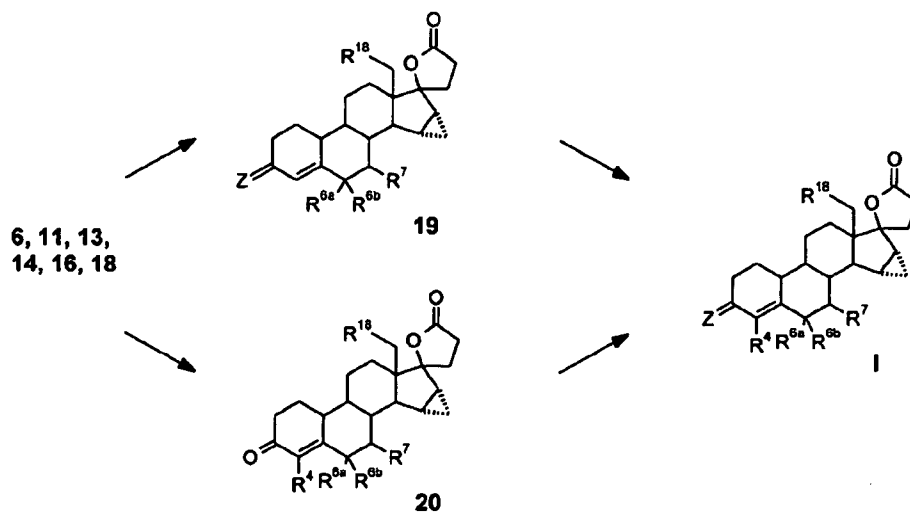
Schema 1



35



5



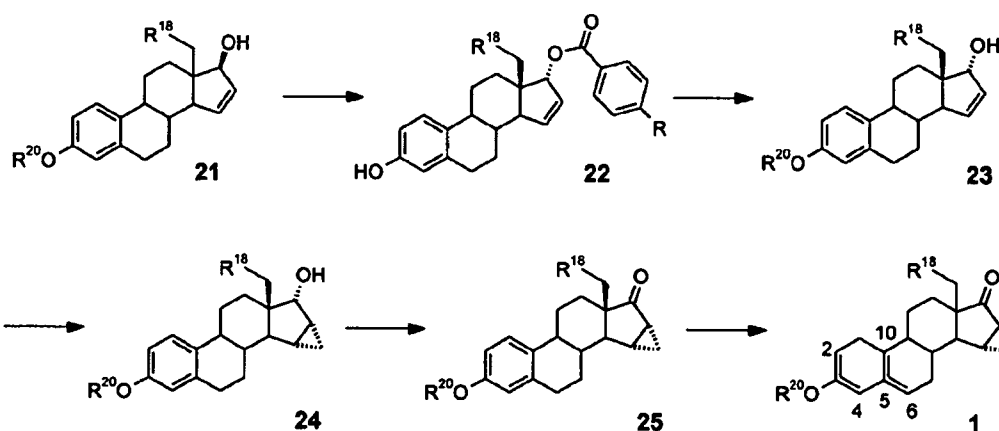
36

23

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

5

Schema 2



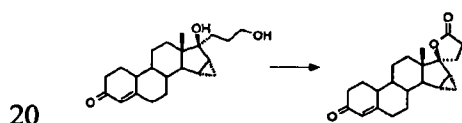
10

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

15

Beispiel 1: (17-Spirolactonisierung mit Braunstein)

17 β -Hydroxy-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton



20

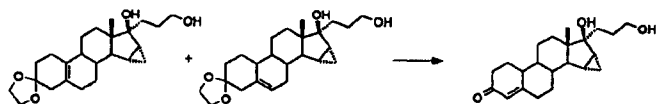
Die Lösung von 150 mg der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung in 7 ml Dichlormethan versetzt man mit 1,14 g Braunstein und rührt ca. 16 Stunden bei 23°C. Man filtert über Celite und isoliert nach Einengen und Chromatographie 125 mg der Titelverbindung.

3A

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,52 (1H), 0,57 (1H), 0,75 (1H), 1,03 (1H), 1,15 (1H), 1,22 (3H), 1,23-134 (3H), 1,43-1,65 (3H), 1,76-1,86 (2H), 1,97-2,56 (11H), 5,84 (1H) ppm.

Beispiel 1a: (3-Ketalspaltung)

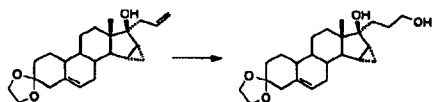
5 $17\alpha(\text{Z})$ -(3'-Hydroxyprop-1'-yl)- $15\alpha,16\alpha$ -methylen- 17β -hydroxyestra-4-en-3-on



Die Lösung von 880 mg der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindungen in 35 ml Aceton versetzt man mit 1,8 μl einer 4N Salzsäure und rührt 1 Stunde bei 23°C. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die
10 vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 580 mg der Titelverbindung.

Beispiel 1b: (Hydroborierung)

15 $17\alpha(\text{Z})$ -(3'-Hydroxyprop-1'-yl)- $15\alpha,16\alpha$ -methylen- 17β -hydroxyestra-5-en-3-on-3-ethylenketal und $17\alpha(\text{Z})$ -(3'-Hydroxyprop-1'-yl)- $15\alpha,16\alpha$ -methylen- 17β -hydroxyestra-5(10)-en-3-on-3-ethylenketal



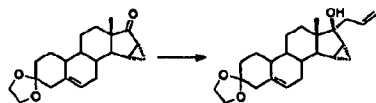
Die Lösung von 643 mg der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung in 7,5 ml Tetrahydrofuran versetzt man mit 10,5 ml einer 0,5 molaren Lösung von 9-Borabicyclononan in Tetrahydrofuran und rührt 4 Stunden bei 23°C. Man kühlt auf 4°C, versetzt mit 4,6 ml einer 5%-igen Natriumhydroxidlösung, 1,2 ml einer 30%-igen Wasserstoffperoxidlösung und rührt 15 Stunden bei 23°C nach. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser, gesättigter Natriumthiosulfatlösung, gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug
20 isoliert man 880 mg der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

Beispiel 1c: (17-Allyladdition)

17α -(2'-propen-1'-yl)- $15\alpha,16\alpha$ -methylen- 17β -hydroxyestra-5-en-3-on-3-ethylenketal und
30 17α -(2'-propen-1'-yl)- $15\alpha,16\alpha$ -methylen- 17β -hydroxyestra-5(10)-en-3-on-3-ethylenketal

38

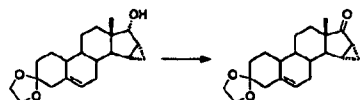
25



- Die Lösung von 600 mg der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 10 ml Dichlormethan versetzt man bei 4°C mit 4,38 ml einer 1 molaren Lösung von Allylmagnesiumbromid in Diethylether, rührt 1 Minute und gießt in gesättigte Ammoniumchloridlösung.
- 5 Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isoliert man 690 mg der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

10 Beispiel 1d: (Oxidation von 17-OH)

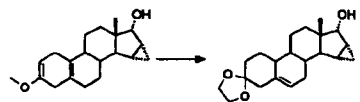
15α,16α-Methylen-estra-5-en-3,17-dion-3-ethylenketal und 15α,16α-methylen-estra-5(10)-en-3,17-dion-3-ethylenketal



- Die Lösung von 1,06 g der nach Beispiel 1e dargestellten Verbindungen in 32 ml Dichlormethan versetzt man einer Spatelspitze Molekularsieb 4Å, 700 mg N-Methylmorpholino-N-oxid, 90 mg Tetrabutylammoniumperruthenat und rührt bei 23°C ca. 16 Stunden. Man ent ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie. Isoliert werden 878 mg der Titelverbindungen.

20 Beispiel 1e: (3-Enolether zu Ethylenketal)

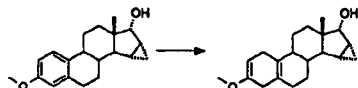
15α,16α-Methylen-17α-hydroxyestra-5-en-3-on-3-ethylenketal und 15α,16α-Methylen-17α-hydroxyestra-5(10)-en-3-on-3-ethylenketal



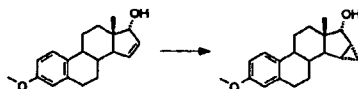
- Die Lösung von 500 mg der nach Beispiel 1f dargestellten Verbindung in 10 ml Tetrahydrofuran versetzt man mit 10 ml Ethylenglycol, 4,4 mg p-Toluolsulfonsäure Hydrat und rührt bei 23°C 2 Stunden. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden
- 25 359 mg der Titelverbindung.
- 30

39

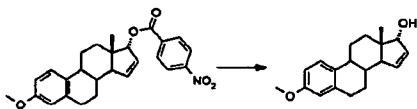
26

Beispiel 1f: (Birch) 3-Methoxy-15 α ,16 α -methylen-17 α -hydroxyestra-2,5(10)-dien

- 597 ml Ammoniak werden bei -75°C mit 9,91 g Lithium versetzt und innerhalb von 1 Stunde die Lösung von 24,6 g der nach Beispiel 1g dargestellten Verbindung in 1,2 l Tetrahydrofuran zugetropft. Man versetzt mit 720 ml Ethanol läßt nach 1 Stunde auf -50°C erwärmen und rührt weitere 2 Stunden. Anschließend versetzt man mit 600 ml Wasser, läßt auf 23°C erwärmen, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat.
- 10 Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isoliert man 27,1 g der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

Beispiel 1g: (Simmons Smith)**3-Methoxy-15 α ,16 α -methylen-17 α -hydroxyestra-1,3,5(10)-trien**

- 15 Eine Suspension aus 1,5 g Kupfer(II)acetat in 900 ml Diethylether versetzt man mit 86,6 g Zinkstaub und erhitzt 10 Minuten unter Rückfluß. Anschließend versetzt man mit 11,7 ml Diiodmethan und erhitzt weitere 30 Minuten unter Rückfluß. Man gibt die Lösung von 37,6 g der nach Beispiel 1h dargestellten Verbindung in 100 ml Tetrahydrofuran sowie über insgesamt 40 Stunden verteilt insgesamt weitere 35 ml Diiodmethan zu. Das erkaltete Gemisch filtriert man über Celite, wäscht das Filtrat mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Umkristallisation. Isoliert werden 24,6 g der Titelverbindung.

25 Beispiel 1h: (Benzoatverseifung)**3-Methoxy-17 α -hydroxyestra-1,3,5(10),15-tetraen**

- Die Lösung von 96,3 g der nach Beispiel 1i dargestellten Verbindung in 1,1 l Methanol versetzt man mit 75,5 g Kaliumcarbonat und rührt bei 50°C 2 Stunden. Man engt ein, versetzt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen
- 30

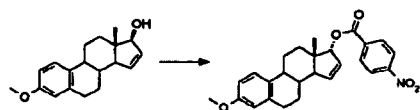
46

27

Extrakte mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Umkristallisation. Isoliert werden 46 g der Titelverbindung.

5 Beispiel 1i: (Mitsunobu)

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

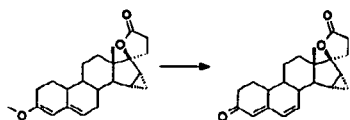


Die Lösung von 43,9 g 3-Methoxy-17 β -hydroxyestra-1,3,5(10),15-tetraen in 1,6 l Tetrahydrofuran versetzt man mit 121 g Triphenylphosphin, 27,1 g 4-Nitrobenzoesäure, 30,9 ml
10 Azodicarbonsäurediisopropylester und rührt bei 23°C 2 Stunden. Man versetzt mit gesättigter Natriumchloridlösung, extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand nimmt man in 1,2 l Aceton auf, versetzt unter Kühlung mit 80 ml einer 30%igen Wasserstoffperoxidlösung und gießt nach
15 20 Minuten unter Kühlung in 600 ml einer halbkonzentrierten Natriumthiosulfatlösung ein. Man extrahiert mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Umkristallisation. Isoliert werden
20 52,5 g der Titelverbindung.

20

Beispiel 2: (Dienonbildung aus Dienolether)

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



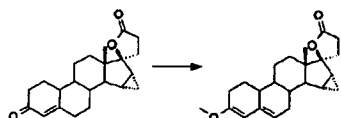
25 Die Lösung von 1,14 g der nach Beispiel 2a dargestellten Verbindung in 2,1 ml N-Methylpyrrolidon versetzt man bei -10°C mit 119 mg Natriumacetat, 1,2 ml Wasser und portionsweise mit insgesamt 460 g Dibromhydantoin. Nach 30 Minuten versetzt man mit 447 mg Lithiumbromid, 392 mg Lithiumcarbonat und erhitzt 2,5 Stunden bei einer Badtemperatur von 100°C. Man gießt auf ein Gemisch aus Eis und Natriumchloridlösung und
30 saugt das ausgefallene Produkt ab. Isoliert werden 910 mg der Titelverbindung als kristallines Rohprodukt das direkt weiter umgesetzt werden kann.

41

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,59$ (1H), $0,72$ (1H), $1,00$ (1H), $1,10$ (1H), $1,19$ - $1,59$ (5H), $1,24$ (3H), $1,79$ (1H), $1,87$ (1H), $1,99$ - $2,59$ (9H), $5,80$ (1H), $6,24$ (1H), $6,38$ (1H) ppm.

Beispiel 2a: (Dienoletherbildung)

- 5 17 β -Hydroxy-3-methoxy-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-3,5-dien-21-carbonsäure γ -Lacton

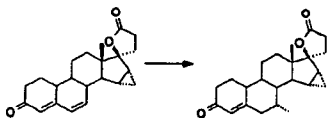


- Die Lösung von 2 g der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 29 ml 2,2-Dimethoxypropan versetzt man mit 221 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat und erhitzt 4 Stunden unter Rückfluß. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Kristallisation. Isoliert werden 1,15 g der Titelverbindung.

15

Beispiel 3: (1,6-Addition (Methyl))

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



20

- Zu der auf -30°C gekühlten Suspension von 7 mg Kupfer(I)-chlorid in 1,2 ml Tetrahydrofuran tropft man 250 μl einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran und rührt noch 10 Minuten. Man kühlt auf -25°C und tropft die Lösung zu 100 mg der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung in 5 ml Tetrahydrofuran zu. Nach 2 Minuten gießt man auf 1N Salzsäure, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 23 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch, das Anteile der Titelverbindung B enthält.

