



PGT

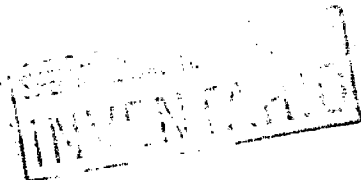
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organización y
Digitalización CSA Ltda

10 - 78689

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION



TITULO: DERIVADO 15,16-METILEN-17-(1'-PROPENIL)-17-3'-OXIDOESTRA-4- EN-3-ONA, SU USO Y MEDICAMENTO QUE LO CONTIENE

SOLICITANTE: BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT

DIRECCIÓN: Müllerstrasse 178, 13353, Berlín, Alemania

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 29 de junio de 2010

P2010/000100

29-07-2010



No. 10-078689- -00000-0000

Fecha: 2010-06-29 18:06:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411- PRESENTACION Folios: 173

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000100

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: BAYER SCHERING PHARMA
AKTIENGESELLSCHAFTDirección: Müllerstrasse 178, 13353 Berlín,
AlemaniaNacionalidad o Domicilio: AlemanaLugar de Constitución: Alemania

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: J. IAN RAISBECKDirección: Diagonal 34 No. 5-28 BogotáTeléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.376.996 Btá
TP 135.799INVENTOR (ES)
(72)Nombre: VER PAGINA ADJUNTADirección: VER PAGINA ADJUNTANacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2008/011164Fecha Diciembre 23, 2008Publicación Internacional No. WO 2009/083271Fecha Julio 9, 2009

6

Título (54) DERIVADO 15, 16 - METILEN-17 - (1'-PROPENIL) -17-3'-
OXIDOESTRA-4-EN-ONA, SU USO Y MEDICAMENTO QUE LO CONTIENEClasificación Internacional (51) C07J 53/00, A61K 31/58, A61P 5/34, A61P 5/26
A61P 5/42,

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DE

(32) Fecha

Diciembre 29, 2007

(31) Número de Solicitud

10 2007 063 496.1

9

Comprobante de pago No. 10-Fecha Junio de 2010

10

ANEXOS☒

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

2

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

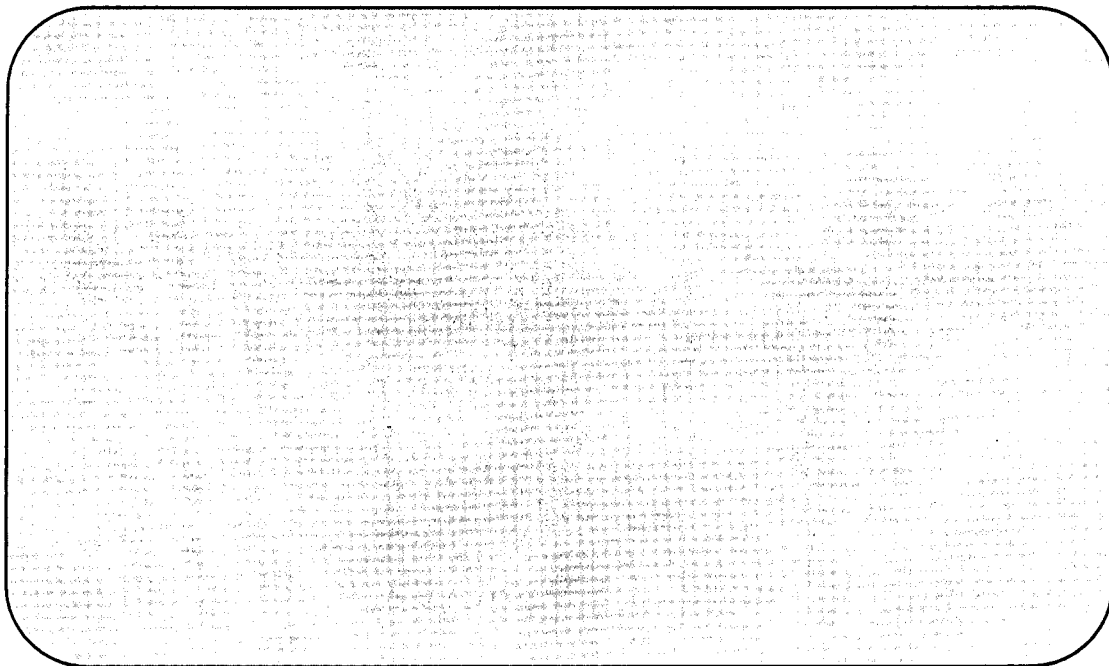
☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK
 FIRMA: *J. Ian Raisbeck*
 C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2008/011164

3

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

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

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

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

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

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

LISTA DE INVENTORES

PCT/EP2008/011165

4

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

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

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

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

5

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 52,836
FECHA : JUNIO 29 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-078689- -00000-0000

Fecha: 2010-06-29 18:06:12 Dep. 2020 DIR NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 173

***** CONSIGNACION *****

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

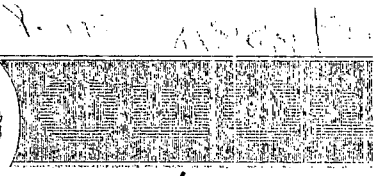
***** CONCEPTO *****

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

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



6

N 007422051

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

CECBA - LEY404 GCBA
LEGATIZACION
070312113346
13:51:46
\$20.00
12/03/2007

CECBA - LEY404 GCBA
REPÚBLICA ARGENTINA
070312054713
13:51:54
\$39.00
12/03/2007



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 Millerstrasse 178,
13353, Berlín, Alemania, sobre cuya plena vigencia responde la requirente bajo jura-
mento.- Yo, la Autorizante, hago constar: a) Que el instrumento de poder cuya incor-
poración y transcripción a este protocolo solicita la compareciente, se encuentra ex-
tendido en idioma castellano, certificadas las firmas por notario en idioma alemán,
debidamente legalizado en idioma alemán (Sello de Apostilla de la Convención de La
Haya del 5 de octubre de 1961) y traducido en lo pertinente al idioma nacional por la
Traductora Pública Laura Thieberger.- b) Que la compareciente en virtud de lo mani-
festado tiene interés legítimo en su requerimiento.- En consecuencia, me hace entrega
en este acto del original del instrumento de poder relacionado con su respectiva tra-
ducción al idioma nacional, el que agrego a la presente y transcripto dice: "MOE-



7

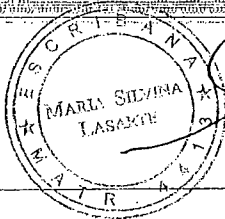
N 007422052

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



N 037422052

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

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



N 007422053

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

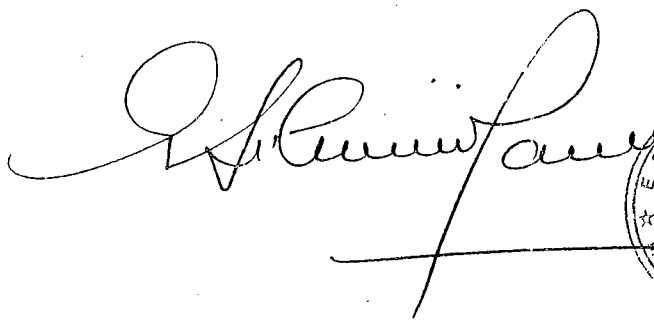


9

N 007422054

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

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






NC07422054

- 26
- 27
- 28
- 29
- 30
- 31
- 32
- 33
- 34
- 35
- 36
- 37
- 38
- 39
- 41
- 42
- 43
- 44
- 45
- 46
- 47
- 48
- 49
- 50



L 007495419

16

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

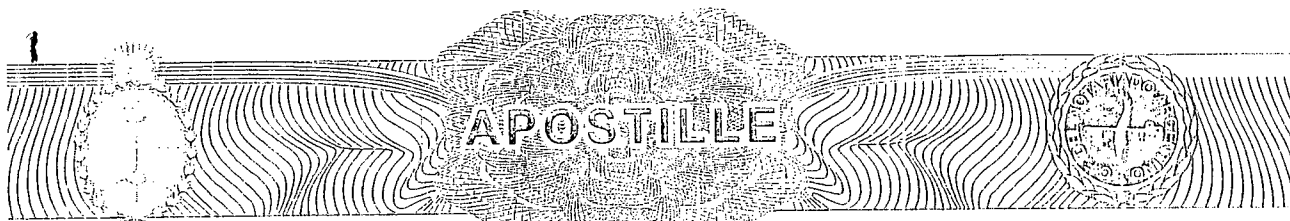


[Handwritten signature]

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

Sello / Timbre
BAJOS
CIUDAD de
OS AIRES



10. Firma

COLEGIO DE ESCRIBANOS
GOBIERNO
CORRIERO

12

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



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

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/083271 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

C07J 53/00 (2006.01) A61P 5/26 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01) A61P 5/42 (2006.01)
A61P 5/34 (2006.01)

(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). MÜHN, Hans, Peter [DE/DE]; Markgrafenstrasse 61, 13465 Berlin (DE). PRELLE, Katja [DE/DE]; Laurinsteig 31, 13465 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/011164

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

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 063 496.1
29. Dezember 2007 (29.12.2007) DE

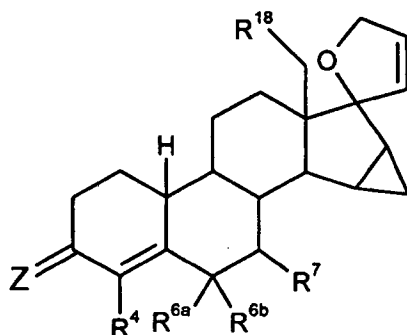
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER SCHERING PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(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,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: 15,16-METHYLENE-17-(1'-PROPENYL)-17,3'-OXIDOESTRA-4-EN-3-ONE DERIVATIVE, USE THEREOF, AND MEDICAMENT CONTAINING SAID DERIVATIVE

(54) Bezeichnung: 15,16-METHYLEN-17-(1'-PROPENYL)-17,3'-OXIDOESTRA-4-EN-3-ON-DERIVAT, DESSEN VERWENDUNG UND DAS DERIVAT ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL



(I)

(57) Abstract: The invention relates to 15,16-methylene-17-(1'-propenyl)-17-3'-oxidoes- tra-4-en-3-one derivatives with general chemical formula (I), wherein Z, R⁴, R^{6a}, R^{6b}, R⁷ and R¹⁸ have the designations given in claim 1, and to the solvates, hydrates, stereoisomers and salts thereof, including all crystal modifications and all stereoisomers of said compounds. The invention also relates to the use of said derivatives for producing a medicament for oral contraception and for the treatment of premenopausal, perimenopausal and postmenopausal troubles, and

medicaments containing said derivatives, especially the application thereof in the cited cases. The derivatives according to the invention have a gestagen effect, and in preferred cases, also an anti-mineral corticoid and neutral to lightly androgenous effect.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft 15,16-Methylen-17-(1'-propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on- Derivate mit der allgemeinen chemischen Formel (I), wobei die Z, R⁴, R^{6a}, R^{6b}, R⁷ und R¹⁸ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren Solvate, Hydrate und Salze, einschließlich aller Kristallmodifikationen und aller Stereoisomere dieser Verbindungen. Die Erfindung betrifft außerdem die Verwendung dieser Derivate zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen Kontrazeption und zur Behandlung von prä-, peri- und postmenopausalen Beschwerden sowie Arzneimittel, die derartige Derivate enthalten, insbesondere Anwendung in den vorgenannten Indikationsfällen. Die erfindungsgemäßen Derivate weisen eine gestagene und in bevorzugten Fällen zusätzlich eine antimineralcorticoide und neutrale bis leicht androgene Wirkung auf.

WO 2009/083271 A1



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.

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:

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

14

15,16-Methylen-17-(1'-propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat, dessen Verwendung und das Derivat enthaltende Arzneimittel

Beschreibung

5

Die Erfindung betrifft neue 15,16-Methylen-17-(1'-propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivate mit gestagener Wirkung, deren Verwendung sowie die Derivate enthaltende Arzneimittel, beispielsweise zur Behandlung von prä-, peri- und postmenopausalen sowie von prämenstruellen Beschwerden.