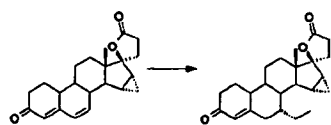
25

4/2

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: $\delta = 0,51$ (1H), $0,66$ (1H), $0,81$ (3H), $0,94$ - $1,10$ (2H), $1,22$ (3H), $1,18$ - $1,60$ (6H), $1,74$ - $1,91$ (3H), $2,00$ - $2,58$ (10H), $5,85$ (1H) ppm.

Beispiel 4:

- 5 17β -Hydroxy- 7α -ethyl- $15\alpha,16\alpha$ -methylen- 19 -nor- 17α -pregna- 4 -en- 3 -on- 21 -carbonsäure γ -Lacton (A) und 17β -Hydroxy- 7β -ethyl- $15\alpha,16\alpha$ -methylen- 19 -nor- 17α -pregna- 4 -en- 3 -on- 21 -carbonsäure γ -Lacton (B)

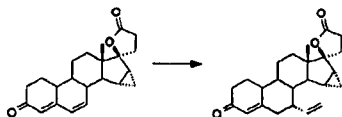


- 10 In Analogie zu Beispiel 3 setzt man 200 mg der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Ethylmagnesiumchlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 81 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch, das Anteile der Titelverbindung B enthält.

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: $\delta = 0,51$ (1H), $0,75$ (1H), $0,90$ (3H), $0,95$ - $1,10$ (3H), $1,18$ - $1,38$ (4H), $1,22$ (3H), $1,44$ (1H), $1,50$ (1H), $1,77$ - $1,96$ (4H), $2,01$ - $2,10$ (2H), $2,15$ (1H), $2,22$ - $2,54$ (6H), $2,60$ (1H), $5,86$ (1H) ppm.

Beispiel 5:

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

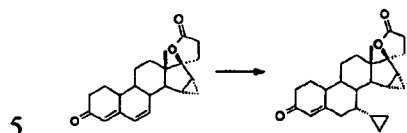


- 25 In Analogie zu Beispiel 3 setzt man 210 mg der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Vinylmagnesiumchlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 16 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch, das Anteile der Titelverbindung B enthält.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: $\delta = 0,45$ (1H), $0,63$ (1H), $0,97$ - $1,10$ (2H), $1,16$ - $1,36$ (4H), $1,23$ (3H), $1,40$ - $1,57$ (2H), $1,78$ - $2,17$ (5H), $2,22$ - $2,54$ (6H), $2,60$ (1H), $2,79$ (1H), $5,10$ (1H), $5,18$ (1H), $5,69$ (1H), $5,88$ (1H) ppm.

Beispiel 6:

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

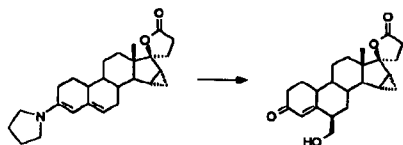


In Analogie zu Beispiel 3 setzt man 200 mg der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Cyclopropylmagnesiumbromid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 71 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch, das Anteile der Titelverbindung B enthält.

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: $\delta = -0,05$ (1H), 0,41-0,53 (4H), 0,56 (1H), 0,99 (1H), 1,12 (1H), 1,16-1,32 (5H), 1,23 (3H), 1,43-1,57 (2H), 1,81-1,93 (3H), 2,02-2,21 (3H), 2,24-2,34 (2H), 2,38-2,57 (5H), 5,90 (1H) ppm.

Beispiel 7: (6-Hydroxymethyl)

- 15 17 β -Hydroxy-6 β -hydroxymethyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton



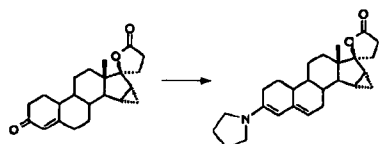
- 20 Die Lösung von 400 mg der nach Beispiel 7a dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 4 ml Toluol und 8 ml Ethanol versetzt man mit 400 μl einer 37%igen wässrigen Formaldehydlösung und rührt 3 Stunden bei 23°C. Man engt ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie. Isoliert werden 180 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 0,52$ (2H), 0,75 (1H), 1,03 (1H), 1,21 (3H), 1,17-1,86 (10H), 1,97-2,56 (9H), 2,68 (1H), 3,73 (2H), 5,93 (1H) ppm.

- 25 **Beispiel 7a: (Dienamin für 6-Alkylierung)**

17 β -Hydroxy-3-pyrrolidinyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-3,5-dien-21-carbonsäure γ -Lacton

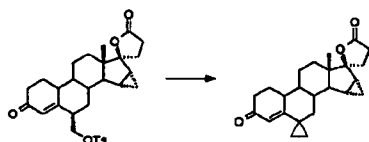
44



Die Lösung von 500 mg der nach Beispiel 1 dargestellten Verbindung in 5,3 ml Methanol versetzt man mit 280 μ l Pyrrolidin und erhitzt 2 Stunden unter Rückfluß. Man kühlt ab, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit wenig kaltem Methanol nach und erhält 406 mg der Titelverbindung, die man ohne zusätzliche Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 8: (6-Spirocyclopropanierung (Corey))

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



10

Man löst 100 mg Trimethylsulfoxoniumiodid in 1,0 ml Dimethylsulfoxid, versetzt mit 18,5 mg einer 60%igen Natriumhydrid-Dispersion und rührt 2 Stunden bei 23°C. Anschließend tropft man die Lösung von 58 mg der nach Beispiel 8a dargestellten Verbindung in 2,5 ml Dimethylsulfoxid zu und rührt weitere 3,5 Stunden bei 23°C. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 20 mg der Titelverbindung.

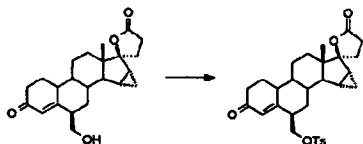
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,43 (1H), 0,50 (1H), 0,53-0,62 (2H), 0,74 (1H), 0,85 (1H), 1,00 (1H), 1,17-1,37 (5H), 1,24 (3H), 1,42-1,53 (2H), 1,66 (1H), 1,78-1,88 (3H), 2,02 (1H), 2,09-2,32 (4H), 2,37-2,54 (3H), 5,70 (1H) ppm.

Beispiel 8a: (6-Tosyloxymethyl)

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

25

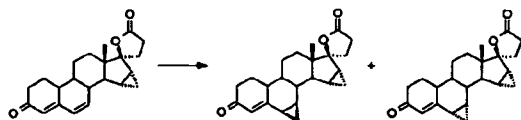
45



- Die Lösung von 150 mg der nach Beispiel 7 dargestellten Verbindung in 7,5 ml Dichlormethan versetzt man mit 665 µl Triethylamin, 190 mg p-Toluolsulfonsäurechlorid und rührt 37 Stunden bei 23°C. Man gießt in gesättigte Natriumcarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 131 mg der Titelverbindung.

10 Beispiel 9:

17β-Hydroxy-6β,7β-15α,16α-bismethylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (A) und 17β-Hydroxy-6α,7α-15α,16α-bismethylen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ-Lacton (B)



- 15 In Analogie zu Beispiel 8 setzt man 1,13 g der nach Beispiel 2 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 46 mg der Titelverbindung A sowie 222 mg der Titelverbindung B.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,58-0,68 (2H), 0,80-0,97 (2H), 1,09-1,37 (4H), 1,24 (3H), 1,43-1,96 (8H), 2,05-2,60 (8H), 6,15 (1H) ppm.

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,60 (1H), 0,64-0,74 (2H), 0,95 (1H), 1,08 (1H), 1,14-1,51 (5H), 1,25 (3H), 1,66 (1H), 1,73-1,90 (3H), 1,98-2,58 (10H), 6,04 (1H) ppm.

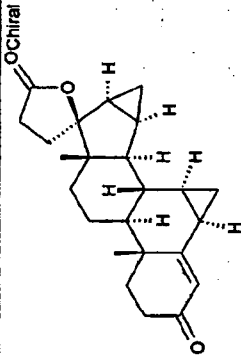
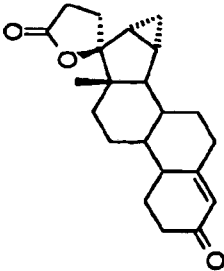
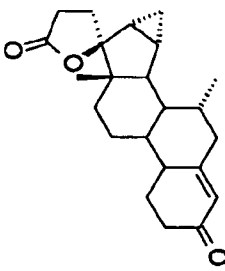
Tabelle 1

Beispiel 10

- 25 Inerte, intrauterin implantierbare Depotsysteme aus einem biologisch abbaubaren Polymer bzw. einem synthetischen Silikon-Polymer, bestehend aus einem wirkstoffhaltigen Kern in entsprechendem Polymer-Wirkstoff-Mischungsverhältnis, umgeben von einer die gewünschte tägliche Freisetzungsrates gewährleistenden Polymermembran, werden in das Uteruslumen von Ratten verbracht. Die weiblichen Tiere werden vorher kastriert und mit

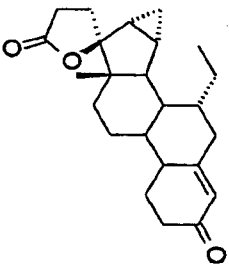
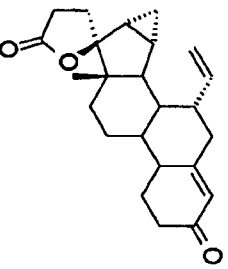
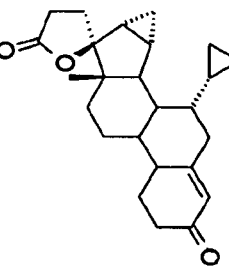
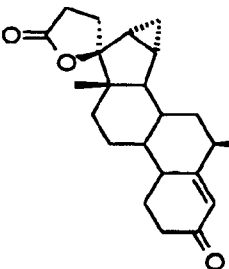
46

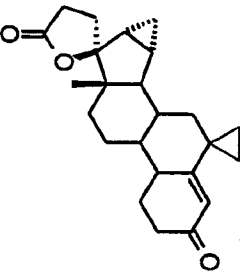
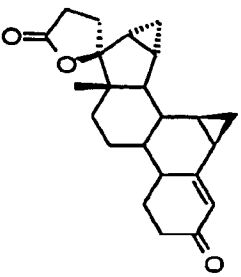
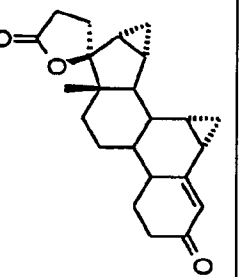
- Estradiol über drei Tage vorbehandelt. Die Implantate von unterschiedlicher Länge (5-20 mm) und einem begrenzten Durchmesser (1.1 bis 2 mm) verbleiben zwischen 4 und 14 Tage im Rattenuterus, um die lokale wie systemische gestagene Wirkung des freigesetzten Wirkstoffes anhand verschiedener Parameter in unterschiedlichen Gewebe zu untersuchen. Folgende Parameter werden ermittelt: 1) gestagene lokale Wirkung am Uterus anhand des Uterusgewichts, der histologisch erfassbaren Epithelhöhe und der Expression gestagenregulierter Markergene (z.B. IGFBP-1); 2) gestagene systemische Wirkung an der Mamma anhand der Expression gestagenregulierter Markergene (z.B. RankL), 3) gestagene systemische Wirkung an der Hypophyse anhand des LH-Spiegels (Absenkung des estrogen-induziert erhöhten LH-Spiegels).
- Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zeigen einen signifikanten gestagenen Effekt im Uterus der vergleichbar mit einer entsprechenden Behandlung mit einem Levonorgestrel enthaltenden Depotsystems wie MIRENA[®] ist.

	Rezeptorbindung					In vitro Transaktivität			
Bsp.	Struktur	Progesteron-rezeptor (PR)		Mineralo-corticoid-rezeptor (MR)	Androgenrezeptor		Agonisten Wirksamkeit [%]	KF PR / KF MR	
		IC50 [nM]	Competition factor	Competition factor	IC50 [nM]	Competition factor			
A		43,3	2,7	0,5	630	37	88	72,2	5,40
1		15	0,74	1,8	6	110,0	0,1	55,9	0,41
3		12,1	0,60	1,3	61	2,8	0,6	87,0	0,46

47

48

4		33	1,74	1,2	74	5,6	0,7	56,7	1,45
5		15	1,16	1,4	55	3,0	3,4	66,1	0,83
6		51	2,65	1,6	78	6,3	1,0	48,6	1,66
7		1100	49,90	2,1	10000	1000,0	910,0	22,8	23,76

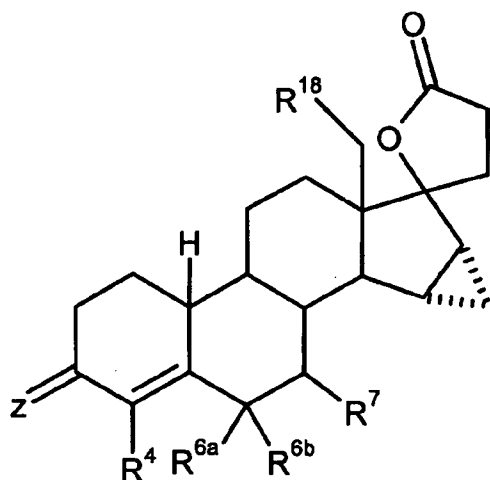
8		8,9	0,71	0,9	26	1,4	0,1	69,7	0,79
9		16	0,86	0,7	420	38,5	1	77,4	1,16
9		24	1,28	0,5	330	30,3	23	107,4	2,46

Die Verbindungen der Beispiele 1, 3-6 und 8-9 besitzen eine verbesserte Selektivität am Progesteronrezeptor (PR) verglichen mit dem Mineralokortikoidrezeptor (MR) ausgedrückt durch den Quotienten der Kompetitionsfaktoren KF-PR/KF-MR. Die Quotienten liegen in einem Bereich von 0,41-2,46 und damit deutlich unter dem von DRSP (5,4

49

Patentansprüche

1. 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate der allgemeinen Formel I



I,

worin

- Z Sauerstoff, zwei Wasserstoffatome, eine Gruppe =NOR¹ oder =NNHSO₂R¹,
 R¹ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, C₇-C₂₀-Aralkyl,
 R⁴ Wasserstoff oder Halogen,
 R^{6a}, R^{6b} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl oder gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl,
 R⁷ Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl,
 R^{6a}, R⁷ gemeinsam eine Bindung, ein Sauerstoff oder eine Methylengruppe,
 R¹⁸ Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl,
 bedeuten,

sowie deren Solvate, Hydrate, Stereoisomere und Salze.

2. 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Z ausgewählt ist aus der Gruppe,

51

umfassend Sauerstoff, NOR¹ und NNHSO₂R¹.

3. 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß Z für Sauerstoff steht.

4. 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R⁴ Wasserstoff oder Chlor ist.

5. 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^{6a}, R^{6b} gemeinsam 1,2-Ethandiyl bilden oder jeweils Wasserstoff sind.

6. 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R⁷ Wasserstoff oder Methyl oder Ethyl oder Vinyl ist.

7. 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^{6a} und R⁷ gemeinsam eine Methylengruppe bilden.

8. 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^{6a} und R⁷ gemeinsam eine Bindung darstellen.

9. 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R¹⁸ Wasserstoff oder Methyl ist.

10. 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe

17 β -Hydroxy-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-7 α -methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-7 β -methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

52

17 β -Hydroxy-7 α -ethyl-15 α , 16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-7 β -ethyl-15 α , 16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-7 α -vinyl-15 α , 16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-7 β -vinyl-15 α , 16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-7 α -cyclopropyl-15 α , 16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-7 β -cyclopropyl-15 α , 16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-6-methylen-15 α , 16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-6 α -hydroxymethyl-15 α , 16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-6 β -hydroxymethyl-15 α , 16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

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

17 β -Hydroxy-6 α , 7 α , 15 α , 16 α -bismethylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-6 β , 7 β , 15 α , 16 α -bismethylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-15 α , 16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,6-dien-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton
(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-15 α , 16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -methyl-15 α , 16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-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-en-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-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -ethyl-15 α , 16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carbonsäure γ -Lacton

53

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 α -vinyl-15 α , 16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-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-en-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-en-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-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6-methylen-15 α , 16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 α -hydroxymethyl-15 α , 16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 β -hydroxymethyl-15 α , 16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-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-en-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-en-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-en-21-carbonsäure γ -Lacton

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

17 β -Hydroxy-18-methyl-15 α , 16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-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-en-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-en-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-en-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-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-7 α -vinyl-18-methyl-15 α , 16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

54

17 β -Hydroxy-7 β -vinyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-7 α -cyclopropyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-7 β -cyclopropyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-6-methylen-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-6 α -hydroxymethyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-6 β -hydroxymethyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-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-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-6 α ,7 α ,15 α ,16 α -bismethylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-6 β ,7 β ,15 α ,16 α -bismethylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton

17 β -Hydroxy-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4,6-dien-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-en-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-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-7 β -methyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carbonsäure γ -Lacton

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

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

55

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

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

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6-methylen-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 α -hydroxymethyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carbonsäure γ -Lacton

(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 β -hydroxy-6 β -hydroxymethyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-19-nor-17 α -pregna-4-en-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-en-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-en-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-en-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-dien-21-carbonsäure γ -Lacton.

11. 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur oralen Kontrazeption und zur Behandlung von prä-, peri- und postmenopausalen Beschwerden.

12. Verwendung der 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivate nach einem der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen Kontrazeption und zur Behandlung von prä-, peri- und postmenopausalen Beschwerden.

13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel gestagene, antimineralkortikoide und androgene Wirkung aufweist.

14. Arzneimittel enthaltend mindestens ein 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivat nach einem der Ansprüche 1 bis 10 sowie mindestens einen geeigneten pharmazeutisch unbedenklichen Zusatzstoff.

56

15. Arzneimittel nach Anspruch 14, enthaltend außerdem mindestens ein Estrogen.
16. Arzneimittel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Estrogen Ethinylestradiol ist.
17. Arzneimittel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Estrogen ein natürliches Estrogen ist.
18. Arzneimittel nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das natürliche Estrogen Estradiol ist.
19. Arzneimittel nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das natürliche Estrogen Estradiolvalerat ist.
20. Arzneimittel nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß das natürliche Estrogen ein konjugiertes Estrogen ist.
21. Verwendung des $15\alpha,16\alpha$ -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton-Derivats nach einem der Ansprüche 1 – 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur intrauterinen Anwendung.
22. Verwendung nach Anspruch 21 zur Herstellung eines intrauterinen Systems (IUS).
23. Arzneimittel enthaltend mindestens ein $15\alpha,16\alpha$ -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure 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.
24. Arzneimittel nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass es ein intrauterines System ist.

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 09 de julio de 2009 (09.07.2009)**
(10) **Número de publicación internacional: WO 2009/083272 A3**
-

- (51) **Clasificación internacional de patentes:**
C07J 53/00 (2006.01) A61P 5/34 (2006.01)
A61K 31/585 (2006.01)
- (21) **Número de solicitud internacional: PCT/EP2008/011165**
(22) **Fecha de presentación internacional: 23 de diciembre de 2008 (23.12.2008)**
(25) **Idioma de la presentación: alemán**
(26) **Idioma de la publicación: alemán**
(30) **Fecha de prioridad:**
10 2007 063 495.3 del 29 de diciembre de 2007 (29.12.2007) DE
- (71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US):**
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse
178, 13353 Berlin (DE).
- (72) **Inventores; y**
(75) **Inventor/Solicitante (solamente para US): KLAR, Ulrich [DE/DE]; Isgrimsteig 8a,**
13503 Berlin (DE). **KUHNKE, Joachim [DE/DE]; Schulstrasse 16, 14482 Potsdam**
(DE). **BOHLMANN, Rolf [DE/DE]; Kühler Weg 6a, 14055 Berlin (DE). HÜBNER,**
Jan [DE/DE]; Alice-und-Hella-Hirsch-Ring 14, 10317 Berlin (DE). RING, Sven
[DE/DE]; Ziegenhainer Oberweg 3, 07749 Jena (DE). **FRENZEL, Thomas [DE/DE];**
Wingertstrasse 2c, 65719 Hofheim (DE). **MENGES, Frederik [DE/DE]; Uzesring 53,**
69198 Schriesheim (DE). **BORDEN, Steffen [DE/DE]; Ackerstrasse 80, 13355**
Berlin (DE). **MUHN, Hans-Peter [DE/DE]; Markgrafenstrasse 61, 13465 Berlin (DE).**
PRELLE, Katja [DE/DE]; Laurinsteig 31, 13465 Berlin (DE).
- (81) **Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada**
tipo de protección nacional disponible): 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) **Estados designados (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada**
tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente europea (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), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Publicado:

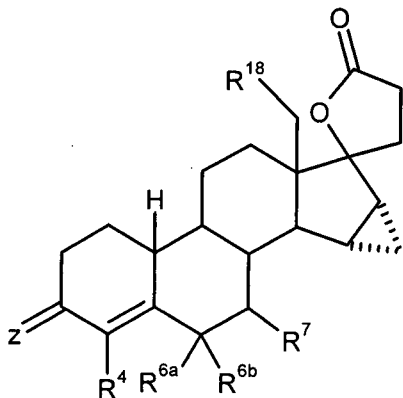
-
- con el informe de búsqueda internacional (art. 21 parrafo 3)
 - antes del vencimiento del plazo para enmienda de reivindicaciones y será republicado en caso de eventuales modificaciones (regla 48 parrafo 2 letra h)
-

(88) fecha de publicación del informe de búsqueda internacional: 27 de agosto de 2009

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations“) al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

(54) Título: Derivados de 19-nor-esteroide que tiene un grupo 15 α ,16 α -metileno y un anillo de 17,17-espirolactona saturado, su uso y medicamentos que los comprenden

(57) Resumen:



I,

Los derivados de γ -lactona del ácido 15 α ,16 α -metileno-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de la presente invención poseen efectividad gestagénica. Tienen la fórmula química general I, en la cual Z se selecciona del grupo que comprende un átomo de oxígeno, dos átomos de hidrógeno, NOR y NNHSO₂R, donde R es hidrógeno, alquilo-C₁-C₁₀, arilo o aralquilo-C₇-C₂₀, R⁴ es hidrógeno o halógeno; además, R^{6a}, R^{6b} forman juntos metileno o 1,2-etandiilo o R^{6a} es hidrógeno y R^{6b} se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀ o alquino-C₂-C₁₀, y R⁷ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, alquilo-C₁-C₁₀, cicloalquilo-C₃-C₆, alqueno-C₂-C₁₀ o alquino-C₂-C₁₀, o: R^{6a} es hidrógeno y R^{6b} y R⁷ juntos forman un enlace, un oxígeno o metileno, R¹⁸ representa hidrógeno o alquilo-C₁-C₃ y comprenden además sus solvatos, hidratos, estereoisómeros y sales.

Derivados de 19-nor-esteroide que tiene un grupo $15\alpha,16\alpha$ -metileno y un anillo de 17,17-espirolactona saturado, su uso y medicamentos que los comprenden

Descripción

La invención se refiere a derivados de γ -lactona del ácido $15\alpha,16\alpha$ -metilen-17-hidrox-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico con efecto gestagénico, a su uso y a medicamentos que contienen el derivado, por ejemplo para el tratamiento de trastornos pre, peri y posmenopáusicos y molestias premenstruales

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

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

60

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.

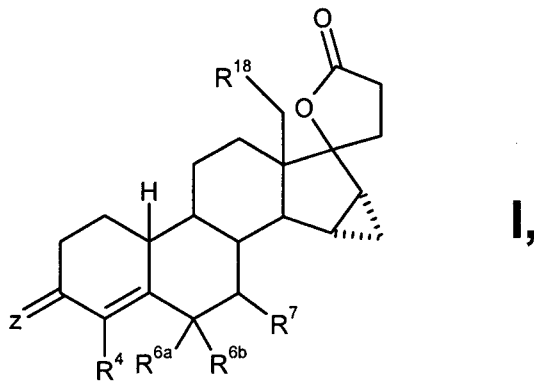
Paralelamente, p. ej. la US-A 3,705,179 revela esteroides que presentan una actividad antiandrogénica y son apropiados para el tratamiento de enfermedades relacionadas con andrógenos.

El objeto de la presente invención es ofrecer compuestos que disponen de una fijación más fuerte que drospirenona 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

del ácido 15 α ,16 α -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de esta 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 medicamentos que comprenden 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.

En la presente invención se describen nuevos derivados de γ -lactona del ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico de la fórmula general I



donde

Z es oxígeno, dos átomos de hidrógeno, un grupo =NOR¹
 o = NNHSO₂R¹,

R¹ es hidrógeno, C₁-C₁₀-alquilo, arilo, C₇-C₂₀-aralquilo,

R⁴ es hidrógeno o halógeno,

R^{6a}, R^{6b} son iguales o diferentes, y son hidrógeno, C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo, C₂-C₁₀-alquinilo, o forman juntos metileno o 1,2-etandiilo,

R⁷ es hidrógeno, C₁-C₁₀-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo,

62

C₂-C₁₀-alquenilo, C₂-C₁₀-alquinilo,

R^{6a}, R⁷ forman juntos un enlace, un oxígeno o un grupo metileno,

R¹⁸ es hidrógeno, C₁-C₃-alquilo.

Los radicales R^{6a}, R^{6b} y R⁷, y también el anillo tres, pueden hallarse en posición α o β .

Se prefieren los compuestos de fórmula I donde

Z es oxígeno, un grupo =NOR¹,

R¹ es hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, arilo, C₇-C₁₂-aralquilo,

R⁴ es hidrógeno o halógeno,

R^{6a}, R^{6b} son iguales o diferentes, y son hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo, o forman juntos metileno o 1,2-etandiilo,

R⁷ es hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo, C₂-C₆-alquenilo, C₂-C₆-alquinilo,

R^{6a}, R⁷ forman juntos un enlace, o un grupo metileno,

R¹⁸ es hidrógeno, C₁-C₂-alquilo.

En particular, se prefieren los compuestos de fórmula I donde

Z es oxígeno, un grupo =NOR¹,

R¹ es hidrógeno, C₁-C₃-alquilo,

R⁴ es hidrógeno, cloro o bromo,

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

R⁷ es hidrógeno, C₁-C₄-alquilo, C₃-C₄-cicloalquilo,

C₂-C₄-alquenilo,

R^{6a}, R⁷ forman juntos un enlace, o un grupo metileno,
R¹⁸ es hidrógeno, metilo.

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 R⁴, R⁶, R⁷ y R¹⁸, la numeración de los radicales indicados en las reivindicaciones corresponde a la posición de unión en el esqueleto de C de los derivados. En consecuencia, por ejemplo, el radical R⁴ se une en la posición C⁴ del derivado de acuerdo con la invención.

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

Los grupos alquilo R¹, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R^{21a}, R^{21b} y R²² 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.

Los grupos alquilo R¹, R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R^{21a}, R^{21b} y R²² pueden estar perfluorados o sustituidos con 1-5 átomos halógenos, grupos hidroxilo, grupos C₁-C₄-

64

alcoxilo, grupos C_6-C_{12} -arilo (los cuales pueden estar sustituidos con 1-3 átomos halógenos).

Los grupos alquenilo R^{6a} y R^{6b} 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} y R^{6b} 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} y R^{6b} 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 incluyen ciclopropilo, clobutilo, ciclopentilo, 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 radicales arilo R^1 , R^{6a} , R^{6b} y R^7 pueden ser radicales carbocíclicos o heterocíclicos sustituidos o no sustituidos con uno o más heteroátomos, tales como, por ejemplo, fenilo, naftilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazoli-
lo, pirimidinilo, oxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, tiazolilo, los cuales pueden estar sustituidos con uno o más de los siguientes grupos: halógeno, OH, O-al-

65

quilo, CO_2H , CO_2 -alquilo, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -acilo, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ -aciloxilo.

Los grupos aralquilo en R^1 y R^7 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, CO_2H , CO_2 -alquilo, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -alquilo, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -acilo, $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -aciloxilo.

Halógeno significa flúor, cloro o bromo.

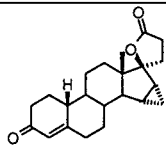
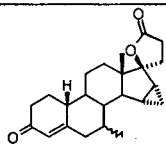
Los derivados de la invención que tienen la fórmula química general I comprenden todos los estereoisómeros y mezclas de los mismos.