10

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

15 „Organisch-chemische Nomenklatur“ S. 60 ff. zu entnehmen).

So offenbart WO 2006/072467 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

20 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 2006/072467 A1 weiter ein 18-Methyl-19-nor-17-pregn-4-en-21,17-carbolacton sowie diese enthaltende pharmazeutische Präparate vorgeschlagen, welche über eine höhere gestagene Potenz als Drospirenon verfügen.

25

30

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

B

In EP 0 245 170 A1 sind ferner Steroidverbindungen offenbart, in denen in 17-Stellung ein ungesättigter Spiroether und in 11-Stellung ein aromatischer Rest enthalten sind. Die Wirkung dieser Verbindungen wird als progestomimetisch oder antiprogestomimetisch, androgen oder antiandrogen sowie antiglucocorticoid angegeben.

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

Diese Aufgabe wird durch die erfindungsgemäßen 15,16-Methylen-17-(1'-propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivate gemäß Anspruch 1, die Verwendung der erfindungsgemäßen Derivate gemäß Anspruch 12 sowie ein mindestens ein erfindungsgemäßes Derivat enthaltendes Arzneimittel gemäß Anspruch 14, insbesondere zur oralen Kontrazeption und zur Behandlung von prä-, peri- und postmenopausalen Beschwerden, gelöst. Vorteilhaft Ausführungsformen der Erfindung sind in den Unteransprüchen angegeben.

Die Nummerierung des C-Gerüsts der erfindungsgemäßen Derivate mit den allgemeinen chemischen Formel I folgt in üblicher Weise der Nummerierung eines Steroidgerüsts, beispielsweise beschrieben in Fresenius, a.a.O. Die Nummerierung der in den Ansprüchen angegebenen Reste entspricht in analoger Weise ihrer Bindungsposition am C-Gerüst der Derivate, soweit dies R^4 , R^6 , R^7 und R^{18} betrifft. So bindet beispielsweise der Rest R^4 an die C^4 -Position des erfindungsgemäßen Derivats.

Hinsichtlich der zu Z definierten Gruppen binden die Gruppen NOR' und $NNHSO_2R'$ jeweils mit einer Doppelbindung über N an das C-Gerüst des Derivats gemäß $=NOR'$ bzw.

16

=NNH-SO₂R'. OR' in NOR' und NHSO₂R' in NNHSO₂R' können syn- oder antiständig stehen.

Unter Alkyl in R', R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R^{21a}, R^{21b} und R²² sowie in anderen Fällen
5 sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkylgruppen mit der angegebenen Anzahl an Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls 1-10 Kohlenstoffatomen zu verstehen, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, Heptyl, Decyl. Unter Alkyl in R¹⁸ ist insbesondere Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl und unter R²² Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl,
10 Isopentyl, Neopentyl, Hexyl, zu verstehen. Die Alkylgruppen R', R^{6a}, R^{6b}, R⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R^{21a}, R^{21b} und R²² können ferner perfluoriert oder durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₄-Alkoxygruppen, C₆-C₁₂-Arylgruppen (die wiederum durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können) substituiert sein. Insbesondere kann Alkyl daher auch für Hydroxymethylen (HO-CH₂), Hydroxyethylen (HO-C₂H₄), Hydroxypropylen (HO-C₃H₆) und
15 Hydroxybutylen (HO-C₄H₈) sowie deren Isomere stehen.

Unter Alkenyl in R^{6a}, R^{6b} und R⁷ sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkenylgruppen mit 2-10 Kohlenstoffatomen zu verstehen, wie beispielsweise Vinyl, Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Isobutenyl, Isopentenyl.
20

Unter Alkynyl in R^{6a}, R^{6b} und R⁷ sind gerad- oder verzweigt-kettige Alkynylgruppen mit 2-10 Kohlenstoffatomen zu verstehen, wie beispielsweise Ethinyl, Propinyl, Butinyl, Pentinyl, Isobutinyl, Isopentinyl.

25 Die Alkenyl- und Alkynylgruppen R^{6a}, R^{6b} und R⁷ können durch 1-5 Halogenatome, Hydroxygruppen, C₁-C₃-Alkoxygruppen, C₆-C₁₂-Arylgruppen (die wiederum durch 1-3 Halogenatome substituiert sein können) substituiert sein.

Unter Cycloalkyl in R⁷ sind Cycloalkylgruppen mit 3-6 Kohlenstoffatomen zu verstehen,
30 beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Die Cycloalkylgruppen R⁷ können durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, NH₂, NO₂, N₃, CN, C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Acyl, C₁-C₁₀-Acyloxy-Gruppen substituiert sein.

A

Unter Aryl in R' und in anderen Fällen sind substituierte und unsubstituierte carbocyclische oder heterocyclische Reste mit einem oder mehreren Heteroatomen zu verstehen, wie zum Beispiel Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl, Pyridyl, Pyrazolyl, Pyrimidinyl, Oxazolyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolyl, Thiazolyl, die einfach oder mehrfach mit Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, NH₂, NO₂, N₃, CN, C₁-C₁₀-Alkyl, C₁-C₁₀-Acyl, C₁-C₁₀-Acyloxy-Gruppen, substituiert sein können. Soweit ansonsten Aryl als Substituent an Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl erwähnt wird, handelt es sich insbesondere um Arylgruppen mit 6-12 Ringkohlenstoffatomen.

- 10 Unter Aralkyl in R' sind Aralkylgruppen zu verstehen, die im Ring bis zu 14 Kohlenstoffatome, bevorzugt 6 bis 10 C-Atome, und in der Alkylkette 1 bis 8, bevorzugt 1 bis 4, Kohlenstoffatome enthalten können. Als Aralkylreste kommen beispielsweise Benzyl, Phenylethyl, Naphthylmethyl, Naphthylethyl, Furylmethyl, Thienylethyl, Pyridylpropyl in Betracht. Die Ringe können einfach oder mehrfach durch Halogen, OH, O-Alkyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, NO₂, N₃, CN, C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₂₀-Acyl, C₁-C₂₀-Acyloxy-Gruppen substituiert sein.

Soweit Alkoxy (O-Alkyl) erwähnt wird, handelt es sich um Alkoxygruppen mit 1-4 Kohlenstoffatomen. Alkoxy kann insbesondere Methoxy, Ethoxy und Propoxy sein.

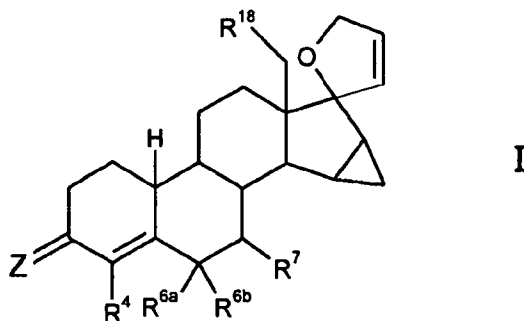
- 20 Soweit Acyl (CO-Alkyl) erwähnt wird, handelt es sich um Acylgruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen. Acyl kann insbesondere Formyl, Acetyl, Propionyl und Butyryl sein.

Soweit Acyloxy (O-CO-Alkyl) erwähnt wird, handelt es sich um Acyloxygruppen mit 1-20 Kohlenstoffatomen. Acyloxy kann insbesondere Formyloxy, Acetyloxy, Propionyloxy und Butyryloxy sein.

Halogen bedeutet Fluor, Chlor oder Brom. Unter diesen ist Chlor bevorzugt.

- Die vorliegende Erfindung betrifft 15,16-Methylen-17-(1'-propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivate mit der allgemeinen chemischen Formel I:

18



worin

- 5 Z ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Sauerstoff, zwei Wasserstoffatome, NOR' und NNHSO₂R', worin R' Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl oder C₇-C₂₀-Aralkyl ist,
- R⁴ ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und Halogen,
- 10 ferner entweder:
- R^{6a}, R^{6b} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl und C₂-C₁₀-Alkynyl, oder gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl bilden und
- R⁷ ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl und C₂-C₁₀-Alkynyl,
- 15 oder:
- R^{6a}, R⁷ gemeinsam Sauerstoff oder eine Methylengruppe bilden oder unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C⁶ und C⁷ entfallen und
- 20 R^{6b} ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl und C₂-C₁₀-Alkynyl,
- R¹⁸ ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und C₁-C₃-Alkyl.

- 25 Ferner betrifft die Erfindung auch die Solvate, Hydrate und Salze der erfindungsgemäße Derivate, einschließlich aller Kristallmodifikationen und aller Stereoisomere dieser Derivate.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist Z ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Sauerstoff, NOR' und $\text{NNHSO}_2\text{R}'$.

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

5

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist R^4 ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und Chlor.

10

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

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

15

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung bilden R^{6a} und R^7 gemeinsam eine Methylengruppe.

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

20

Gemäß einer weiter bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist R^{18} ausgewählt aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und Methyl.

25

Besonders bevorzugt sind Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel I, worin:

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

R^4 Wasserstoff oder Halogen ist,

30

ferner entweder:

R^{6a} , R^{6b} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkynyl, oder gemeinsam Methylen oder 1,2-Ethandiyl bilden und

20

R^7 Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkynyl ist,

oder:

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

R^{6b} Wasserstoff, C_1 - C_6 -Alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl oder C_2 - C_6 -Alkynyl ist und

R^{18} Wasserstoff oder C_1 - C_2 -Alkyl ist,

10

wobei auch in diesem Falle die Solvate, Hydrate und Salze der erfindungsgemäße Derivate, einschließlich aller Kristallmodifikationen und aller Stereoisomere dieser Derivate einbezogen sind.

15 Weiter besonders bevorzugt sind Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel I, worin

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

R^4 Wasserstoff, Chlor oder Brom ist,

20

ferner entweder:

R^{6a} , R^{6b} jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C_1 - C_3 -Alkyl und C_2 - C_4 -Alkenyl, oder gemeinsam Methylengruppe oder 1,2-Ethandiyl bilden und

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

oder:

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

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

R^{18} Wasserstoff oder Methyl ist,

21

wobei auch in diesem Falle die Solvate, Hydrate und Salze der erfindungsgemäße Derivate, einschließlich aller Kristallmodifikationen und aller Stereoisomere dieser Derivate einbezogen sind.

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

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

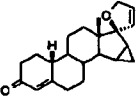
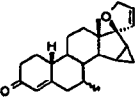
Ausdrücklich mit einbezogen sind auch erfindungsgemäße Derivate in Form von Solvaten, insbesondere von Hydraten, wobei die erfindungsgemäßen Verbindungen demgemäß
20 polare Lösungsmittel, insbesondere von Wasser, als Strukturelement des Kristallgitters der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten. Das polare Lösungsmittel, insbesondere Wasser, kann in einem stöchiometrischen oder auch unstöchiometrischen Verhältnis vorliegen. Bei stöchiometrischen Solvaten, Hydraten spricht man auch von Hemi-, (Semi-),
25 Mono-, Sesqui-, Di-, Tri-, Tetra-, Penta-, usw. Solvaten oder Hydraten.

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

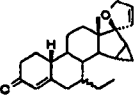
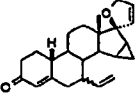
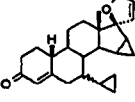
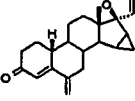
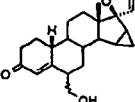
22

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

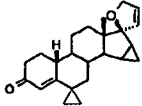
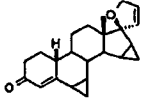
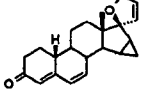
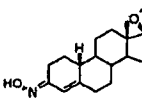
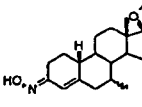
Die nachstehend genannten Verbindungen sind insbesondere bevorzugt (zusätzlich ist eine Verweisung auf die weiter unten beschriebenen Synthesebeispiele aufgenommen):

	17α-(1'-Propenyl)-15α,16α-methylen-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 12) 17α-(1'-Propenyl)-15β,16β-methylen-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 8)
	7α-Methyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 14) 7α-Methyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	7β-Methyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 7β-Methyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on

23

	7α-Ethyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 15A) 7α-Ethyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	7β-Ethyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 15B) 7β-Ethyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	7α-Vinyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 16A) 7α-Vinyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	7β-Vinyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 16B) 7β-Vinyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	7α-Cyclopropyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 17A) 7α-Cyclopropyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	7β-Cyclopropyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 17B) 7β-Cyclopropyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	6-Methylen-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 6-Methylen-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	6α-Hydroxymethylen-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 6α-Hydroxymethylen-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on

24

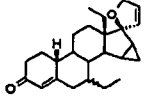
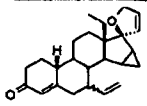
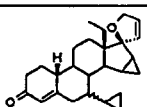
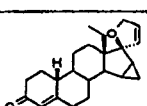
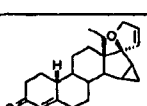
	6β-Hydroxymethylen-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 6β-Hydroxymethylen-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	6,6-(1,2-Ethandiol)-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 6,6-(1,2-Ethandiol)-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	6α,7α;15α,16α-Bismethylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 6β,7β;15α,16α-Bismethylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 6α,7α;15β,16β-Bismethylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 6β,7β;15β,16β-Bismethylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	17α-(1'-Propenyl)-15α,16α-methylen-17β-3'-oxidoestra-4,6-dien-3-on (Beispiel 13) 17α-(1'-Propenyl)-15β,16β-methylen-17β-3'-oxidoestra-4,6-dien-3-on (Beispiel 11)
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17α-(1'-propenyl)-15α,16α-methylen-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17α-(1'-propenyl)-15β,16β-methylen-17β-3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7α-methyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7α-methyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7β-methyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7β-methyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en

	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 α -ethyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 α -ethyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 β -ethyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 β -ethyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 α -vinyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 α -vinyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 β -vinyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 β -vinyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 α -cyclopropyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 α -cyclopropyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 β -cyclopropyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 β -cyclopropyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6-methylen-17 α -(1'-propenyl)-15 α ,16 α -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6-methylen-17 α -(1'-propenyl)-15 β ,16 β -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 α -Hydroxymethylen-17 α -(1'-propenyl)-15 α ,16 α -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 α -Hydroxymethylen-17 α -(1'-propenyl)-15 β ,16 β -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en

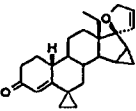
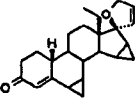
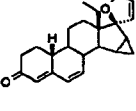
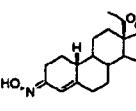
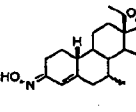
26

	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6β-Hydroxymethylen-17α-(1'-propenyl)-15α,16α-methylen-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6β-Hydroxymethylen-17α-(1'-propenyl)-15β,16β-methylen-17β-3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-ethandiyl)-17α-(1'-propenyl)-15α,16α-methylen-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-ethandiyl)-17α-(1'-propenyl)-15β,16β-methylen-17β-3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6α,7α;15α,16α-bismethylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6β,7β;15α,16α-bismethylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6α,7α;15β,16β-bismethylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6β,7β;15β,16β-bismethylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17α-(1'-propenyl)-15α,16α-methylen-17β-3'-oxidoestra-4,6-dien (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17α-(1'-propenyl)-15β,16β-methylen-17β-3'-oxidoestra-4,6-dien
	17α-(1'-Propenyl)-18-methyl-15α,16α-methylen-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 17α-(1'-Propenyl)-18-methyl-15β,16β-methylen-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	7α,18-Dimethyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 7α,18-Dimethyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 4A)
	7β,18-Dimethyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 7β,18-Dimethyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on

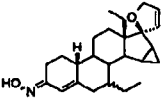
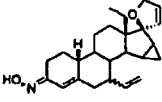
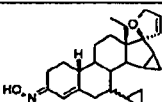
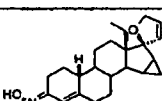
27

	7α-Ethyl-18-methyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 7α-Ethyl-18-methyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 5A)
	7β-Ethyl-18-methyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 7β-Ethyl-18-methyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 5B)
	7α-Vinyl-18-methyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 7α-Vinyl-18-methyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 6A)
	7β-Vinyl-18-methyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 7β-Vinyl-18-methyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	7α-Cyclopropyl-18-methyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 7α-Cyclopropyl-18-methyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 7A)
	7β-Cyclopropyl-18-methyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 7β-Cyclopropyl-18-methyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	6-Methylen-18-methyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 6-Methylen-18-methyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on
	6α-hydroxymethylen-18-methyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 6α-hydroxymethylen-18-methyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on

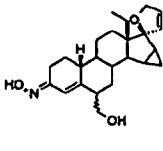
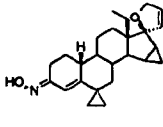
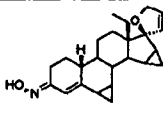
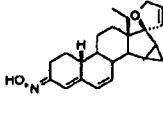
78

	6β-hydroxymethylen-18-methyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 6β-hydroxymethylen-18-methyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 9)
	6,6-(1,2-Ethandiyl)-18-methyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 6,6-(1,2-Ethandiyl)-18-methyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 10)
	6α,7α;15α,16α-Bismethylen-18-methyl-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 6β,7β;15α,16α-Bismethylen-18-methyl-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on 6α,7α;15β,16β-Bismethylen-18-methyl-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 2) 6β,7β;15β,16β-Bismethylen-18-methyl-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (Beispiel 1)
	17α-(1'-Propenyl)-18-methyl-15α,16α-methylen-17β-3'-oxidoestra-4,6-dien-3-on 17α-(1'-Propenyl)-18-methyl-15β,16β-methylen-17β-3'-oxidoestra-4,6-dien-3-on (Beispiel 3)
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-18-methyl-17α-(1'-propenyl)-15α,16α-methylen-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-18-methyl-17α-(1'-propenyl)-15β,16β-methylen-17β-3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7α,18-bismethyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7α,18-bismethyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en

29

	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7β,18-bismethyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7β,18-bismethyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7α-ethyl-18-methyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7α-ethyl-18-methyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7β-ethyl-18-methyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7β-ethyl-18-methyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7α-vinyl-18-methyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7α-vinyl-18-methyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7β-vinyl-18-methyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7β-vinyl-18-methyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7α-cyclopropyl-18-methyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7α-cyclopropyl-18-methyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7β-cyclopropyl-18-methyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7β-cyclopropyl-18-methyl-15β,16β-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-18-methyl-6-methylen-17α-(1'-propenyl)-15α,16α-methylen-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-18-methyl-6-methylen-17α-(1'-propenyl)-15β,16β-methylen-17β-3'-oxidoestra-4-en

30

	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6α-hydroxymethylen-17α-(1'-propenyl)-18-methyl-15α,16α-methylen-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6α-hydroxymethylen-17α-(1'-propenyl)-18-methyl-15β,16β-methylen-17β-3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6β-hydroxymethylen-17α-(1'-propenyl)-18-methyl-15α,16α-methylen-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6β-hydroxymethylen-17α-(1'-propenyl)-18-methyl-15β,16β-methylen-17β-3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-ethandiyl)-17α-(1'-propenyl)-18-methyl-15α,16α-methylen-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-ethandiyl)-17α-(1'-propenyl)-18-methyl-15β,16β-methylen-17β-3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6α,7α;15α,16α-bismethylen-18-methyl-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6β,7β;15α,16α-bismethylen-18-methyl-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6α,7α;15β,16β-bismethylen-18-methyl-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6β,7β;15β,16β-bismethylen-18-methyl-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en
	(E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17α-(1'-propenyl)-18-methyl-15α,16α-methylen-17β-3'-oxidoestra-4,6-dien (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17α-(1'-propenyl)-18-methyl-15β,16β-methylen-17β-3'-oxidoestra-4,6-dien

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

5

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

31

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

5

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

Als Applikationswege kommen weiterhin beispielsweise eine intravaginale oder intrauterine Gabe in Frage. Diese kann durch physiologisch verträgliche Lösungen, wie z.B. einer wässrigen oder öligen Lösung mit oder ohne geeigneten Löslichkeitsvermittler, Dispersi-

onsmittel oder Emulgatoren erfolgen. Als geeignete Öle kommen beispielsweise Erdnussöl, Baumwollsamensöl, Rizinusöl oder Sesamöl in Frage. Die Auswahl ist damit keineswegs darauf beschränkt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

33

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

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

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

1. Progesteronrezeptor-Bindungstest:

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

34

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 IC₅₀-Werte wurden unter Verwendung einer Software zur Berechnung von Dosis-Wirkungsbeziehungen ausgewertet. In Tabelle 2 sind Versuchsergebnisse und zum Vergleich entsprechende Ergebnisse von Drospirenon als Bezugssubstanz A wiedergegeben.

20

25

30

5. Bestimmung der antimineralocorticoiden Wirkung mithilfe von Transaktivierungstests:

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

- 5 Folgende Modifikationen wurden vorgenommen: Hier kamen Reporterzelllinien zum Einsatz (MDCK Zellen), die den humanen Mineralocorticoidrezeptor exprimieren, sowie transient ein Reporterkonstrukt enthalten, das Luciferase unter der Kontrolle eines steroidhormon-responsiven Promoters enthält.
- 10 Zur Kultivierung der für den Assay verwendeten Zellen wurde als Kultivierungsmedium DMEM EARLE'S MEM (PAA, Cat.: E15-025) versehen mit 100U Penicillin / 0,1mg/ml Streptomycin (PAA, Cat: P11-010), 4mM L-Glutamin (PAA, Cat: M11-004) sowie foetalem Kälberserum (BIO Withaker, Cat: DE14-801F) verwendet.
- 15 Zur Bestimmung der antimineralocorticoiden Wirksamkeit wurde den Zellen 1 nM Aldosteron (SIGMA A-6628, Lot 22H4033) zugesetzt, um eine fastmaximale Stimulation des Reportergens zu erreichen. Eine Inhibition des Effektes zeigte eine mineralocorticoid-antagonistische Wirkung der Substanzen an (Tabelle 2; zum Vergleich entsprechende Werte für Drospirenon (A)).

20

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

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

25

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

30

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

36

Zur Bestimmung der antiandrogenen Wirksamkeit wurde den Zellen 0,05 nM R1881 zu-
gesetzt, um eine fastmaximale Stimulation des Reportergens zu erreichen. Eine Inhibition
des Effektes zeigte eine androgen-antagonistische Wirkung der Substanzen an (Tabelle
5 2; zum Vergleich entsprechende Werte für Drospirenon (A)).

Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen hier nicht beschrieben ist, sind diese
dem Fachmann bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebe-
nen Verfahren herstellbar. Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden, wie
10 beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung, in die einzelnen Verbin-
dungen 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 gegebenen-
falls in Lösung befindet, versetzt, gegebenenfalls den Niederschlag abtrennt oder in übli-
15 cher Weise die Lösung aufarbeitet.

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

R ⁶ , R ⁷	in 5 und 6 gemeinsam Sauerstoff oder eine Methylengruppe bilden,
U	Sauerstoff, zwei Alkoxygruppen OR ¹⁹ , eine C ₂ -C ₁₀ -Alkylen- α,ω - dioxygruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann, ist, wobei
25 R ¹⁹	für einen C ₁ -C ₂₀ -Alkylrest steht,
R ²⁰	ein C ₁ -C ₂₀ -Alkylrest ist,
X	eine NR ^{21a} R ^{21b} -Gruppe oder eine Alkoxygruppe OR ²² ist,
R ^{21a} , R ^{21b}	jeweils unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, umfas- send Wasserstoff und C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, oder gemeinsam eine C ₄ -C ₁₀ - α,ω - 30 Alkylengruppe bilden, die geradkettig oder verzweigt sein kann und
R ²²	ein C ₁ -C ₂₀ -Alkylrest ist.