Los derivados de la invención también pueden estar presentes en forma de solvatos, particularmente de hidratos, por lo que los compuestos de la invención comprenden disolventes polares, especialmente de agua, como elemento estructural del reticulado cristalino de los compuestos de la invención. El disolvente polar, particularmente agua, puede estar presente en una relación estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos o hidratos estequiométricos también se habla de hemi- (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- etc. solvatos o hidratos.

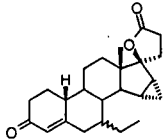
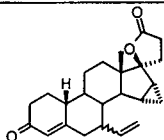
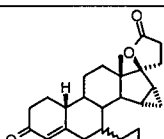
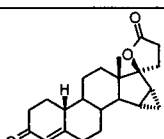
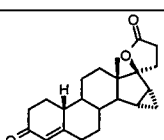
Se comprobó que los compuestos o derivados de la in-

vención 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. En cuanto al receptor de andrógeno presentan un efecto neutro a ligeramente androgénico. Otra propiedad de los compuesto comprende que la fijación de estos compuestos en el receptor de progesterona y en el receptor de mineralcorticoide son relativamente equilibrados entre sí, de manera 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 drospirenona. De allí que el efecto antimine-
ralcorticoide de estos compuestos --con un efecto gestagénico dado-- es menor que el de drospirerona Si se fija la dosis de un compuesto dado de la invención en base a su efectyo gestagénico, el efecto de esta dosis de este com-
puesto es menor que en la drospirenona.

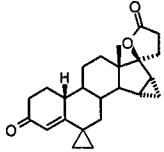
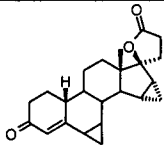
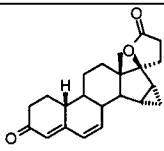
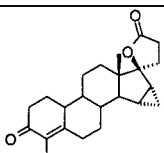
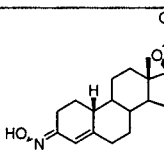
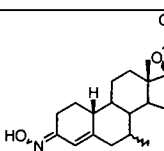
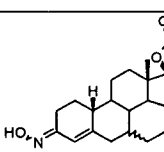
Se prefieren los compuestos de acuerdo con la invención que se indican a continuación:

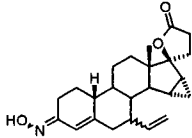
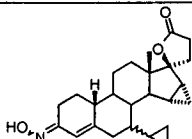
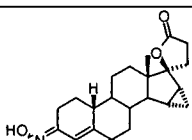
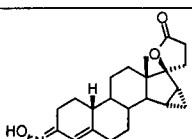
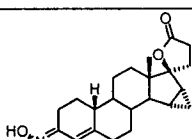
	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-7α-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-7β-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-

67

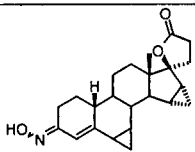
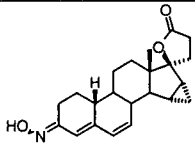
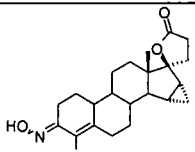
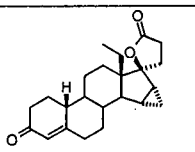
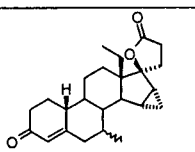
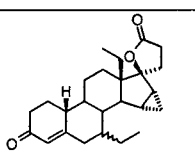
	21-carboxílico
	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-7α-etil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-7β-etil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-7α-vinil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-7β-vinil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-7α-ciclopropil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-7β-ciclopropil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-6-metilen-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-6α-hidroximetil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-6β-hidroximetil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

68

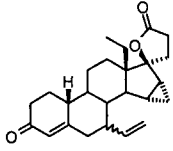
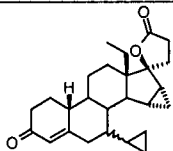
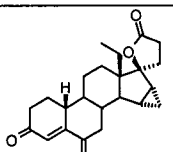
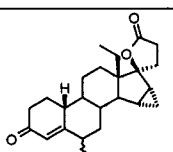
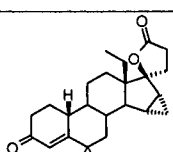
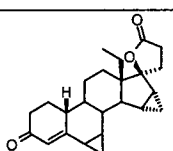
	pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido 6,6-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 α ,7 α ,15 α ,16 α -bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 β ,7 β ,15 α ,16 α -bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,6-dien-3-ona-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido 4-cloro-17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α -metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carboxílico γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 β -metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α -etil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carboxílico

	pregna-4-en-21-carboxílico γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-etil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-vinil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-vinil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-ciclopropil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-ciclopropil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6-metilen-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α-hidroximetil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β-hidroximetil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etandiil)-17β-hidroxi-15α,16α-metilen-19-

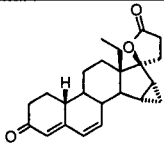
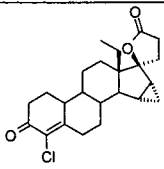
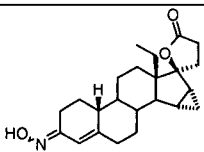
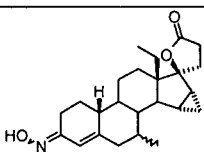
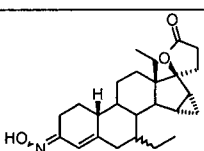
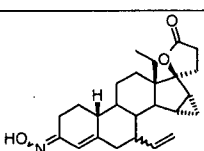
70

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

71

	3-ona-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-7α-vinil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-7β-vinil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-7α-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-7β-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6-metilen-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-6α-hidroximetil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico γ-lactona del ácido 17β-hidroxi-6β-hidroximetil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido 6,6-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 α ,7 α ,15 α ,16 α -bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-

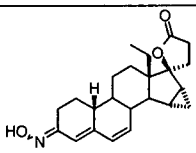
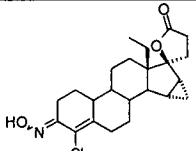
72

	carboxílico γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 β ,7 β ,15 α ,16 α -bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,6-dien-3-ona-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido 4-cloro-17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α -metil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carboxílico γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 β -metil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α -etil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carboxílico γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 β -etil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carboxílico
	γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-7 α -vinil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-

73

	nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-vinil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7α-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-7β-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6-metilen-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α-hidroximetil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β-hidroximetil-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etandiil)-17β-hidroxi-18-metil-15α,16α-metilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico
	γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6α,7α,15α,16α-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico γ-lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17β-hidroxi-6β,7β,15α,16α-bismetilen-19-nor-17α-pregna-4-en-21-carboxílico

74

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

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, preferentemente también antimineralcorticoide y neutra a ligeramente androgénico.

Un tratamiento con los derivados de la invención se

78

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 p.ej., agua, gelatina, goma arábiga, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, polialquilenglicol etc. Los medicamentos pueden presentarse en forma sólida, p.ej. como comprimidos, gránulos, supositorios, cápsulas o en forma líquida, p.ej. como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso necesario contienen además, coadyuvantes tales como agentes conservantes, -estabilizantes, -humectantes o emulsionantes, sales para modificar la presión osmótica o amortiguadores. Para la aplicación parenteral son apropiadas particularmente las soluciones oleosas como por ejemplo soluciones en aceite de sésamo, aceite de ricino y aceite de semilla de algodón. Para aumentar la solubilidad se pueden agregar activantes de la solubilidad como por ejemplo benzoato de bencilo o alcohol bencílico. También es posible incorporar los derivados de la invención en un sistema transdérmico y aplicarlo en forma transdérmica. Para la aplicación oral se pueden usar particularmente

76

compri-midos, 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 sílica sintético. Estos sistemas de depósito liberan la sustancia activa en forma controlada durante un período de tiempo más o menos prolongado (p. ej. 3 meses a 3 años) y

77

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 eti-

78

nilestradiol. 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 mineralocorti-

FR

coide:

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 fijación de ligandos PR y un dominio de transactivación Gal4

80

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 1 se han volcado resultados de ensayos y para comparación, respectivos resultados de drospirenona como sustancia de referencia 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 solu-

ción 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.

La preparación de los compuestos de la fórmula general I a partir de compuestos de la fórmula general 1 (Esquema 2) se lleva a cabo 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

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

U es un átomo de oxígeno, dos grupos alcóxilo OR^{19} , un grupo 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} representa un radical alquilo- C_1-C_{20} ,

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

R^{21a} , R^{21b} son iguales o diferentes y representan hidrógeno, hidrógeno- C_1-C_{10} o juntos representan un grupo α,ω -alquileo- C_4-C_{10} , 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 C5 y C6 o C5 y C10 así como otro enlace doble entre C2 y C3 o C3 y C4.

82

Los compuestos 7 a 9 del Esquema 1 llevan, en cada caso, un enlace doble entre C4 y C5 o C5 y C6 o C5 y C10.

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 compuestos de las fórmulas generales 4, 13 o 18 se lleva a cabo por 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 realizar p. ej. en forma análoga a lo descrito en *Steroids* 1, 233 (1963). La separación de ácido bromhídrico con compuestos de las fórmulas generales 4, 13 o 18 se realiza calentando el compuesto de 6-bromo con reactivos básicos, como p. ej. LiBr o Li₂CO₃ en disolventes apróticos a temperaturas de 50-120°C o bien calentando los compuestos de 6-bromo en un disolvente como colidina o lutidina.

La introducción de un sustituyente R⁴ se puede llevar a cabo por ejemplo a partir de un compuesto de las fórmulas 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 general H-R⁴, donde R⁴ 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, a partir de uno de los compuestos de la fórmula 6, 11, 13, 14, 16 o 18 se puede introducir directamente halógeno con R^4 con el significado de cloro o bromo por transformación con cloruro de sulfurilo o bromuro de sulfurilo en presencia de una base apropiada como p. ej. piridina.

El compuesto 4 se transforma por metenilización del enlace doble 6,7 según métodos conocidos, p. ej. con metiluro de 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), con lo cual se obtiene una mezcla de isómeros α - y β -, que puede ser separada por cromatografía en los diferentes isómeros.

Los compuestos del tipo 5 se pueden obtener como se ha descrito en los ejemplos en forma análoga a estas descripciones 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 los compuestos 11 o 14, los que se transfieren primeramente a un derivado de 3-amino-3,5-dieno 15 ($X = NR^{21a}R^{21b}$). Por conversión con

formalina en solución alcohólica se obtiene el derivado de 6-hidroximetileno **16** (R^6 = hidroximetileno). Después de transferir el grupo hidroxilo a un grupo de escape, como p. ej. un mesilato, tosilato o también benzoato, se puede obtener el compuesto **18** por transformación con ioduro de trimetilsulfoxonio usando bases tales como hidróxidos alcalinos o alcoholatos alcalinos en disolventes apropiados como p. ej. dimetilsulfóxido.

Para introducir un grupo 6-metileno se puede deshidratar 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 se al formarse un enlace do-

85

ble entre C^6 y C^7 .

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

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.

86

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. ej. con etilenglicol, trimetilortoformiato en diclorometano en presencia de cantidades catalíticas de un ácido, p.ej. ácido p-toluenosulfónico, en los respectivos 3-cetales. Durante esta catalización isomeriza el enlace doble a la posición C^5 . Se puede lograr una epoxidación selectiva de este enlace doble 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 $5,6\alpha$ -epóxidos formados se pueden abrir axialmente usando respectivos halogenuros de alquilmagnesio o compuestos de alquillitio. De esta manera se obtienen compuestos 5α -hidroxi- 6β -alquilo. La separación de los grupos protectores 3-ceto se puede llevar a cabo con obtención de la función 5α -hidroxi por tratamiento en condiciones ácidas suaves (ácido acético o ácido clorhídrico 4 n a 0°C). La eliminación básica de la función 5α -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

87

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 se 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 cobre. Se prefieren metales bivalentes como magnesio y zinc; como contraiones se prefieren cloro, bromo y iodo. Las sales de cobre apropiadas son compuestos de cobre mono- y bivalentes como p. ej. cloruro de cobre, bromuro de cobre o acetato de cobre. La reacción se lleva a cabo en un disolvente inerte como p. ej. tetrahidrofurano, dietiléter o diclorometano.

Los compuestos obtenidos 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.

88

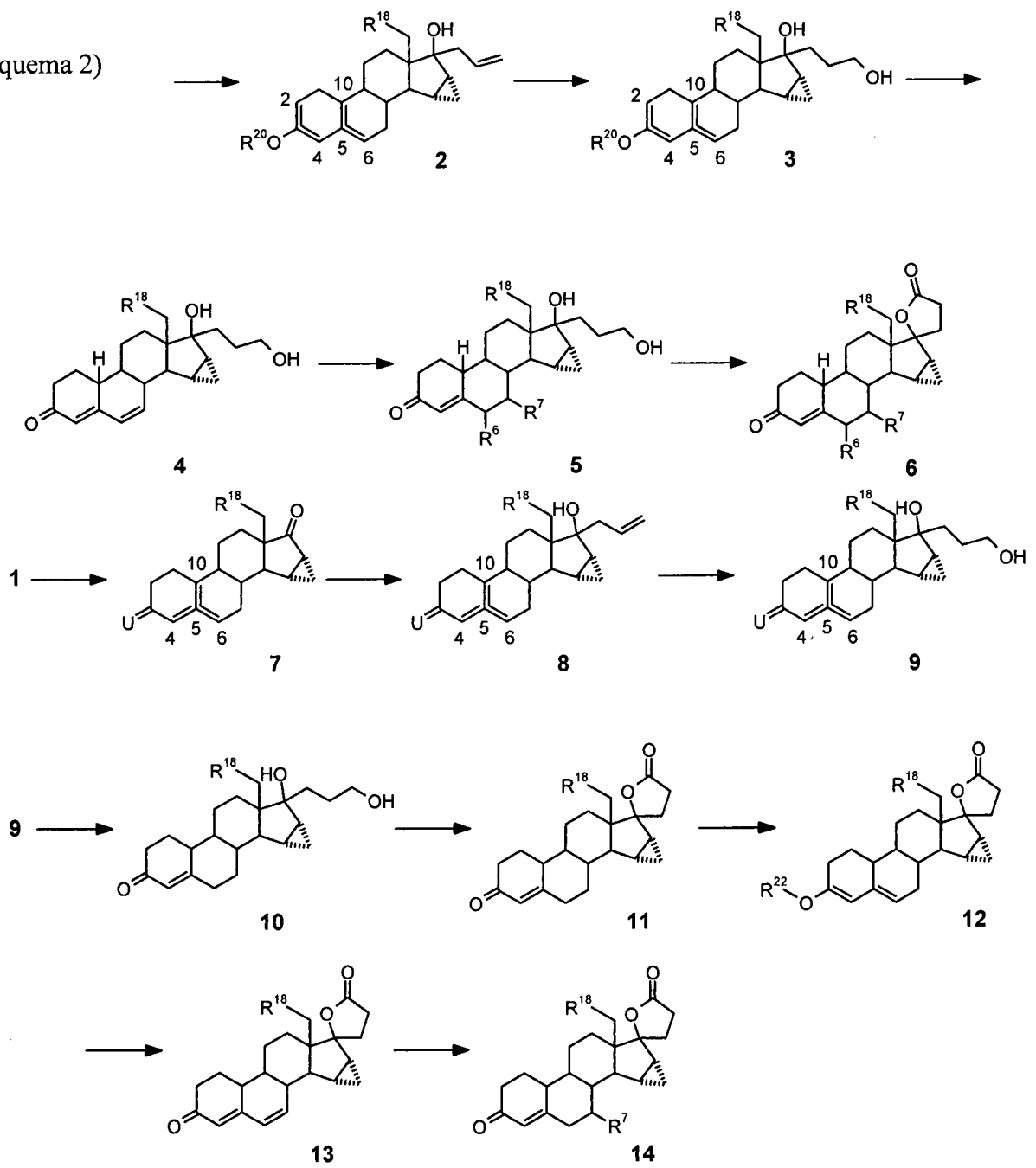
La separación del grupo 3-oxo de la preparación de un producto final de la fórmula química general I, donde Z significa dos átomos de hidrógeno se puede llevar a cabo p. ej. de acuerdo con las instrucciones de la DE-A 28 05 490 por separación reductiva de un tiocetal del compuesto 3-ceto en un precursor apropiado como p. ej. de compuestos de las fórmulas generales 6, 11, 13, 14, 16, 18 o 20.