37

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

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

- Für den Fachmann ist es selbstverständlich, dass bei den Beschreibungen der synthetischen Transformationen immer vorausgesetzt wird, dass gegebenenfalls am Steroidgerüst vorhandene sonstige funktionelle Gruppen in geeigneter Form geschützt sind.
- 10

- Die Einführung einer 6,7-Doppelbindung unter Bildung von Verbindungen mit den allgemeinen chemischen Formeln **4**, **13** oder **18** erfolgt über Bromierung der jeweiligen 3,5-Dienolether **3**, **12** oder **17** sowie anschließende Bromwasserstoffabspaltung (siehe z. B. J. Fried, J.A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry*, von Nostrand Reinhold Company 1972, S. 265–374).
- 15

- Die Dienoletherbromierung der Verbindungen **3**, **12** oder **17** kann beispielsweise analog der Vorschrift aus *Steroids* 1, 233 (1963) erfolgen. Die Bromwasserstoffabspaltung unter Bildung der Verbindungen mit den allgemeinen chemischen Formeln **4**, **13** oder **18** gelingt durch Erhitzen der 6-Bromverbindung mit basischen Reagenzien, wie beispielsweise LiBr oder Li₂CO₃ in aprotischen Lösungsmitteln, wie Dimethylformamid, bei Temperaturen von 50–120°C oder aber indem die 6-Bromverbindungen in einem Lösungsmittel, wie Collidin oder Lutidin, erhitzt werden.
- 20

- Die Einführung eines Substituenten R⁴ kann zum Beispiel, ausgehend von einer Verbindung mit einer der allgemeinen chemischen Formeln **6**, **11**, **13**, **14**, **16** oder **18** durch Epoxidierung der 4,5-Doppelbindung mit Wasserstoffperoxid unter alkalischen Bedingungen und Umsetzung der entstandenen Epoxide in einem geeigneten Lösungsmittel mit Säuren mit der allgemeinen chemischen Formel H-R⁴ 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 Halogen,
- 25
- 30

ausgehend von einer Verbindung mit einer der allgemeinen chemischen Formeln 6, 11, 13, 14, 16 oder 18, durch Umsetzung mit Sulfurylchlorid oder Sulfurylbromid in Gegenwart einer geeigneten Base, wie beispielsweise Pyridin, mit R^4 in der Bedeutung Chlor oder Brom direkt eingeführt werden.

5

Verbindung 4 wird durch Methenylierung der 6,7-Doppelbindung nach bekannten Verfahren beispielsweise 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 (R^6 , R^7 gemeinsam eine Methylengruppe) umgewandelt, wobei ein Gemisch der α - und β -Isomeren erhalten wird, das beispielsweise durch Chromatographie in die einzelnen Isomeren getrennt werden kann.

10

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.

15

Die Synthese der spirocyclischen Verbindung 18 (R^{6a} , R^{6b} bilden gemeinsam 1,2-Ethandiyl) geht von Verbindung 11 oder 14 aus, welche zunächst in ein 3-Amino-3,5-dien-Derivat 15 ($X = NR^{21a}R^{21b}$) überführt wird. Durch Umsetzung mit Formalin in alkoholischer Lösung wird das 6-Hydroxymethylen-Derivat 16 ($R^6 = \text{Hydroxymethylen}$) erhalten. Nach Überführung der Hydroxygruppe in eine Fluchtgruppe, wie etwa ein Mesylat, Tosylat oder auch Benzoat, lässt sich Verbindung 18 durch Umsetzung mit Trimethylsulfoxoniumiodid unter Verwendung von Basen wie etwa Alkalihydroxiden, Alkalialkoholaten, in geeigneten Lösemitteln, wie etwa Dimethylsulfoxid, darstellen.

20

25

Zur Einführung einer 6-Methylengruppe kann Verbindung 16 ($R^6 = \text{Hydroxymethylen}$) mit zum Beispiel Salzsäure in Dioxan/Wasser dehydratisiert werden. Auch nach Überführung der Hydroxygruppe in eine Fluchtgruppe, wie etwa ein Mesylat, Tosylat oder auch Benzoat, lässt sich Verbindung 18 (R^{6a} , R^{6b} gemeinsam Methylen) erzeugen (siehe DE-A 34 02 329, EP-A 0 150 157, US-A 4,584,288; *J. Med. Chem.* 34, 2464 (1991)).

30

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 zum Beispiel

Phosphoroxychlorid oder Phosphorpentachlorid in geeigneten Lösungsmitteln, wie Chloroform (siehe z. B. K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent und R. Wiechert, *Synthesis* 34 (1982)).

- 5 Die 6-Methylenverbindungen können zur Darstellung von Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel 18, in denen R^{6a} gleich Methyl ist und R^{6b} und R^7 unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C^6 und C^7 entfallen, genutzt werden.

- 10 Hierzu kann man beispielsweise ein in *Tetrahedron* 21, 1619 (1965) beschriebenes Verfahren anwenden, bei dem eine Isomerisierung der Doppelbindung durch Erwärmen der 6-Methylenverbindungen in Ethanol mit 5% Palladium-Kohle-Katalysator, der entweder mit Wasserstoff oder durch Erwärmen mit einer geringen Menge Cyclohexen vorbehandelt wurde, erzielt werden. Die Isomerisierung kann auch mit einem nicht vorbehandelten Katalysator erfolgen, wenn zur Reaktionsmischung eine geringe Menge Cyclohexen zu-
- 15 gesetzt 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)).
- 20

- Verbindungen 18, in denen R^{6b} eine α -Methylfunktion darstellt, können unter geeigneten Bedingungen aus den 6-Methylenverbindungen (18: R^{6a} , R^{6b} gemeinsam Methylen) durch Hydrierung dargestellt werden. Die besten Ergebnisse (selektive Hydrierung der exo-
- 25 Methylenfunktion) werden durch Transfer-Hydrierung erreicht (*J. Chem. Soc.* 3578 (1954)). Erhitzt man die 6-Methylenderivate 18 in einem geeigneten Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethanol, in Gegenwart eines Hydridondonators, wie beispielsweise Cyclohexen, so werden 6 α -Methylderivate in sehr guten Ausbeuten erhalten. Geringe Anteile an 6 β -Methylverbindung können sauer isomerisiert werden (*Tetrahedron* 1619 (1965)).

- 30 Auch die gezielte Darstellung von 6 β -Methylverbindungen ist möglich. Hierfür werden die 4-En-3-one, wie etwa Verbindung 16, beispielsweise mit Ethylenglykol, Trimethylorthoformiat in Dichlormethan in Gegenwart katalytischer Mengen einer Säure, zum Beispiel p-Toluolsulfonsäure, zu den entsprechenden 3-Ketalen umgesetzt. Während dieser Keta-

40

- lisierung isomerisiert die Doppelbindung in die Position C⁵. Eine selektive Epoxidierung dieser 5-Doppelbindung gelingt beispielsweise durch Verwendung organischer Persäuren, zum Beispiel von m-Chlorperbenzoesäure, in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Dichlormethan. Alternativ hierzu kann die Epoxidierung auch mit Wasserstoffperoxid in Gegenwart von beispielsweise von Hexachloraceton oder 3-Nitrotrifluoracetophenon erfolgen. Die gebildeten 5,6 α -Epoxide können dann unter Verwendung entsprechender Alkylmagnesiumhalogenide oder Alkylolithiumverbindungen axial geöffnet werden. Auf diese Weise werden 5 α -Hydroxy-6 β -Alkylverbindungen erhalten. Die Spaltung der 3-Ketoschutzgruppe kann unter Erhalt der 5 α -Hydroxyfunktion durch Behandeln unter milden sauren Bedingungen (Essigsäure oder 4 n Salzsäure bei 0°C) erfolgen. Basische Eliminierung der 5 α -Hydroxyfunktion mit zum Beispiel verdünnter wässriger Natronlauge ergibt die 3-Keto-4-en-Verbindungen mit einer β -ständigen 6-Alkylgruppe. Alternativ hierzu ergibt die Ketalspaltung unter drastischeren Bedingungen (mit wässriger Salzsäure oder einer anderen starken Säure) die entsprechenden 6 α -Alkylverbindungen.
- Die Einführung einer 7-Alkyl-, 7-Alkenyl- oder 7-Alkynylgruppe unter Bildung von Verbindungen mit der allgemeinen chemischen Formel **14** erfolgt durch 1,6-Addition einer entsprechenden metallorganischen Verbindung an die Vorstufe mit der allgemeinen chemischen Formel **13** unter der Einwirkung von Kupfersalzen. Bevorzugt sind zweiwertige Metalle, wie Magnesium und Zink, als Gegenion sind Chlor, Brom und Iod bevorzugt. Als Kupfersalze eignen sich ein- oder zweiwertige Kupferverbindungen, wie beispielsweise Kupferchlorid, Kupferbromid oder Kupferacetat. Die Reaktion erfolgt in einem inerten Lösungsmittel, wie beispielsweise Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dichlormethan.
- 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 tertiärenamins 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 NOR', NNHSO₂R'). Geeignete tertiäre Basen sind beispielsweise Trimethylamin, Triethylamin, Pyridin, N,N-Dimethylaminopyridin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) und 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en (DBU), wobei Pyridin bevorzugt ist. Ein analoges Verfahren ist beispielsweise in WO 98/24801 A für die Herstellung entsprechender 3-Oxyimino-Derivate des Drospirenon beschrieben.

41

Zur Herstellung eines Endprodukts mit der allgemeinen chemischen Formel I mit Z in der Bedeutung von zwei Wasserstoffatomen kann die 3-Oxogruppe beispielsweise nach der in DE-A 28 05 490 angegebenen Vorschrift durch reduktive Spaltung eines Thioketals der

5 3-Ketoverbindung auf einer geeigneten Vorstufe, wie beispielsweise von Verbindungen mit einer der allgemeinen chemischen Formeln 6, 11, 13, 14, 16, 18 oder 20 entfernt werden.

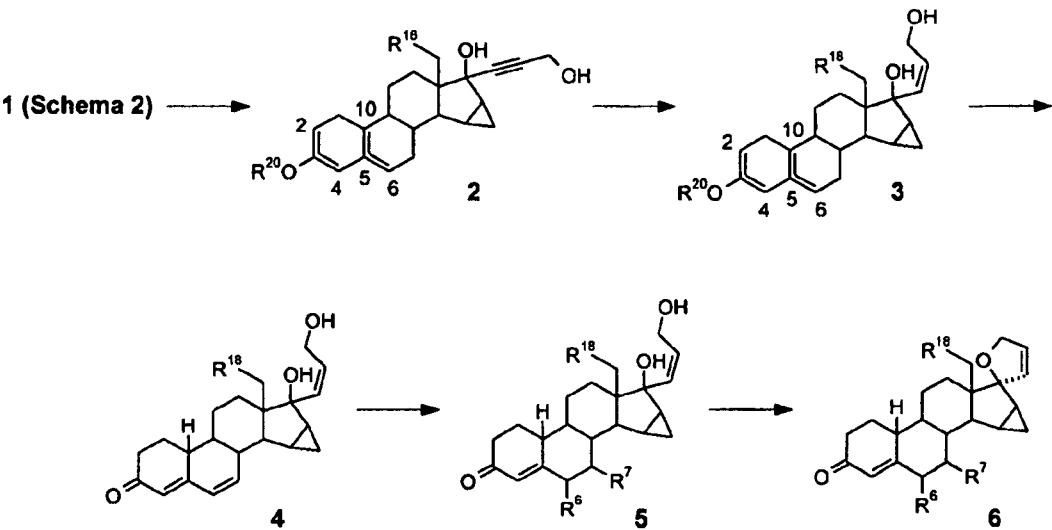
Die Bildung von Spiroethern zu Verbindungen mit einer der allgemeinen chemischen

10 Formeln 6 oder 11 erfolgt, ausgehend von den entsprechenden 17-Hydroxypropenylverbindungen 5 oder 10, durch Überführung der primären Hydroxygruppe in eine Abgangsgruppe und anschließende intramolekulare Substitution. Als Abgangsgruppe eignen sich Halogenatome, wie beispielsweise Chlor, Brom oder Iod, sowie Alkyl-, Aryl- oder A-

15 ralkylsulfonate, wie beispielsweise Methansulfonat, Phenylsulfonat, Tolylsulfonat, Trifluormethansulfonat, Nonafluorbutansulfonat. Die intramolekulare Zyklisierung zum Spiroether kann durch Deprotonierung der tertiären Hydroxygruppe mit geeigneten Basen, wie beispielsweise Triethylamin, Diethylamin, Diisopropylethylamin, Pyridin, Dime-

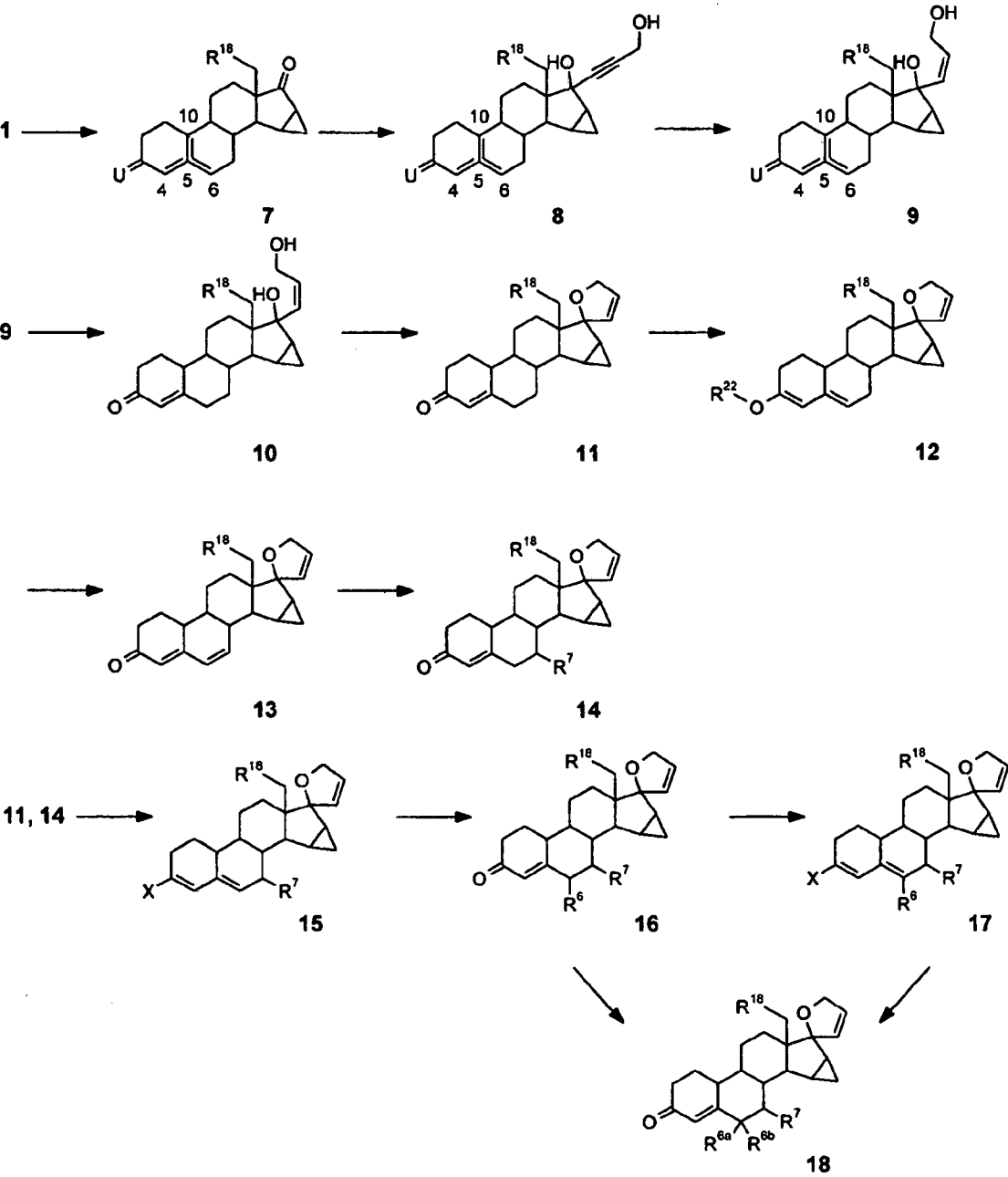
20 thylaminopyridin, Natriumhydrid, Natriumhexamethyldisilazan, Kaliumhexamethyldisilazan, Kalium-tert.-butanolat oder n-Butyllithium, erfolgen. Bevorzugt sind solche Methoden und Bedingungen, welche die Einführung der Abgangsgruppe mit unmittelbarer intramolekularer Zyklisierung in einem Reaktionsgefäß ermöglichen.

Schema 1



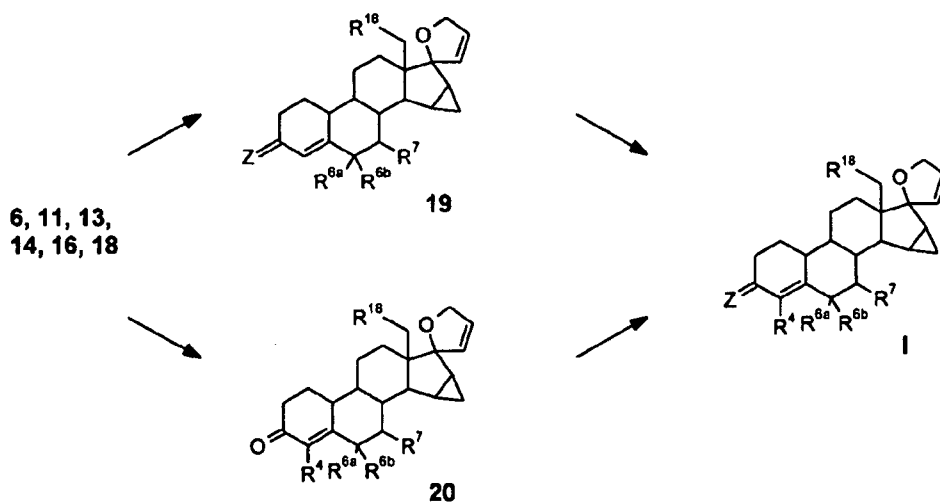
42

Schema 1 (Fortsetzung)



43

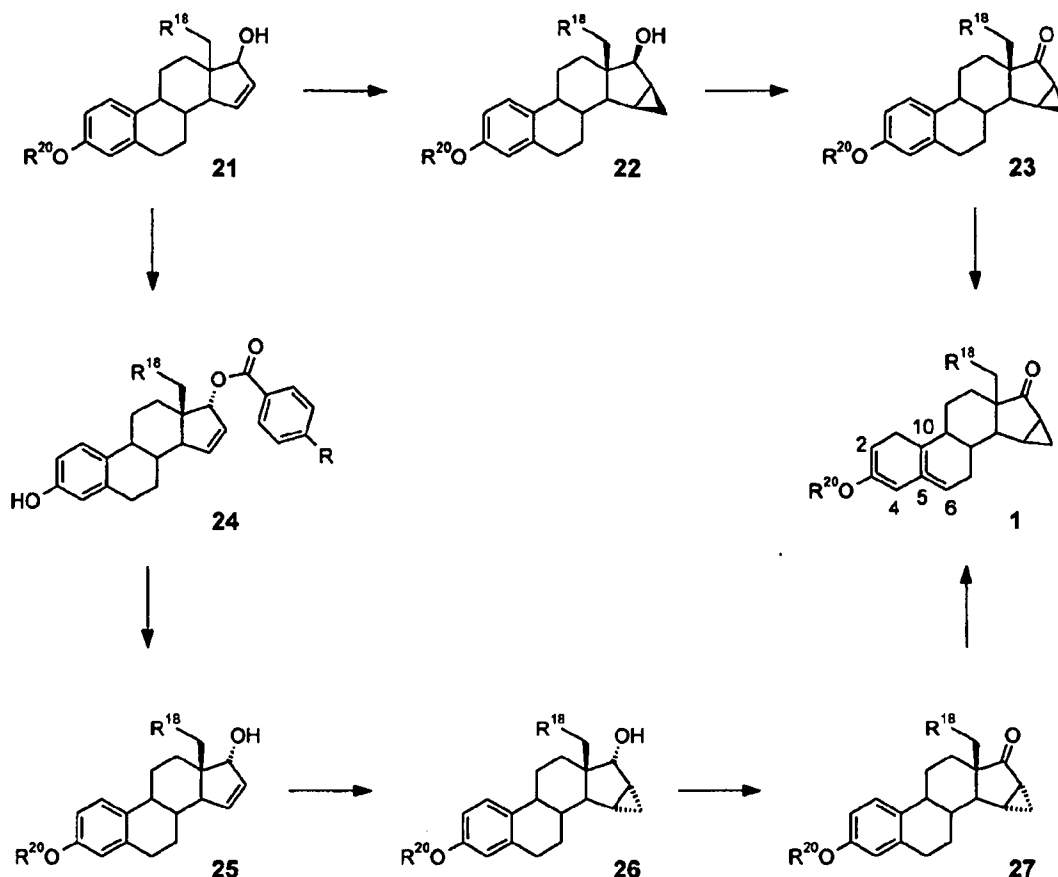
Schema 1 (Fortsetzung)



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

44

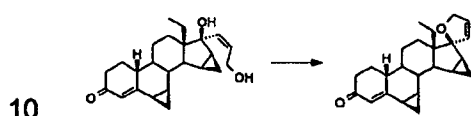
Schema 2



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

Beispiel 1: (Spiroetherbildung)

6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Bismethylen-18-methyl-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on



- Die Lösung von 88,5 mg der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung A in 4,76 ml Dichlormethan versetzt man bei 3°C mit 346 μ l Triethylamin, 120 mg p-Toluolsulfonsäurechlorid, lässt auf 23°C erwärmen und 15 Stunden rühren. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet
- 15

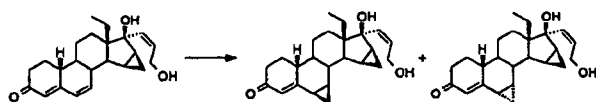
45

über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 41,1 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,44 (1H), 0,57 (1H), 0,84 (3H), 0,89-1,02 (3H), 1,17-1,79 (12H), 1,87 (1H), 2,02-2,19 (2H), 2,29 (1H), 2,42 (1H), 4,55 (1H), 4,71 (1H), 5,81 (1H), 5,90 (1H), 6,11 (1H) ppm.

Beispiel 1a: (Corey Cyclopropanierung)

6β,7β;15β,16β-Bismethylen-17α(Z)-(3'-hydroxypropen-1'-yl)-18-methyl-17β-hydroxyestra-4-en-3-on (A) und 6α,7α;15β,16β-Bismethylen-17α(Z)-(3'-hydroxypropen-1'-yl)-18-methyl-17β-hydroxyestra-4-en-3-on (B)

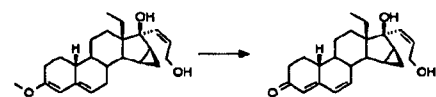


Eine Lösung von 16,8 g Sulfoxoniumiodid in 373 ml Dimethylsulfoxid versetzt man portionsweise bei 23°C mit 3,33 g einer 55%igen Suspension von Natriumhydrid in Weissöl.

Man rührt noch 2 Stunden nach, versetzt mit 10,6 g der nach Beispiel 1b dargestellten Verbindung und lässt weitere 2,5 Stunden reagieren. Man gießt in Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt und trennt man durch Chromatographie. Isoliert werden 1,51 g der Titelverbindung A sowie 1,01 g der Titelverbindung B.

Beispiel 1b: (Dienonbildung)

17α(Z)-(3'-hydroxypropen-1'-yl)-18-methyl-15β,16β-methylen-17β-hydroxyestra-4,6-dien-3-on



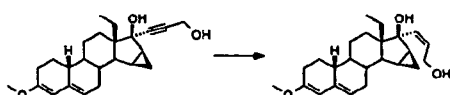
Die Lösung von 10,4 g der nach Beispiel 1c dargestellten Verbindung in 125 ml Dimethylformamid versetzt man bei 3°C mit 1,03 g Natriumacetat, 10 ml Wasser und portionsweise mit insgesamt 4,23 g Dibromhydantoin. Nach 30 Minuten versetzt man mit 3,91 g Lithiumbromid, 3,42 g Lithiumcarbonat und erhitzt 3 Stunden bei einer Badtemperatur von 100°C. Man gießt in Wasser und extrahiert mehrfach mit Ethylacetat. Die vereinigten organischen Extrakte wäscht man mit gesättigter Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsul-

46

fat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 6,35 g der Titelverbindung.