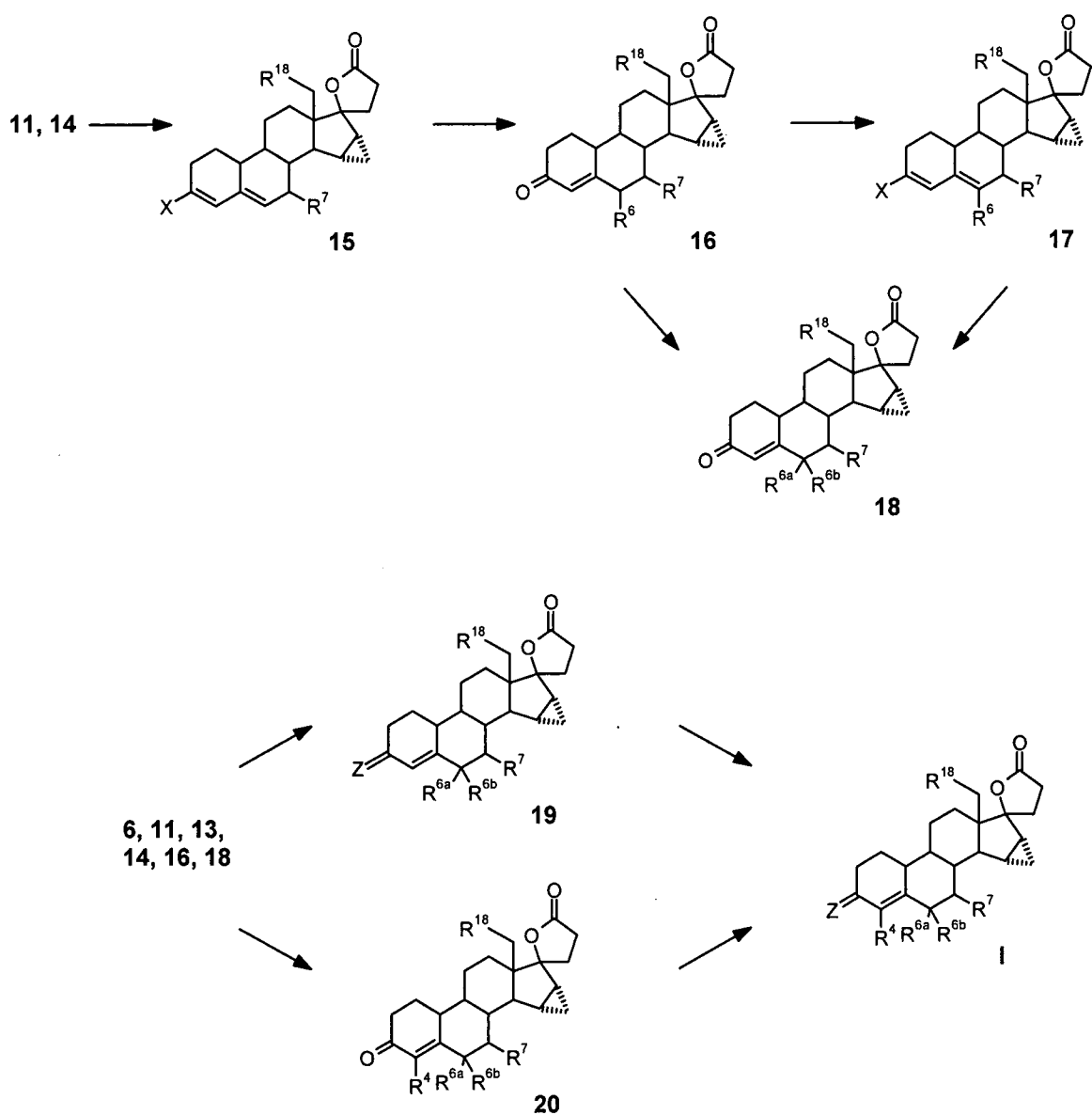
La formación de espirolactonas para dar compuestos de una de las fórmulas químicas generales 6 o 11 se realiza por oxidación partiendo de los respectivos compuestos 17-hidroxipropenilo 5 o 10. Entre los métodos de oxidación mencionaremos p.j. la oxidación de Jones, la oxidación con permanganato de potasio, 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 dióxido de manganeso.

Como alternativa, la espirolactona se puede introducir directamente a partir de las cetons de la fórmula generaln 1 o 7 opcionalmente también después de separación de los enoléteres en en 1 o de cetales en 7 según el método descrito por Georges Sturtz et. al. en Tetrahedron Letters 47 (1976)

Esquema 1

1 (Esquema 2)

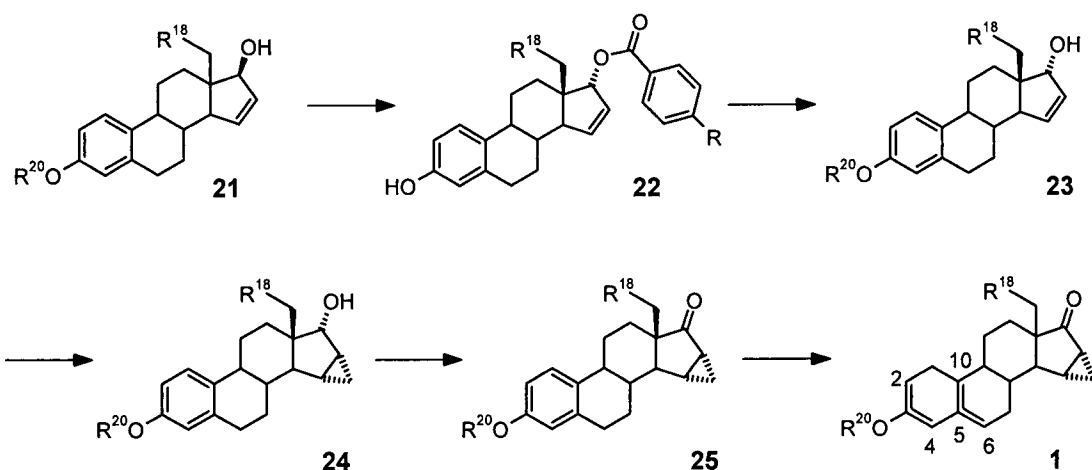




Los compuestos 1 del Esquema 2 llevan, en cada caso, un enlace doble entre C5 y C6 o C5 y C10 así como otro enlace doble entre C2 y C3 o C3 y C4.

Esquema 2

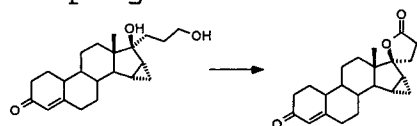
91



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 del ácido 17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico



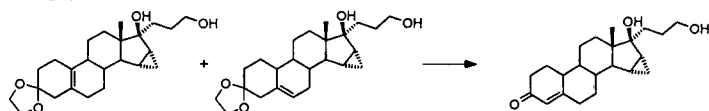
La solución de 150 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1a en 7 ml de diclorometano se mezcla con 1,14 g de dióxido de manganeso y se agita aproximadamente 16 horas a 23°C. Se filtra sobre Celite, y después de concentrar y realizar una cromatografía, se aíslan 125 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,52 (1H), 0,57 (1H), 0,75 (1H), 1,03 (1H), 1,15 (1H), 1,22 (3H), 1,23-1,34 (3H), 1,43-1,65 (3H), 1,76-1,86 (2H), 1,97-2,56 (11H), 5,84 (1H) ppm.

Ejemplo 1a: (3-separación del cetol)

17 α (Z)-(3'-hidroxiprop-1'-il)-15 α ,16 α -metilen-17 β -

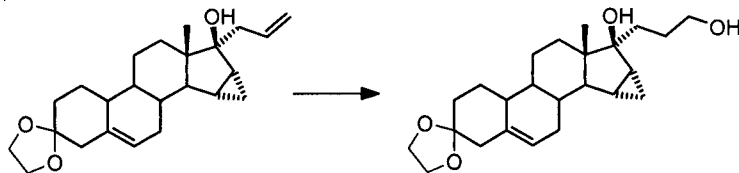
hidroxiestra-4-en-3-ona



La solución de 880 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1b en 35 ml de acetona se mezcla con 1,8 µl de una solución de ácido clorhídrico 4 N y se agita 1 hora a 23°C. Se vierte en una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo que se obtiene después de filtrar y eliminar el solvente se purifica por cromatografía. Se aíslan 580 mg del compuesto del título.

Ejemplo 1b: (hidroboración)

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



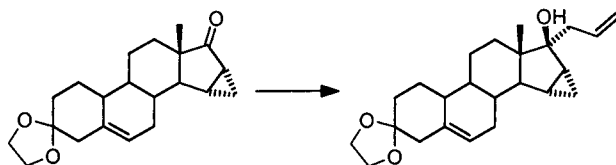
La solución de 643 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1c en 7,5 ml de tetrahidrofurano se mezcla con 10,5 ml de una solución 0,5 molar de 9-borabicyclononano en tetrahidrofurano, y se agita 4 horas a 23°C. Se enfría a 4°C, se mezcla con 4,6 ml de una solución al 5% de hidróxido de sodio, 1,2 ml de una solución al 30% de peróxido de hidrógeno, y se agita 15 horas a 23°C. Se

43

extrae con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con agua, solución saturada de sulfato de sodio, solución saturada de cloruro de sodio, y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y eliminar el solvente, se aíslan 880 mg del compuesto del título, que se usan sin una purificación adicional.

Ejemplo 1c: (17-adición de alilo)

17 α -(2'-propen-1'-il)-15 α ,16 α -metilen-17 β -hidroxiestra-5-en-3-ona-3-etilencetal y 17 α -(2'-propen-1'-il)-15 α ,16 α -metilen-17 β -hidroxiestra-5(10)-en-3-ona-3-etilencetal

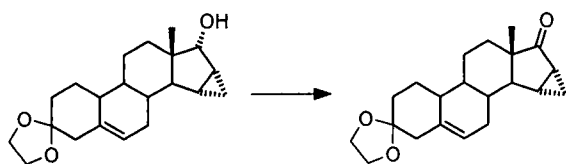


La solución de 600 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1d en 10 ml de diclorometano se mezcla a 4°C con 4,38 ml de una solución 1 molar de bromuro de alilmagnesio en dietiléter, se agita 1 minuto y se vierte en una solución saturada de cloruro de amonio. Se extrae con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y eliminar el solvente, se aíslan 690 mg del compuesto del título, que se usan sin una purificación adicional.

Ejemplo 1d: (oxidación de 17-OH)

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

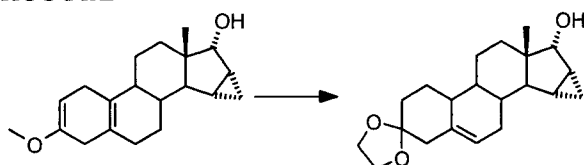
44



La solución de 1,06 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1e en 32 ml de diclorometano se mezcla con una punta de espátula de tamices moleculares 4Å, 700 mg de N-óxido de N-metilmorfolina, 90 mg de perrutenato de tetrabutylamonio, y se agita a 23°C durante aproximadamente 16 horas. Se concentra y se purifica el residuo por cromatografía. Se aíslan 878 mg de los compuestos del título.

Ejemplo 1e: (3-enoléter en etilencetal)

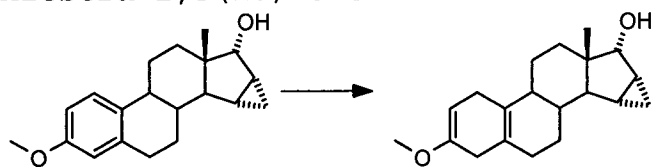
15 α ,16 α -metilen-17 α -hidroxiestra-5-en-3-ona-3-etilencetal y 15 α ,16 α -metilen-17 α -hidroxiestra-5(10)-en-3-ona-3-etilencetal



La solución de 500 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1f en 10 ml de tetrahidrofurano se mezcla con 10 ml de etilenglicol, 4,4 mg de hidrato de ácido p-toluensulfónico y se agita a 23°C por 2 horas. Se vierte en una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se purifica por cromatografía. Se aíslan 359 mg del compuesto del

título.

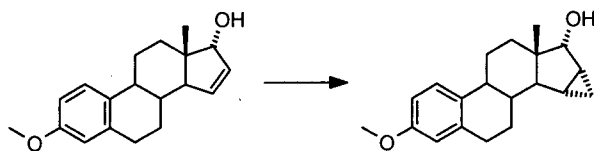
Ejemplo 1f: (Birch) 3-metoxi-15 α ,16 α -metilen-17 α -hidroxiestra-2,5(10)-dieno



Se mezclan 597 ml de amoníaco a -75°C con 9,91 g de litio, y durante 1 hora, se agrega por goteo la solución de 24,6 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1g en 1,2 l de tetrahidrofurano. Se mezcla con 720 ml de etanol, se deja calentar 1 hora a -50°C y se agita otras 2 horas. Luego se mezcla con 600 ml de agua, se deja entibiar a 23°C , se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. Después de filtrar y eliminar el solvente, se aíslan 27,1 g del compuesto del título, que se usan sin una purificación adicional.

Ejemplo 1g: (Simmons Smith)

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

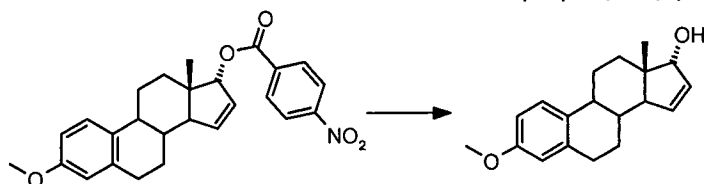


Una suspensión de 1,5 g de acetato de cobre(II) en 900 ml de dietiléter se mezcla con 86,6 g de polvo de cinc y se calienta 10 minutos a reflujo. Luego se mezcla con 11,7 ml de diiodometano y se calienta otros 30 minutos a reflujo. Se vierte la solución de 37,6 g del compuesto preparado de

acuerdo con el ejemplo 1h en 100 ml de tetrahidrofurano, y también se separa durante 40 horas con la adición de un total de 35 ml de diiodometano. La mezcla enfriada se filtra sobre Celite, se lava el filtrado con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se purifica por cristalización. Se aíslan 24,6 g del compuesto del título.

Ejemplo 1h: (saponificación con benzoato)

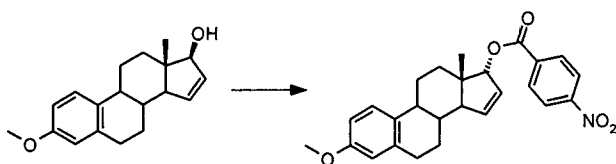
3-metoxi-17 α -hidroxiestra-1,3,5(10),15-tetraeno



La solución de 96,3 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1i en 1,1 l de metanol se mezcla con 75,5 g de carbonato de potasio y se agita a 50°C por 2 horas. Se concentra, se mezcla con agua, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con agua y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se purifica por cristalización. Se aíslan 46 g del compuesto del título.

Ejemplo 1i: (Mitsunobu)

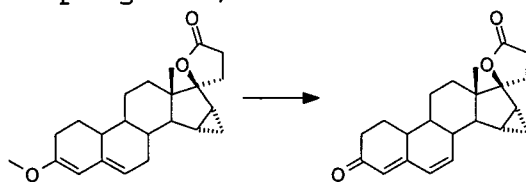
3-metoxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-il éster de ácido 4-nitro-benzoico



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 mezcla con 121 g de trifenilfosfina, 27,1 g de ácido 4-nitrobenzoico, 30,9 ml de diisopropilester de ácido azodicarboxílico y se agita a 23°C durante 2 horas. Se mezcla con solución saturada de cloruro de sodio, se extrae con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se toma en 1,2 l de acetona, se mezcla bajo enfriamiento con 80 ml de una solución al 30% de peróxido de hidrógeno, y después de 20 minutos bajo agitación, se vierte en 600 ml de una solución semi-concentrada de sulfato de sodio. Se extrae con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se purifica por cristalización. Se aíslan 52,5 g del compuesto del título.

Ejemplo 2: (preparación de dieron a partir de dienolé-ter)

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,6-dien-3-ona-21-carboxílico



La solución de 1,14 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 2a en 2,1 ml de N-metilpirrolidona

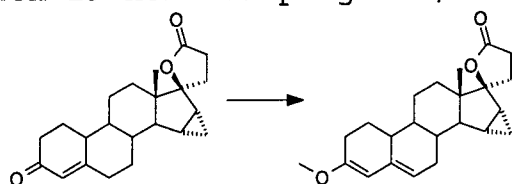


se mezcla a -10°C con 119 mg de acetato de sodio, 1,2 ml de agua, y en porciones, con un total 460 g de dibromohidantoína. Después de 30 minutos, se mezcla con 447 mg de bromuro de litio, 392 mg de carbonato de litio, y se calienta 2,5 horas con un baño a una temperatura de 100°C . Se vierte sobre una mezcla de hielo y solución de cloruro de sodio, y se separa el producto precipitado por succión. Se aíslan 910 mg del compuesto del título como un producto en bruto cristalino, el cual puede continuarse usando directamente.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,59 (1H), 0,72 (1H), 1,00 (1H), 1,10 (1H), 1,19-1,59 (5H), 1,24 (3H), 1,79 (1H), 1,87 (1H), 1,99-2,59 (9H), 5,80 (1H), 6,24 (1H), 6,38 (1H) ppm.

Ejemplo 2a: (preparación de dienoléter)

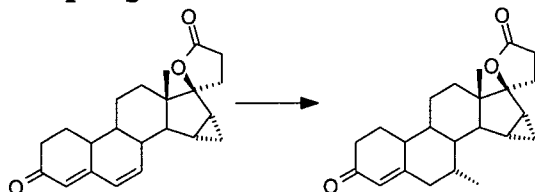
γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-3-metoxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-3,5-dien-21-carboxílico



La solución de 2 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1 en 29 ml de 2,2-dimetoxipropano se mezcla con 221 mg de p-toluensulfonato de piridinio y se calienta 4 horas a reflujo. Se vierte en una solución saturada de bicarbonato de sodio, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se purifica por cristalización. Se aíslan 1,15 g del compuesto del título.

Ejemplo 3: (1,6-adición (metilo))

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



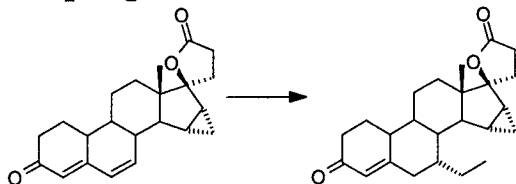
A la suspensión enfriada a -30°C de 7 mg de cloruro de cobre (I) en 1,2 ml de tetrahidrofurano se le agregan por goteo 250 μl de una solución 3 molar de cloruro de metilmagnesio en tetrahidrofurano, y se agita otros 10 minutos. Se enfría a -25°C y se agrega la solución por goteo a 100 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 2 en 5 ml de tetrahidrofurano. Después de 2 minutos, se vierte sobre ácido clorhídrico 1 N, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con solución saturada de cloruro de sodio y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se purifica por cromatografía. Se aíslan 23 mg del compuesto del título A, junto con una mezcla aún no purificada que contiene el resto del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,51 (1H), 0,66 (1H), 0,81 (3H), 0,94-1,10 (2H), 1,22 (3H), 1,18-1,60 (6H), 1,74-1,91 (3H), 2,00-2,58 (10H), 5,85 (1H) ppm.

Ejemplo 4:

100

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

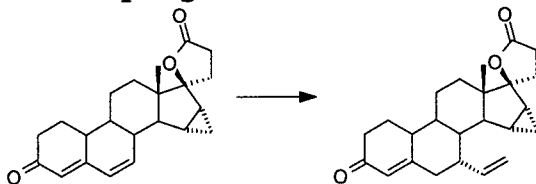


De manera análoga al ejemplo 3, se procesan 200 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 2, con el uso de cloruro de etilmagnesio, y después de reprocesar y purificar, se aíslan 81 mg del compuesto del título A, junto con una mezcla aún no purificada que contiene el resto del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,51 (1H), 0,75 (1H), 0,90 (3H), 0,95-1,10 (3H), 1,18-1,38 (4H), 1,22 (3H), 1,44 (1H), 1,50 (1H), 1,77-1,96 (4H), 2,01-2,10 (2H), 2,15 (1H), 2,22-2,54 (6H), 2,60 (1H), 5,86 (1H) ppm.

Ejemplo 5:

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



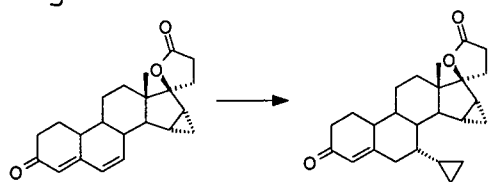
De manera análoga al ejemplo 3, se procesan 210 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 2, con el uso de cloruro de vinilmagnesio, y después de reprocesar y pu-

rificar, se aíslan 16 mg del compuesto del título A, junto con una mezcla aún no purificada que contiene el resto del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: $\delta = 0,45$ (1H), $0,63$ (1H), $0,97-1,10$ (2H), $1,16-1,36$ (4H), $1,23$ (3H), $1,40-1,57$ (2H), $1,78-2,17$ (5H), $2,22-2,54$ (6H), $2,60$ (1H), $2,79$ (1H), $5,10$ (1H), $5,18$ (1H), $5,69$ (1H), $5,88$ (1H) ppm.

Ejemplo 6:

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- 7α -ciclopropil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen- 19 -nor- 17α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico (A) y 17β -hidroxi- 7β -ciclopropil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen- 19 -nor- 17α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico (B)



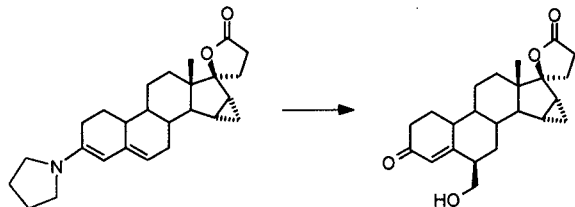
De manera análoga al ejemplo 3, se procesan 200 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 2, con el uso de bromuro de ciclopropilmagnesio, y después de reprocesar y purificar, se aíslan 71 mg del compuesto del título A, junto con una mezcla aún no purificada que contiene el resto del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: $\delta = -0,05$ (1H), $0,41-0,53$ (4H), $0,56$ (1H), $0,99$ (1H), $1,12$ (1H), $1,16-1,32$ (5H), $1,23$ (3H), $1,43-1,57$ (2H), $1,81-1,93$ (3H), $2,02-2,21$ (3H), $2,24-2,34$ (2H), $2,38-2,57$ (5H), $5,90$ (1H) ppm.

Ejemplo 7: (6-hidroximetil)

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- 6β -hidroximetil-

15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

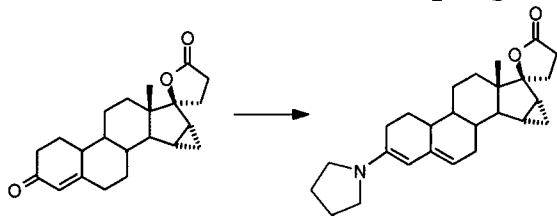


La solución de 400 mg del compuesto preparada de acuerdo con el ejemplo 7a, en una mezcla de 4 ml de tolueno y 8 ml de etanol, se mezcla con 400 μ l de una solución acuosa de formaldehído al 37%, y se agita 3 horas a 23°C. Se concentra y se purifica el residuo por cromatografía. Se aíslan 180 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,52 (2H), 0,75 (1H), 1,03 (1H), 1,21 (3H), 1,17-1,86 (10H), 1,97-2,56 (9H), 2,68 (1H), 3,73 (2H), 5,93 (1H) ppm.

Ejemplo 7a: (dienamina para la 6-alquilación)

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-3-pirrolidinil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-3,5-dien-21-carboxílico



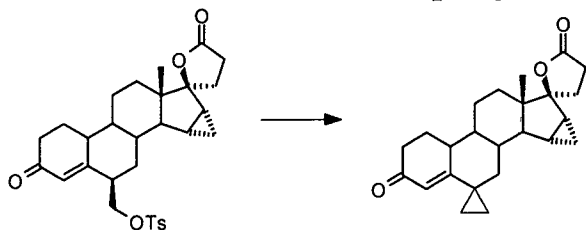
La solución de 500 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1 en 5,3 ml de metanol se mezcla con 280 μ l de pirrolidina y se calienta 2 horas a reflujo. Se enfría, se elimina el precipitado por succión, se lava con poco etanol y se obtienen 406 mg del compuesto del título, el cual se usa sin una purificación adicional.

Ejemplo 8: (6-espirociclopropanación (Corey))

γ -lactona del ácido 6,6-(1,2-etandiil)-17 β -hidroxi-

103

15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico



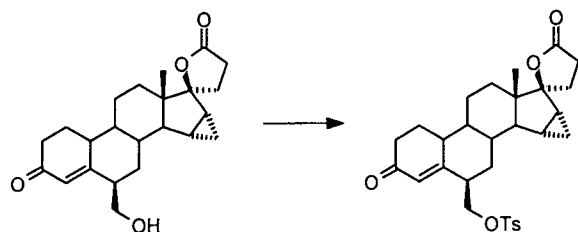
Se disuelven 100 mg de ioduro de trimetilsulfoxonio en 1,0 ml de dimetilsulfóxido, se mezcla con 18,5 mg de una dispersión al 60% de hidruro de sodio y se agita 2 horas a 23°C. Luego se agrega por goteo la solución de 58 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 8a en 2,5 ml de dimetilsulfóxido y se agita otras 3,5 horas a 23°C. Se vierte en agua, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se purifica por cromatografía. Se aíslan 20 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,43 (1H), 0,50 (1H), 0,53-0,62 (2H), 0,74 (1H), 0,85 (1H), 1,00 (1H), 1,17-1,37 (5H), 1,24 (3H), 1,42-1,53 (2H), 1,66 (1H), 1,78-1,88 (3H), 2,02 (1H), 2,09-2,32 (4H), 2,37-2,54 (3H), 5,70 (1H) ppm.

Ejemplo 8a: (6-tosiloximetilo)

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

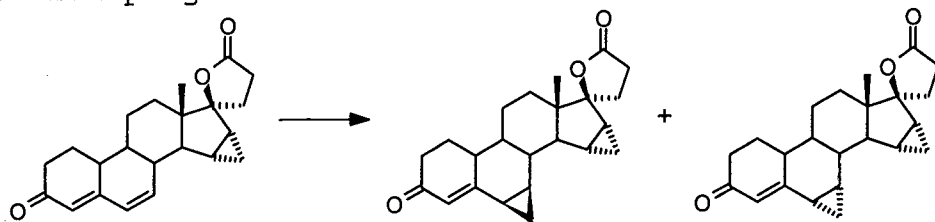
104



La solución de 150 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 7 en 7,5 ml de diclorometano se mezcla con 665 μ l de trietilamina, 190 mg de cloruro de ácido p-toluensulfónico y se agita 37 horas a 23°C. Se vierte en una solución saturada de carbonato de sodio, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con agua y solución saturada de cloruro de sodio, y se seca sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se purifica por cromatografía. Se aíslan 131 mg del compuesto del título.