Beispiel 1c: (Lindlarhydrierung)

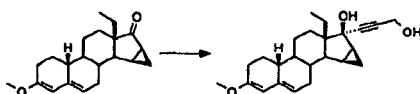
- 5 17 α (Z)-(3'-hydroxypropen-1'-yl)-3-methoxy-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 β -hydroxy-estra-3,5-dien



- Die Lösung von 75 g der nach Beispiel 1d dargestellten Verbindung in 1,5 l Tetrahydrofuran versetzt man mit 100 ml Pyridin, 5 g Palladium auf Bariumsulfat und hydriert bei einer Atmosphäre Wasserstoff. Man filtriert über Celite und isoliert nach Einengen 75,7 g der Titelverbindung, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.
- 10

Beispiel 1d: (Hydroxypropinaddition)

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

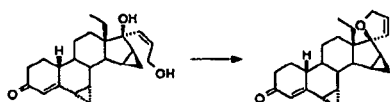


- Die Lösung von 83 ml 2-Propin-1-ol in 1 l Tetrahydrofuran versetzt man bei -78°C mit 1 l einer 2,5 molaren Lösung von Butyllithium in Hexan. Nach 30 Minuten tropft man die Lösung von 90 g 3-Methoxy-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-estra-3,5-dien-17-on in 0,5 l Tetrahydrofuran zu, lässt auf 23°C erwärmen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

25

Beispiel 2:

6 α ,7 α ;15 β ,16 β -Bismethylen-18-methyl-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on



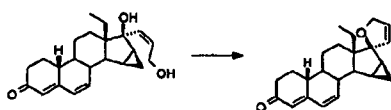
- In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 114 mg der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung B um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 43 mg der Titelverbindung.
- 30

47

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,42 (1H), 0,74-1,01 (5H), 0,86 (3H), 1,19 (1H), 1,26 (1H), 1,35-1,51 (3H), 1,60-1,92 (6H), 1,98-2,15 (3H), 2,26 (1H), 2,49 (1H), 4,56 (1H), 4,71 (1H), 5,82 (1H), 5,89 (1H), 6,04 (1H) ppm.

5 Beispiel 3:

18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-on



In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 4,67 g der nach Beispiel 1a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 3,66 g der Titelverbindung.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,51 (1H), 0,93 (3H), 1,01 (1H), 1,09-1,35 (4H), 1,42-1,64 (3H), 1,72-1,86 (3H), 2,00 (1H), 2,23-2,63 (5H), 4,21 (1H), 4,75 (1H), 5,84 (2H), 5,95 (1H), 6,30 (1H), 6,53 (1H) ppm.

Beispiel 4: (1,6-Addition)

15 7 α ,18-Bismethyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on (A) und 7 β ,18-Bismethyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on (B)



Zu der auf -30°C gekühlten Suspension von 30 mg Kupfer-(I)-chlorid in 5 ml Tetrahydrofuran tropft man 1,24 ml einer 3 molaren Lösung von Methylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran und rührt noch 10 Minuten. Man kühlt auf -25°C und tropft die Lösung zu 500 mg der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung in 5 ml Tetrahydrofuran zu. Nach 1 Minute 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 267 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch, das Anteile der Titelverbindung B enthält.

20

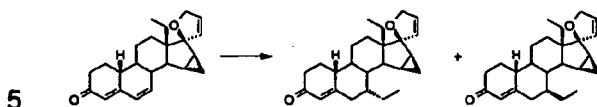
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: δ = 0,87 (3H), 0,88 (3H), 0,90 (1H), 1,03 (1H), 1,11-1,30 (4H), 1,43-1,89 (8H), 2,05 (1H), 2,20-2,44 (5H), 2,55 (1H), 4,56 (1H), 4,71 (1H), 5,81 (1H), 5,85 (1H), 5,89 (1H) ppm.

25

48

Beispiel 5:

7 α -Ethyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on (A)
und 7 β -Ethyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
(B)



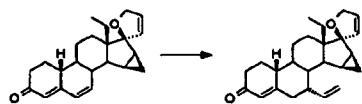
In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 300 mg der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Ethylmagnesiumchlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 26 mg der Titelverbindung A sowie 26 mg der Titelverbindung B.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,40 (1H), 0,87 (3H), 0,90 (1H), 0,93 (3H), 1,01 (1H), 1,06-
10 1,17 (3H), 1,20-1,26 (2H), 1,42-1,54 (3H), 1,66 (1H), 1,71 (1H), 1,79 (1H), 1,86 (1H), 1,90
(1H), 1,95 (1H), 2,06 (1H), 2,22-2,29 (2H), 2,35-2,43 (2H), 2,60 (1H), 4,56 (1H), 4,70 (1H),
5,81 (1H), 5,86 (1H), 5,89 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ = 0,45 (1H), 0,89 (3H), 0,93-1,24 (5H), 0,98 (3H), 1,33-1,89
(9H), 1,96 (1H), 2,02-2,38 (6H), 2,64 (1H), 4,56 (1H), 4,67 (1H), 5,81 (1H), 5,84 (1H), 5,91
15 (1H) ppm.

Beispiel 6:

7 α -Vinyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on (A)
und 7 β -Vinyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
20 (B)



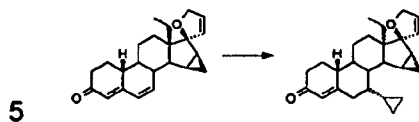
In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 200 mg der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Vinylmagnesiumchlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 32 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch, das
25 Anteile der Titelverbindung B enthält.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ = 0,39 (1H), 0,89 (3H), 0,98 (1H), 1,04-1,33 (4H), 1,37-1,61
(3H), 1,65-1,99 (5H), 2,10-2,43 (4H), 2,54 (1H), 2,69 (1H), 2,85 (1H), 4,55 (1H), 4,67 (1H),
5,17 (1H), 5,22 (1H), 5,81-6,01 (4H) ppm.

49

Beispiel 7:

7 α -Cyclopropyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on (A) und 7 β -Cyclopropyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on (B)

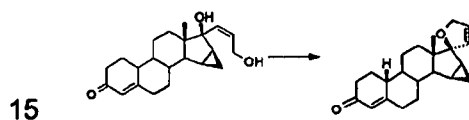


In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 200 mg der nach Beispiel 3 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Cyclopropylmagnesiumbromid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 17 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch, das Anteile der Titelverbindung B enthält.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) von A: δ = 0,11 (1H), 0,31-0,75 (5H), 0,90 (3H), 0,96-1,25 (4H), 1,38-1,77 (8H), 1,84-2,03 (2H), 2,11-2,57 (6H), 4,57 (1H), 4,69 (1H), 5,84-5,97 (3H) ppm.

Beispiel 8:

15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on

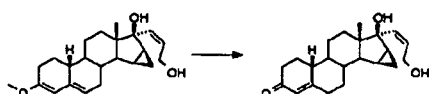


In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 5 g der nach Beispiel 8a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 3,37 g der Titelverbindung.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,31 (1H), 0,84 (1H), 0,97 (3H), 1,05-1,32 (7H), 1,58 (2H), 1,65 (1H), 1,76 (1H), 2,03-2,41 (6H), 2,52 (1H), 4,52 (1H), 4,61 (1H), 5,77 (1H), 5,81 (1H), 5,89 (1H) ppm.

Beispiel 8a: (Enonbildung aus Dienolether mit Oxalsäure)

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

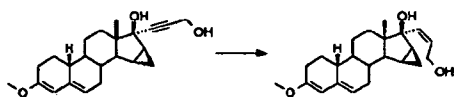


Die Suspension von 5,0 g der nach Beispiel 8b dargestellten Verbindung in 30 ml Aceton und 30 ml Wasser versetzt man mit 50 ml einer gesättigten wässrigen Lösung von Oxalsäure, gibt 30 ml Methanol und 50 ml Tetrahydrofuran zu und rührt 5 Stunden bei 23°C. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Natriumchloridlösung

50

und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 4,26 g der Titelverbindung.

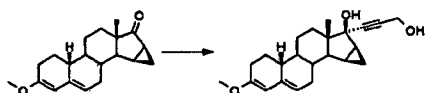
- 5 Beispiel 8b: $17\alpha(Z)$ -(3'-hydroxypropen-1'-yl)-3-methoxy-15 β ,16 β -methylen-17 β -hydroxyestra-3,5-dien



In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 23,8 g der nach Beispiel 8c dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 23,7 g der Titelverbindung.

10

- Beispiel 8c: $17\alpha(Z)$ -(3'-hydroxypropin-1'-yl)-3-methoxy-15 β ,16 β -methylen-17 β -hydroxyestra-3,5-dien

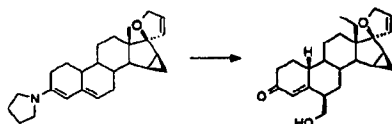


In Analogie zu Beispiel 1d setzt man 38 g 3-Methoxy-15 β ,16 β -methylen-estra-3,5-dien-17-on um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 39,2 g der Titelverbindung.

15

Beispiel 9: (6-Hydroxymethyl-Addition)

6 β -Hydroxymethylen-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on



20

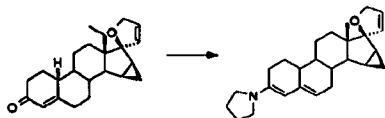
Die Lösung von 322 mg der nach Beispiel 9a dargestellten Verbindung in einem Gemisch aus 3 ml Toluol und 7 ml Ethanol versetzt man mit 323 μ l einer 37%igen wässrigen Formaldehydlösung und rührt 15 Stunden bei 23°C. Man engt ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie. Isoliert werden 80 mg der Titelverbindung.

- 25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,38 (1H), 0,89 (3H), 0,92-1,23 (5H), 1,33 (1H), 1,40-1,85 (9H), 2,13 (1H), 2,18-2,33 (3H), 2,40 (1H), 2,71 (1H), 3,75 (2H), 4,56 (1H), 4,68 (1H), 5,85 (1H), 5,91 (1H), 5,92 (1H) ppm.

51

Beispiel 9a: (Dienamin für 6-Alkylierung)

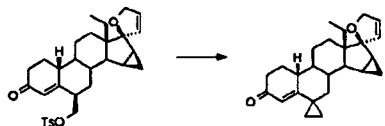
18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-3-pyrrolidiny-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-3,5-dien



- Die Lösung von 500 mg der nach Beispiel 8 dargestellten Verbindung in 5 ml Methanol versetzt man mit 282 μ l Pyrrolidin und erhitzt 2 Stunden unter Rückfluss. Man kühlt ab, saugt den Niederschlag ab, wäscht mit wenig kaltem Methanol nach und erhält 329 mg der Titelverbindung, die man ohne zusätzliche Reinigung weiter umsetzt.

Beispiel 10: (6-Spirocyclopropanierung)

- 6,6-(1,2-Ethandiyl)-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on**

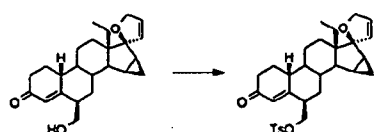


- Man löst 98 mg Trimethylsulfoxoniumiodid in 1,9 ml Dimethylsulfoxid, versetzt mit 17,8 mg einer 60%igen Natriumhydrid-Dispersion und rührt 2 Stunden bei 23°C. Anschließend tropft man die Lösung von 58 mg der nach Beispiel 10a dargestellten Verbindung in 0,76 ml Dimethylsulfoxid zu und rührt weitere 2 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 15 mg der Titelverbindung.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,35 (1H), 0,45 (1H), 0,62 (1H), 0,83 (1H), 0,91 (3H), 0,95-1,35 (8H), 1,43-1,88 (7H), 1,95 (1H), 2,15-2,42 (4H), 4,56 (1H), 4,67 (1H), 5,68 (1H), 5,86 (1H), 5,92 (1H) ppm.