Ejemplo 9:

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 β ,7 β -15 α ,16 α -bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico (A) y γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 α ,7 α -15 α ,16 α -bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico (B)



De manera análoga al ejemplo 8, se procesan 1,13 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 2, y después de reprocesar y purificar, se aíslan 46 mg del compuesto del título A, y también 222 mg del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: $\delta = 0,58-0,68$ (2H), $0,80-0,97$ (2H), $1,09-1,37$ (4H), $1,24$ (3H), $1,43-1,96$ (8H), $2,05-2,60$ (8H), $6,15$ (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: $\delta = 0,60$ (1H), $0,64-0,74$ (2H), $0,95$ (1H), $1,08$ (1H), $1,14-1,51$ (5H), $1,25$ (3H), $1,66$ (1H), $1,73-1,90$ (3H), $1,98-2,58$ (10H), $6,04$ (1H) ppm.

Tabla 1

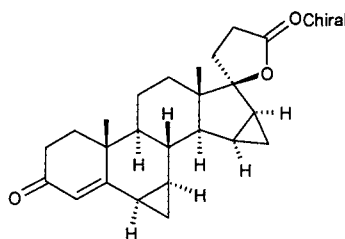
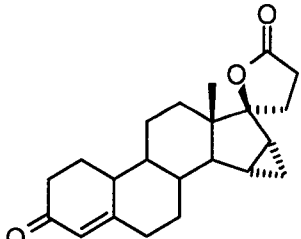
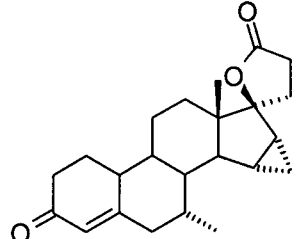
Ejemplo 10

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

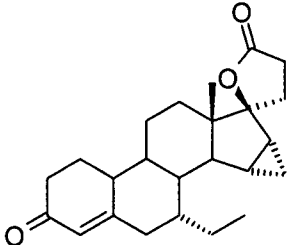
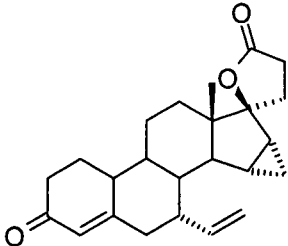
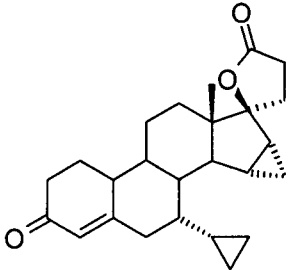
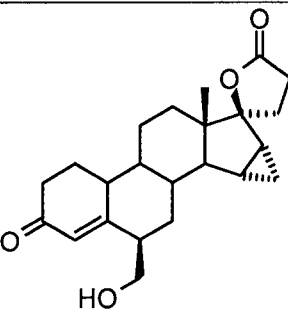
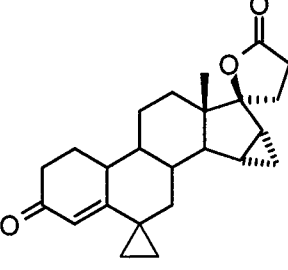
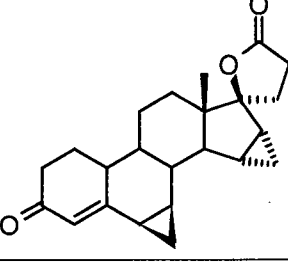
106

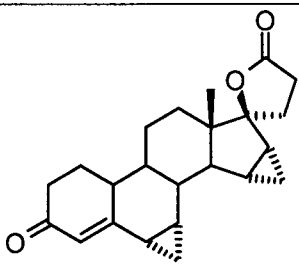
lados por gestágeno (p. ej. RankL), 3) efecto gestagénico sistémico en la hipófisis por medio del nivel de LH (reducción del nivel de LH aumentado por inducción estrogénica).

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®.

		Fijación en el receptor							
		Receptor de pro-gesterona (PR)		Receptor de mine-ralcorti-coide (MR)		Receptor de andrógeno			
	Estructura	IC50 [nM]		Factor de com-petición	Factor de competi-ción		IC50 [nM]	Factor de compe-tición	KF PR / KF MR
A		43,3	2,7	0,5	630	37	88	72,2	5,40
1		15	0,74	1,8	6	110,0	0,1	55,9	0,41
3		12,1	0,60	1,3	61	2,8	0,6	87,0	0,46

107

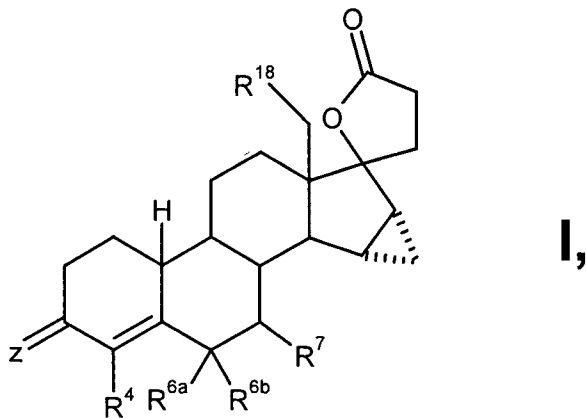
4		33	1,74	1,2	74	5,6	0,7	56,7	1,45
5		15	1,16	1,4	55	3,0	3,4	66,1	0,83
6		51	2,65	1,6	78	6,3	1,0	48,6	1,66
7		110 0	49,9 0	2,1	1000 0	1000, 0	910,0	22,8	23,76
8		8,9	0,71	0,9	26	1,4	0,1	69,7	0,79
9		16	0,86	0,7	420	38,5	1	77,4	1,16

9		24	1,28	0,5	330	30,3	23	107,4	2,46
---	---	----	------	-----	-----	------	----	-------	------

Los compuestos de los ejemplos 1, 3-6 y 8-9 poseen mejor selectividad en el receptor de progesterona (PR) comparado con el receptor de mineralcorticoide (MR) que se expresa con el cociente de los factores de competición KF_{PR}/KF_{MR} . Los cocientes están en un rango de 0,41-2,46 y por lo tanto claramente por debajo de DRSP (5,4).

REIVINDICACIONES

1. Derivados de γ -lactona del ácido 15,16-metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4,20(Z)-dien-3-ona-21-carboxílico de la fórmula general I



donde

Z es oxígeno, dos átomos de hidrógeno, un grupo $=\text{NOR}^1$
 $\text{O} = \text{NNHSO}_2\text{R}^1$,

R^1 es hidrógeno, C_1 - C_{10} -alquilo, arilo, C_7 - C_{20} -aralquilo,

R^4 es hidrógeno o halógeno,

R^{6a} , R^{6b} son iguales o diferentes, y son hidrógeno, C_1 - C_{10} -alquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo, C_2 - C_{10} -alquinilo, o forman juntos metileno o 1,2-etandiilo,

R^7 es hidrógeno, C_1 - C_{10} -alquilo, C_3 - C_6 -cicloalquilo, C_2 - C_{10} -alquenilo, C_2 - C_{10} -alquinilo,

R^{6a} , R^7 forman juntos un enlace, un oxígeno o un grupo metileno,

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

y también sus solvatos, hidratos, estereoisómeros y sales.

2. Derivados de γ -lactona del ácido 15 α ,16 α -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de

acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque Z se selecciona del grupo que comprende oxígeno, NOR^1 y NNHSO_2R^1 .

3. Derivados de γ -lactona del ácido $15\alpha,16\alpha$ -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque Z representa oxígeno.

4. Derivados de γ -lactona del ácido $15\alpha,16\alpha$ -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R^4 es hidrógeno o cloro.

5. Derivados de γ -lactona del ácido $15\alpha,16\alpha$ -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R^{6a} , R^{6b} forman juntos 1,2-etandiilo, o cada uno es hidrógeno.

6. Derivados de γ -lactona del ácido $15\alpha,16\alpha$ -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R^7 es hidrógeno o metilo o etilo o vinilo.

7. Derivados de γ -lactona del ácido $15\alpha,16\alpha$ -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R^{6a} y R^7 forman juntos un grupo metileno.

8. Derivados de γ -lactona del ácido $15\alpha,16\alpha$ -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R^{6a} y R^7 representan juntos un enlace.

9. Derivados de γ -lactona del ácido $15\alpha,16\alpha$ -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R^{18} es hidrógeno o metilo.

10. Derivados de γ -lactona del ácido $15\alpha,16\alpha$ -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del siguiente grupo:

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- $15\alpha,16\alpha$ -metilen-19-nor- 17α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- 7α -metil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen-19-nor- 17α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- 7β -metil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen-19-nor- 17α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- 7α -etil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen-19-nor- 17α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- 7β -etil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen-19-nor- 17α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- 7α -vinil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen-19-nor- 17α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- 7β -vinil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen-19-nor- 17α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- 7α -ciclopropil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen-19-nor- 17α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- 7β -ciclopropil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen-19-nor- 17α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi-6-metilen- $15\alpha,16\alpha$ -

metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 α -hidroximetil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 β -hidroximetil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

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

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 α ,7 α ,15 α ,16 α -bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 β ,7 β ,15 α ,16 α -bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,6-dien-3-ona-21-carboxílico

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

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

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

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

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

carboxílico

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

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

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

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

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

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

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

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

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 α ,7 α ,15 α ,16 α -bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-

carboxílico

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

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

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -metil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -metil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -etil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -etil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -vinil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -vinil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -ciclopropil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -ciclopropil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi-6-metilen-18-metil-
15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi-6 α -hidroximetil-18-
metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-
carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi-6 β -hidroximetil-18-
metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-
carboxílico

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

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi-6 α ,7 α ,15 α ,16 α -
bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi-6 β ,7 β ,15 α ,16 α -
bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

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

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

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

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

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

hidroxi-7 α -etil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carboxílico

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

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

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

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

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

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

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

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

γ -lactona del 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-en-21-carboxílico

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

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

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

11. Derivados de γ -lactona -ácido 15 α ,16 α -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, para la contracepción oral y para el tratamiento de trastornos pre, peri y posmenopáusicos.

12. Uso de los derivados de la γ -lactona -ácido 15 α ,16 α -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10 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 androgénico.

14. Medicamento que contiene al menos un derivado de γ -lactona -ácido 15 α ,16 α -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-

pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 bis 10, así como al menos una excipiente apropiado, aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

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

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

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

18. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 17, CARACTERIZADO porque el estrógeno natural es estradiol

19. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 17, CARACTERIZADO porque el estrógeno natural es estradiol-valerato.

20. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 17, CARACTERIZADO porque el estrógeno natural es un estrógeno conjugado.

21. Uso del derivado de γ -lactona del ácido $15\alpha,16\alpha$ -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 9 en la preparación de un medicamento para uso intrauterino.

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

23. Medicamento que contiene al menos un derivado de γ -lactona del ácido $15\alpha,16\alpha$ -metilen-17-hidroxi-19-nor-

17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 9, así como al menos una excipiente apropiado, aceptable desde el punto de vista farmacéutico, CARACTERIZADO porque está preparado para uso intrauterino.

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

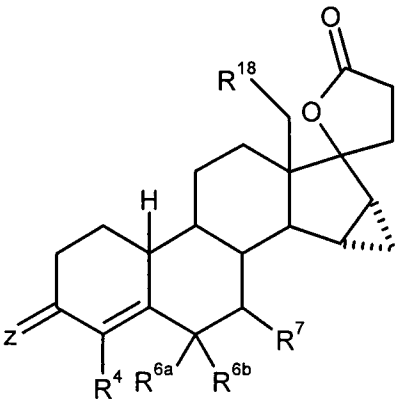
Título:

Derivados de 19-nor-esteroide que tiene un grupo 15 α ,16 α -metileno y un anillo de 17,17-espirolactona saturado, su uso y medicamentos que los comprenden

Resumen:

Los derivados de γ -lactona del ácido 15 α ,16 α -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de la presente invención poseen efectividad gestagénica. Tienen la fórmula química general I, en la cual Z se selecciona del grupo que comprende un átomo de oxígeno, dos átomos de hidrógeno, NOR y NNHSO₂R, donde R es hidrógeno, alquilo-C₁-C₁₀, arilo o aralquilo-C₇-C₂₀, R⁴ es hidrógeno o halógeno; además, R^{6a}, R^{6b} forman juntos metileno o 1,2-etandiilo o R^{6a} es hidrógeno y R^{6b} se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, alquilo-C₁-C₁₀, alqueno-C₂-C₁₀ o alquino-C₂-C₁₀, y R⁷ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, alquilo-C₁-C₁₀, cicloalquilo-C₃-C₆, alqueno-C₂-C₁₀ o alquino-C₂-C₁₀, o: R^{6a} es hidrógeno y R^{6b} y R⁷ juntos forman un enlace, un oxígeno o metileno, R¹⁸ representa hidrógeno o alquilo-C₁-C₃ y comprenden además sus solvatos, hidratos, estereoisómeros y sales.

121



1,

- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
(19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
(43) **Fecha de publicación internacional : 09 de julio de 2009 (09.07.2009)**
(10) **Número de publicación internacional: WO 2009/083272 A2**
-

- (51) **Clasificación internacional de patentes:**
C07J 53/00 (2006.01) A61P 5/34 (2006.01)
A61K 31/585 (2006.01)
- (21) **Número de solicitud internacional:** PCT/EP2008/011165
(22) **Fecha de presentación internacional:** 23 de diciembre de 2008 (23.12.2008)
(25) **Idioma de la presentación:** alemán
(26) **Idioma de la publicación:** alemán
(30) **Fecha de prioridad:**
10 2007 063 495.3 del 29 de diciembre de 2007 (29.12.2007) DE
- (71) **Solicitante (para todos los estados designados con excepción de US):**
BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse
178, 13353 Berlin (DE).
- (72) **Inventores; y**
(75) **Inventor/Solicitante (solamente para US):** **KLAR, Ulrich [DE/DE];** Isgrimsteig 8a,
13503 Berlin (DE). **KUHNKE, Joachim [DE/DE];** Schulstrasse 16, 14482 Potsdam
(DE). **BOHLMANN, Rolf [DE/DE];** Kühler Weg 6a, 14055 Berlin (DE). **HÜBNER,**
Jan [DE/DE]; Alice-und-Hella-Hirsch-Ring 14, 10317 Berlin (DE). **RING, Sven**
[DE/DE]; Ziegenhainer Oberweg 3, 07749 Jena (DE). **FRENZEL, Thomas [DE/DE];**
Wingertstrasse 2c, 65719 Hofheim (DE). **MENGES, Frederik [DE/DE];** Uzesring 53,
69198 Schriesheim (DE). **BORDEN, Steffen [DE/DE];** Ackerstrasse 80, 13355
Berlin (DE). **MUHN, Hans-Peter [DE/DE];** Markgrafenstrasse 61, 13465 Berlin (DE).
PRELLE, Katja [DE/DE]; Laurinsteig 31, 13465 Berlin (DE).
- (81) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada
tipo de protección nacional disponible): 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) **Estados designados** (en la medida en que no se indique lo contrario, para cada
tipo de protección regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), Patente europea (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), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

Publicado:

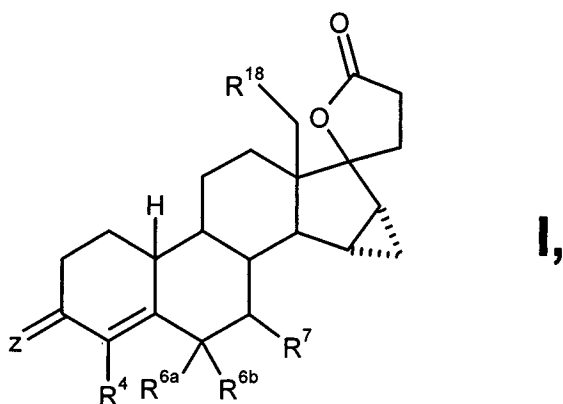
- Sin informe de búsqueda internacional y a ser publicada nuevamente cuando se
reciba dicho informe.
-

172

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations“) al comienzo de cada edicion regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

(54) Título: Derivados de 19-nor-esteroide que tiene un grupo 15 α ,16 α -metileno y un anillo de 17,17-espirolactona saturado, su uso y medicamentos que los comprenden

(57) Resumen:



Los derivados de γ -lactona del ácido 15 α ,16 α -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de la presente invención poseen efectividad gestagénica. Tienen la fórmula química general I, en la cual Z se selecciona del grupo que comprende un átomo de oxígeno, dos átomos de hidrógeno, NOR y NNHSO₂R, donde R es hidrógeno, alquilo-C₁-C₁₀, arilo o aralquilo-C₇-C₂₀, R⁴ es hidrógeno o halógeno; además, R^{6a}, R^{6b} forman juntos metileno o 1,2-etandiilo o R^{6a} es hidrógeno y R^{6b} se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, alquilo-C₁-C₁₀, alquenilo-C₂-C₁₀ o alquinilo-C₂-C₁₀, y R⁷ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, alquilo-C₁-C₁₀, cicloalquilo-C₃-C₆, alquenilo-C₂-C₁₀ o alquinilo-C₂-C₁₀, o: R^{6a} es hidrógeno y R^{6b} y R⁷ juntos forman un enlace, un oxígeno o metileno, R¹⁸ representa hidrógeno o alquilo-C₁-C₃ y comprenden además sus solvatos, hidratos, estereoisómeros y sales.

123

(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 2009/083272 A3

(51) Internationale Patentklassifikation:
C07J 53/00 (2006.01) **A61P 5/34** (2006.01)
A61K 31/585 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/011165

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 063 495.3
29. Dezember 2007 (29.12.2007) DE

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

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KLAR, Ulrich** [DE/DE]; Isgrimsteig 8a, 13503 Berlin (DE). **KUHNKE, Joachim** [DE/DE]; Schulstrasse 16, 14482 Potsdam (DE). **BOHLMANN, Rolf** [DE/DE]; Kühler Weg 6a, 14055 Berlin (DE). **HÜBNER, Jan** [DE/DE]; Alice-und-Hella-Hirsch-Ring 14, 10317 Berlin (DE). **RING, Sven** [DE/DE]; Ziegenhainer Oberweg 3, 07749 Jena (DE). **FRENZEL, Thomas** [DE/DE]; Wingertstrasse 2c, 65719 Hofheim (DE). **MENGES, Frederik** [DE/DE]; Uzesring

53, 69198 Schriesheim (DE). **BORDEN, Steffen** [DE/DE]; Ackerstrasse 80, 13355 Berlin (DE). **MUHN, Hans-Peter** [DE/DE]; Markgrafenstrasse 61, 13465 Berlin (DE). **PRELLE, Katja** [DE/DE]; Laurinsteig 31, 13465 Berlin (DE).

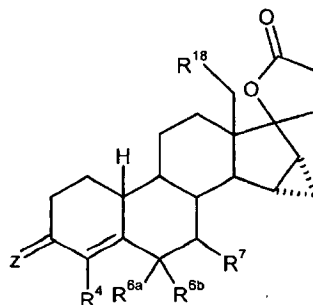
(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,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

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 19-NOR-STEROID DERIVATIVES WITH A 15 α ,16 α -METHYLENE GROUP AND A SATURATED 17,17-SPIROLACTONE RING, USE THEREOF, AND MEDICAMENTS CONTAINING SAID DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: 19-NOR-STEROIDDERIVATE MIT EINER 15 α ,16 α -METHYLENGRUPPE UND EINEM GESÄTTIGTEN 17,17-SPIROLACTONRING, DEREN VERWENDUNG SOWIE DIESE DERIVATE ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to 15 α ,16 α -methylene-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-one-21-carboxylic acid γ -lactone derivatives having a gestagen effect. They are of general chemical formula (I) wherein Z is selected from the group comprising an oxygen atom, two hydrogen atoms, NOR and NNHSO₂R wherein R is hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, aryl or C₇-C₂₀-aralkyl ist, R⁴ is hydrogen or halogen, and additionally either: R^{6a}, R^{6b} together form methylene or 1,2-ethanediyl or R^{6a} is hydrogen and R^{6b} is selected from the group comprising hydrogen, C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl or C₂-C₁₀ alkynyl, and R⁷ is selected from the group com-



9/083272 A3

27. August 2009

- Die 15 α ,16 α -Methylen-17-hydroxy-19-nor-17-pregna-4-en-3-on-21-carbonsäure γ -Lacton- Derivate der vorliegenden Erfindung besitzen gestagene Wirksamkeit. Sie haben die allgemeine chemische Formel (I), in der Z ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend die Stereomereffekte α und β ; W = Wasserstoff, NOR und BRISO, R = H oder R = Wasserstoff, C = C, Alkyl, Aryl oder C = C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/011165

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07J53/00 A61K31/585 A61P5/34

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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2006/072467 A (SCHERING AG [DE]; BOHLMANN ROLF [DE]; BITTLER DIETER [DE]; KUENZER HER) 13 July 2006 (2006-07-13) cited in the application	1-24
X	claims 1,10	1-9, 11-24
Y	EP 0 150 157 A (SCHERING AG [DE]) 31 July 1985 (1985-07-31) cited in the application claims 4,5	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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 Juli 2009

Date of mailing of the international search report

09/07/2009

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer

126

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/011165

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KANDEMIRLI FATMA ET AL: "Investigation of structure-activity relationship on 17-spirolactone derivatives: the electronic-topological approach" FARMACO, SOCIETA CHIMICA ITALIANA, PAVIA, IT, vol. 57, no. 7, 1 July 2002 (2002-07-01), pages 601-607, XP002418597 ISSN: 0014-827X page 604; table 1; compounds 2,3,8,11,15,17,21 -----	1-24

1727

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/011165

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 0150157	A	31-07-1985	AU 568715 B2	07-01-1988
			AU 3791285 A	01-08-1985
			CA 1267888 A1	17-04-1990
			DD 232281 A5	22-01-1986
			DE 3402329 A1	01-08-1985
			DK 15385 A	21-07-1985
			ES 8605535 A1	01-09-1986
			FI 850151 A	21-07-1985
			GR 850138 A1	13-05-1985
			HU 37631 A2	23-01-1986
			IE 57837 B1	21-04-1993
			IL 74066 A	31-07-1988
			JP 1850912 C	21-06-1994
			JP 5064638 B	16-09-1993
			JP 60161997 A	23-08-1985
			NO 850224 A	22-07-1985
			PT 79839 A	01-02-1985
			US 4584288 A	22-04-1986
			ZA 8500441 A	25-09-1985

128

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/011165

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

INV. C07J53/00 A61K31/585 A61P5/34

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

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter 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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 2006/072467 A (SCHERING AG [DE]; BOHLMANN ROLF [DE]; BITTLER DIETER [DE]; KUENZER HER) 13. Juli 2006 (2006-07-13) in der Anmeldung erwähnt	1-24
X	Ansprüche 1,10	1-9, 11-24
Y	EP 0 150 157 A (SCHERING AG [DE]) 31. Juli 1985 (1985-07-31) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 4,5	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

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2. Juli 2009

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

09/07/2009

129

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/011165

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Beitr. Anspruch Nr.
Y	KANDEMIRLI FATMA ET AL: "Investigation of structure-activity relationship on 17-spirolactone derivatives: the electronic-topological approach" FARMACO, SOCIETA CHIMICA ITALIANA; PAVIA, IT, Bd. 57, Nr. 7, 1. Juli 2002 (2002-07-01), Seiten 601-607, XP002418597 ISSN: 0014-827X Seite 604; Tabelle 1; Verbindungen 2,3,8,11,15,17,21 -----	1-24

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/011165

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 0150157 A	31-07-1985	AU 568715 B2	07-01-1988
		AU 3791285 A	01-08-1985
		CA 1267888 A1	17-04-1990
		DD 232281 A5	22-01-1986
		DE 3402329 A1	01-08-1985
		DK 15385 A	21-07-1985
		ES 8605535 A1	01-09-1986
		FI 850151 A	21-07-1985
		GR 850138 A1	13-05-1985
		HU 37631 A2	23-01-1986
		IE 57837 B1	21-04-1993
		IL 74066 A	31-07-1988
		JP 1850912 C	21-06-1994
		JP 5064638 B	16-09-1993
		JP 60161997 A	23-08-1985
		NO 850224 A	22-07-1985
		PT 79839 A	01-02-1985
		US 4584288 A	22-04-1986
		ZA 8500441 A	25-09-1985



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-078685- -00000-0000

Fecha: 2010-06-29 18:04:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 130

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO L ☐

☐	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 078685
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/011165
	Fecha inicio fase nacional	29/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

Nº 1 0555

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

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

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

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

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

20 AGO. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

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

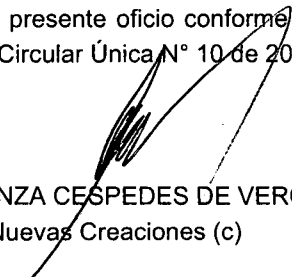
REFERENCIA	Radicación No.	10 078685
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/011165
	Fecha inicio fase nacional	29/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

10556

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)

20 AGO. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11

9. Derivados de γ -lactona del ácido $15\alpha,16\alpha$ -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADOS porque R^{18} es hidrógeno o metilo.

10. Derivados de γ -lactona del ácido $15\alpha,16\alpha$ -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionados del siguiente grupo:

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- $15\alpha,16\alpha$ -metilen-19-nor- 17α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- 7α -metil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen-19-nor- 17α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- 7β -metil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen-19-nor- 17α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- 7α -etil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen-19-nor- 17α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- 7β -etil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen-19-nor- 17α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- 7α -vinil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen-19-nor- 17α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- 7β -vinil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen-19-nor- 17α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- 7α -ciclopropil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen-19-nor- 17α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi- 7β -ciclopropil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen-19-nor- 17α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi-6-metilen- $15\alpha,16\alpha$ -

metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 α -hidroximetil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 β -hidroximetil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

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

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 α ,7 α ,15 α ,16 α -bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-6 β ,7 β ,15 α ,16 α -bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4,6-dien-3-ona-21-carboxílico

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

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

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

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

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

carboxílico

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

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

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

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

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

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

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

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

γ -lactona del ácido (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 β -hidroxi-6 α ,7 α ,15 α ,16 α -bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-

carboxílico

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

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

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -metil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -metil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -etil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -etil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -vinil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -vinil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 α -ciclopropil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17 β -hidroxi-7 β -ciclopropil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi-6-metilen-18-metil-
15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi-6 α -hidroximetil-18-
metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-
carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi-6 β -hidroximetil-18-
metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-
carboxílico

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

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi-6 α ,7 α ,15 α ,16 α -
bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

γ -lactona del ácido 17β -hidroxi-6 β ,7 β ,15 α ,16 α -
bismetilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico

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

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

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

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

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

hidroxi-7 α -etil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-19-nor-17 α -pregna-4-en-21-carboxílico

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

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

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

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

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

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

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

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

γ -lactona del 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-en-21-carboxílico

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

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

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

11. Derivados de γ -lactona -ácido 15 α ,16 α -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, para la contracepción oral y para el tratamiento de trastornos pre, peri y posmenopáusicos.

12. Uso de los derivados de la γ -lactona -ácido 15 α ,16 α -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10 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 androgénico.

14. Medicamento que contiene al menos un derivado de γ -lactona -ácido 15 α ,16 α -metilen-17-hidroxi-19-nor-17-

pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 bis 10, así como al menos una excipiente apropiado, aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

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

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

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

18. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 17, CARACTERIZADO porque el estrógeno natural es estradiol

19. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 17, CARACTERIZADO porque el estrógeno natural es estradiol-valerato.

20. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 17, CARACTERIZADO porque el estrógeno natural es un estrógeno conjugado.

21. Uso del derivado de γ -lactona del ácido $15\alpha,16\alpha$ -metilen-17-hidrox-19-nor-17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 9 en la preparación de un medicamento para uso intrauterino.

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

23. Medicamento que contiene al menos un derivado de γ -lactona del ácido $15\alpha,16\alpha$ -metilen-17-hidrox-19-nor-

17-pregna-4-en-3-ona-21-carboxílico de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 9, así como al menos una excipiente apropiado, aceptable desde el punto de vista farmacéutico, CARACTERIZADO porque está preparado para uso intrauterino.

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