- Beispiel 10a: (6-Tosyloxymethyl)**

18-Methyl-15 β ,16 β -methylen-6 β -(p-tolylsulfonyloxymethyl)-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on

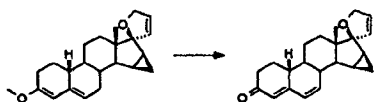


52

Die Lösung von 245 mg der nach Beispiel 9 dargestellten Verbindung in 11 ml Dichlor-
methan versetzt man mit 1,1 ml Triethylamin, 395 mg p-Toluolsulfonsäurechlorid und rührt
15 Stunden bei 23°C. Man gießt in gesättigte Natriumcarbonatlösung, extrahiert mehrfach
mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Wasser und gesättigter
5 Natriumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungs-
mittelabzug erhaltenen Rückstand reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 58
mg der Titelverbindung.

Beispiel 11:

10 15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-on

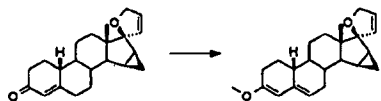


In Analogie zu Beispiel 1b setzt man 2,5 g der nach Beispiel 11a dargestellten Verbindung
um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 884 mg der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,44 (1H), 1,04 (3H), 1,11-1,61 (8H), 1,74-1,88 (2H), 2,22-2,55 (5H),
15 4,57 (1H), 4,67 (1H), 5,78 (1H), 5,86 (1H), 5,95 (1H), 6,30 (1H), 6,53 (1H) ppm.

Beispiel 11a: (Dienoletherbildung)

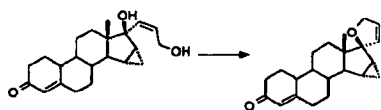
15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-on



20 Die Lösung von 2,5 g der nach Beispiel 8 dargestellten Verbindung in 35 ml 2,2-
Dimethoxypropan versetzt man mit 290 mg Pyridinium-p-toluolsulfonat und erhitzt 3 Stun-
den unter Rückfluss. Man gießt in gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung, extrahiert
mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit gesättigter Nat-
riumchloridlösung und trocknet über Natriumsulfat. Den nach Filtration und Lösungsmit-
25 telabzug erhaltenen Rückstand setzt man ohne Reinigung weiter um. Isoliert werden 2,6 g
der Titelverbindung.

Beispiel 12:

17 α -(1'-Propenyl)-15 α ,16 α -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on



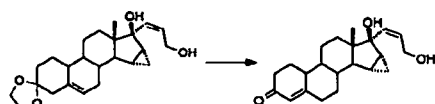
SB

In Analogie zu Beispiel 1 setzt man 2,5 g der nach Beispiel 12a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,66 g der Titelverbindung.

¹H-NMR (CDCl₃): δ= 0,56-0,68 (2H), 0,77 (1H), 0,97 (1H), 1,06-1,39 (5H), 1,24 (3H), 1,49-1,68 (3H), 1,77 (1H), 2,09-2,48 (6H), 2,56 (1H), 4,61 (1H), 4,70 (1H), 5,75 (1H), 5,88 (1H), 5,95 (1H) ppm.

Beispiel 12a:

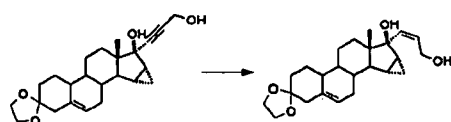
17α(Z)-(3'-Hydroxypropen-1'-yl)-15α,16α-methylen-17β-hydroxyestra-4-en-3-on



- 10 Die Lösung von 300 mg der nach Beispiel 12b dargestellten Verbindungen in 15 ml Aceton versetzt man mit 0,83 ml einer 4N Salzsäure und rührt 1 Stunde bei 23°C. 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
- 15 reinigt man durch Chromatographie. Isoliert werden 135 mg der Titelverbindung.

Beispiel 12b:

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



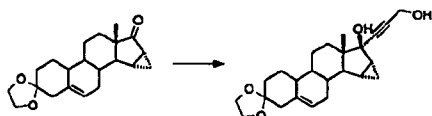
In Analogie zu Beispiel 1c setzt man 300 mg der nach Beispiel 12c dargestellten Verbindungen um und isoliert nach Aufarbeitung 300 mg der Titelverbindungen, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

25

Beispiel 12c:

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

54

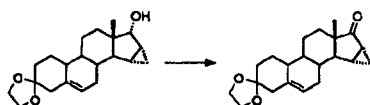


In Analogie zu Beispiel 1d setzt man 278 mg der nach Beispiel 12d dargestellten Verbindungen um und isoliert nach Aufarbeitung 347 mg der Titelverbindungen, die man ohne Reinigung weiter umsetzt.

5

Beispiel 12d:

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

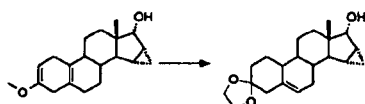


- 10 Die Lösung von 1,06 g der nach Beispiel 12e dargestellten Verbindungen in 32 ml Dichlormethan versetzt man mit einer Spatelspitze Molekularsieb 4Å, 700 mg N-Methylmorpholino-N-oxid, 90 mg Tetrabutylammoniumperruthenat und rührt bei 23°C ca. 16 Stunden. Man engt ein und reinigt den Rückstand durch Chromatographie. Isoliert werden 878 mg der Titelverbindungen.

15

Beispiel 12e:

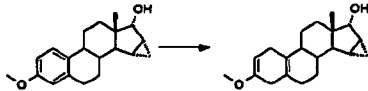
15 α ,16 α -Methylen-17 α -hydroxyestra-5-en-3-on-3-ethylenketal und 15 α ,16 α -Methylen-17 α -hydroxyestra-5(10)-en-3-on-3-ethylenketal



- 20 Die Lösung von 500 mg der nach Beispiel 12f dargestellten Verbindung in 10 ml Tetrahydrofuran versetzt man mit 10 ml Ethylenglykol, 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.

55

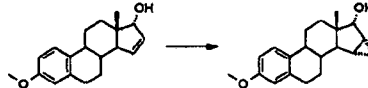
Beispiel 12f: 3-Methoxy-15 α ,16 α -methylen-17 α -hydroxyestra-2,5(10)-dien



- 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 12g 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. Nach Filtration und Lösungsmittelabzug isoliert man 27,1 g der Titelverbindung, die ohne Reinigung weiter umgesetzt wird.

Beispiel 12g:

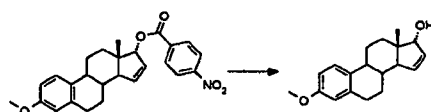
3-Methoxy-15 α ,16 α -methylen-17 α -hydroxyestra-1,3,5(10)-trien



- Eine Suspension aus 1,5 g Kupfer(II)acetat in 900 ml Diethylether 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 12h dargestellten Verbindung in 100 ml Tetrahydrofuran sowie über insgesamt 40 Stunden verteilt insgesamt weitere 35 ml Diiodmethan zu. Das erhaltene 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.

Beispiel 12h:

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

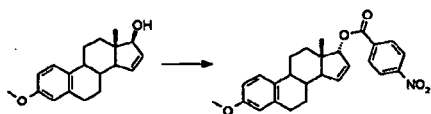


- Die Lösung von 96,3 g der nach Beispiel 12i dargestellten Verbindung in 1,1 l Methanol versetzt man mit 75,5 g Kaliumcarbonat und rührt bei 50°C 2 Stunden. Man engt ein, versetzt mit Wasser, extrahiert mehrfach mit Ethylacetat, wäscht die vereinigten organischen

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 12i:

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

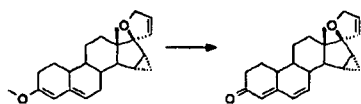


- Die Lösung von 43,9 g 3-Methoxy-17 β -hydroxyestra-1,3,5(10),15-tetraen in 1,6 l Tetrahydrofuran versetzt man mit 121 g Triphenylphosphin, 27,1 g 4-Nitrobenzoesäure, 30,9 ml
- 10 Azodicarbonsäurediisopropylester und rührt bei 23°C 2 Stunden. Man versetzt mit gesättigter Natriumchloridlösung, extrahiert 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
- 52,5 g der Titelverbindung.

20

Beispiel 13:

17 α -(1'-Propenyl)-15 α ,16 α -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-on

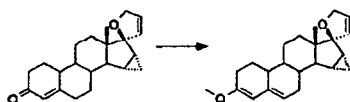


- In Analogie zu Beispiel 1b setzt man 1,13 g der nach Beispiel 13a dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,03 g der Titelverbindung.
- 25

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,60 (1H), 0,75 (1H), 0,90-1,74 (9H), 1,19 (3H), 2,19-2,50 (5H), 4,52 (1H), 4,62 (1H), 5,70 (1H), 5,72 (1H), 5,92 (1H), 6,23 (1H), 6,45 (1H) ppm.

57

Beispiel 13a:

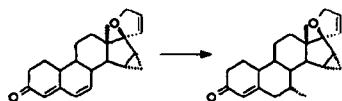


In Analogie zu Beispiel 11a setzt man 1,66 g der nach Beispiel 12 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 1,13 g der Titelverbindung.

5

Beispiel 14:

7α-Methyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (A) und 7β-Methyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (B)



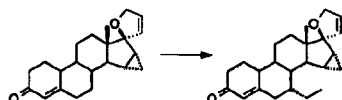
- 10 In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 250 mg der nach Beispiel 13 dargestellten Verbindung um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 130 mg der Titelverbindung A neben einem noch verunreinigten Gemisch, das Anteile der Titelverbindung B enthält.

¹H-NMR (CD₂Cl₂) von A: δ= 0,59 (1H), 0,74 (1H), 0,87 (3H), 0,92-1,33 (6H), 1,22 (3H), 0,48-1,62 (2H), 1,76-1,88 (2H), 2,08 (1H), 2,23-2,41 (5H), 2,58 (1H), 4,56 (1H), 4,64 (1H),

- 15 5,76-5,83 (2H), 5,95 (1H) ppm.

Beispiel 15:

7α-Ethyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (A) und 7β-Ethyl-15α,16α-methylen-17α-(1'-propenyl)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-on (B)



20

In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 250 mg der nach Beispiel 13 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Ethylmagnesiumchlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 58 mg der Titelverbindung A sowie 5,7 mg der Titelverbindung B.

¹H-NMR (CDCl₃) von A: δ= 0,53 (1H), 0,78 (1H), 0,86-1,27 (7H), 0,90 (3H), 1,17 (3H),

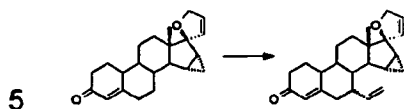
- 25 1,34-1,56 (3H), 1,72-1,86 (2H), 1,93 (1H), 2,05 (1H), 2,17-2,37 (4H), 2,58 (1H), 4,52 (1H), 4,59 (1H), 5,74 (1H), 5,78 (1H), 5,90 (1H) ppm.

¹H-NMR (CDCl₃) von B: δ= 0,59 (1H), 0,64 (1H), 0,75 (1H), 0,91 (3H), 0,94 (1H), 1,04 (1H), 1,17 (3H), 1,19-1,74 (9H), 1,96 (1H), 2,07-2,35 (5H), 2,46 (1H), 4,52 (1H), 4,59 (1H), 5,71 (1H), 5,75 (1H), 5,90 (1H) ppm.

58

Beispiel 16:

7 α -Vinyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on (A) und 7 β -Vinyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on (B)



In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 250 mg der nach Beispiel 13 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Vinylmagnesiumchlorid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 21,4 mg der Titelverbindung A sowie 4,1 mg der Titelverbindung B.

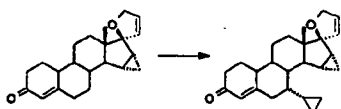
¹H-NMR (CD₂Cl₂) von A: δ = 0,46 (1H), 0,65 (1H), 0,88-1,06 (3H), 1,17 (3H), 1,13-1,30 (2H), 1,44-1,87 (4H), 2,11 (1H), 2,19-2,37 (3H), 2,48 (1H), 2,60 (1H), 2,79 (1H), 4,51 (1H), 4,58 (1H), 5,09 (1H), 5,18 (1H), 5,32 (1H), 5,67-5,77 (2H), 5,79 (1H), 5,88 (1H) ppm.

¹H-NMR (CD₂Cl₂) von B: δ = 0,47 (1H), 0,66 (1H), 0,73-0,81 (2H), 1,06 (1H), 1,15 (3H), 1,17-1,65 (7H), 1,73 (1H), 2,00-2,37 (6H), 4,51 (1H), 4,58 (1H), 4,92 (1H), 5,06 (1H), 5,70 (1H), 5,76 (1H), 5,86-5,99 (2H) ppm.

15

Beispiel 17:

7 α -Cyclopropyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on (A) und 7 β -Cyclopropyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on (B)



20 In Analogie zu Beispiel 4 setzt man 250 mg der nach Beispiel 13 dargestellten Verbindung unter Verwendung von Cyclopropylmagnesiumbromid um und isoliert nach Aufarbeitung und Reinigung 47 mg der Titelverbindung A sowie 5,3 mg der Titelverbindung B.

¹H-NMR (CD₂Cl₂) von A: δ = -0,07 (1H), 0,35-0,62 (5H), 0,93-1,30 (8H), 1,17 (3H), 1,48-1,62 (2H), 1,77-1,89 (2H), 2,11 (1H), 2,22-2,38 (3H), 2,44 (1H), 2,53 (1H), 4,51 (1H), 4,60 (1H), 5,77 (1H), 5,82 (1H), 5,91 (1H) ppm.

25 ¹H-NMR (CD₂Cl₂) von B: δ = 0,02 (1H), 0,40-0,73 (7H), 0,94-1,04 (2H), 1,19 (3H), 1,22-1,30 (4H), 1,52-1,77 (4H), 2,08-2,30 (5H), 2,58 (1H), 4,52 (1H), 4,60 (1H), 5,71-5,74 (2H), 5,90 (1H) ppm.

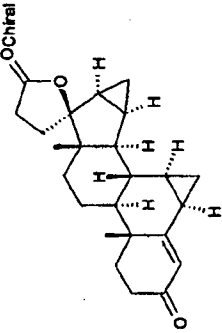
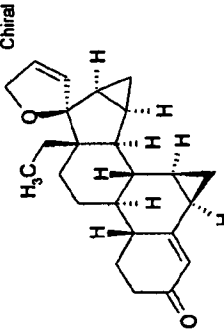
59

Beispiel 18

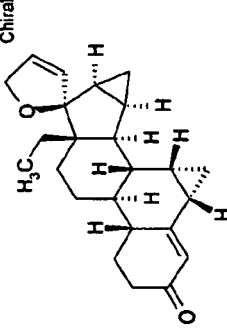
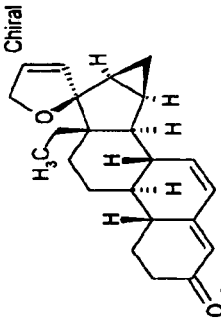
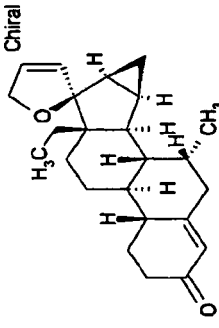
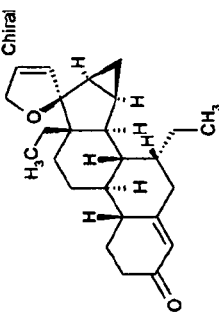
- Inerte, intrauterin implantierbare Depotsysteme aus einem biologisch abbaubaren Polymer bzw. einem synthetischen Silikon-Polymer, bestehend aus einem wirkstoffhaltigen Kern in entsprechendem Polymer-Wirkstoff-Mischungsverhältnis, umgeben von einer die gewünschte tägliche Freisetzungsrate gewährleistenden Polymermembran, werden in das Uteruslumen von Ratten verbracht. Die weiblichen Tiere werden vorher kastriert und mit Estradiol über drei Tage vorbehandelt. Die Implantate von unterschiedlicher Länge (5-20 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 gestagene Effekt im Uterus der vergleichbar mit einer entsprechenden Behandlung mit einem Levonorgestrel enthaltenden Depotsystems wie MIRENA[®] ist.

60

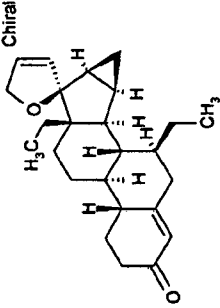
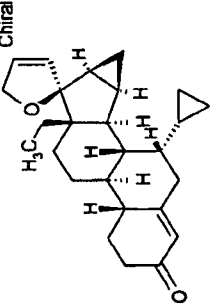
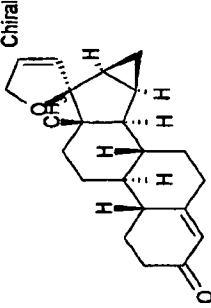
Tabelle 1: Rezeptorbindungswerte

Bsp.	Struktur	Rezeptorbindung					
		Progesteronrezeptor (PR)		Mineralocorticoidrezeptor (MR)		Androgenrezeptor	
		IC50 [nM]	Competition factor	Competition factor	IC50 [nM]	Competition factor	KF PR / KF MR
		43,3	2,7	0,5	630	37	5,40
1		27	1,04	1,8	160	17,8	0,58

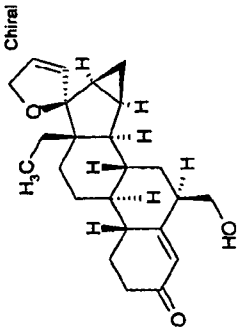
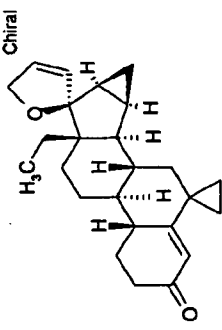
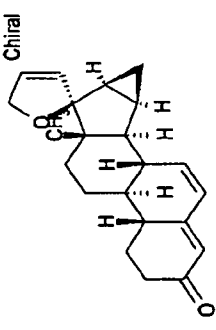
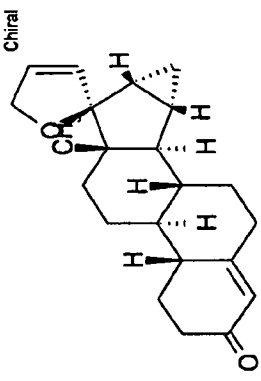
6/

2		470	8,69	3,6	150	16,3	2,41
3		53	2,43	3,4	410	19,3	0,71
4A			1,89	3,8	78	3,2	0,50
5A		140	6,15	2,3	100	5,4	2,67

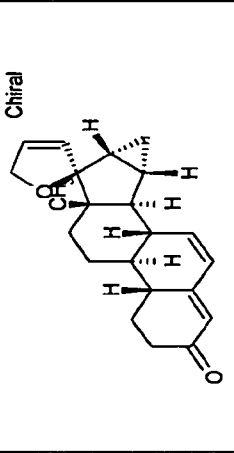
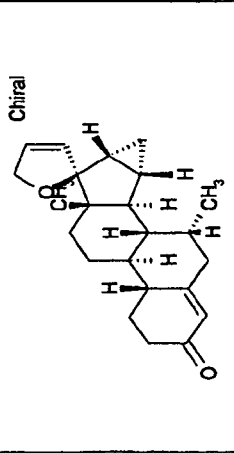
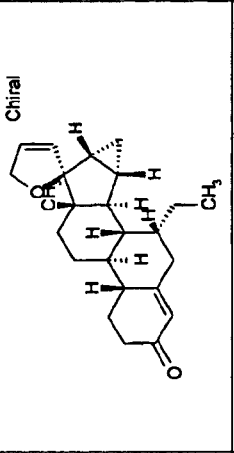
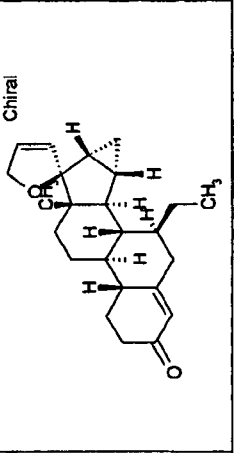
62

5B		130	6,03	15,0	990	42,8	0,40
6A		44	4,30	1,8	56	3,1	2,39
7A		120	4,42	4,4	240	8,4	1,00
8		24	1,03	1,8	72	4,0	0,57

63

9		480	19,95	1,1	8600	480,7	18,14
10		33	1,08	0,8	53	2,8	1,35
11							
12		29	0,79	1,0	6	120,0	0,79

64

13		56	2,04	0,9	2100	74,7	2,27
14A		44	1,60	3,1	82	2,9	0,52
15A		56	2,31	3,7	85	3,8	0,62
15B							

65

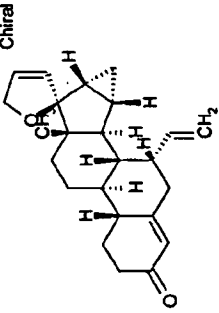
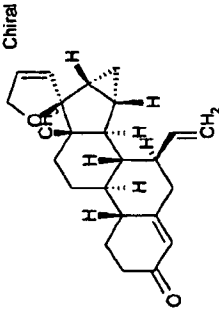
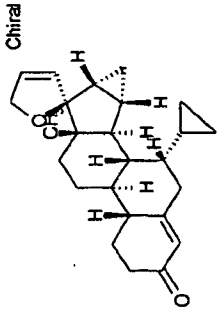
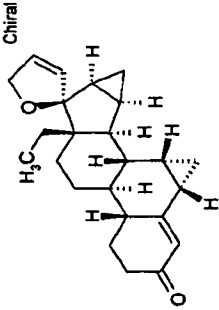
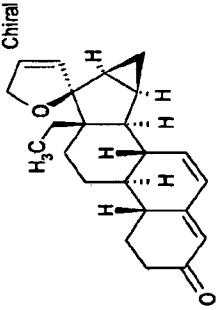
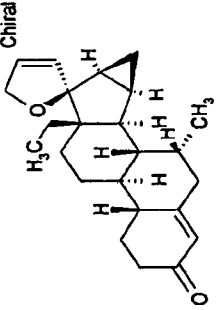
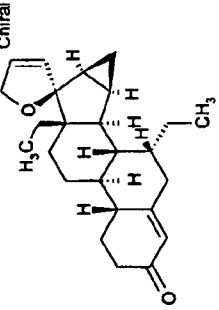
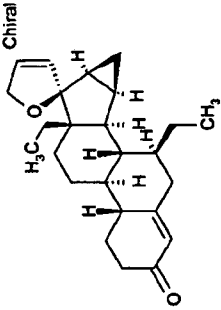
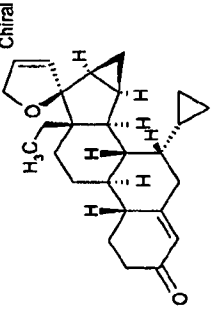
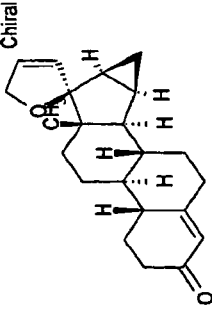
16A	Chiral 	40	1,66	10,5	77	3,7	0,16
16B	Chiral 						
17A	Chiral 	13	0,59	2,5	15	1,0	0,24
17B							

Tabelle 2: Werte zur *in vitro*-Transaktivierung

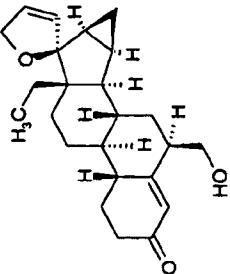
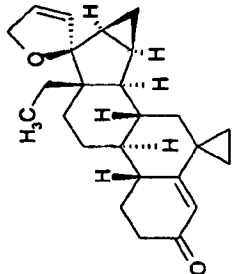
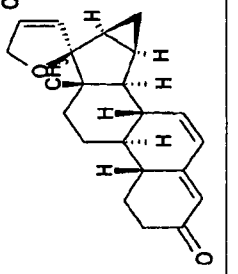
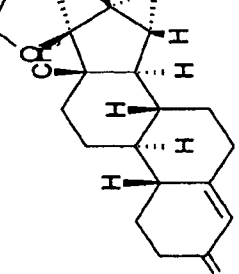
		In vitro-Transaktivierung							
		Progesteronrezeptor		Mineralocorticoidrezeptor		Androgenrezeptor			
Bsp.	Struktur	Agonis- mus EC50 [nM]	Agonismus Wirksam- keit [%]	Antagonis- mus IC50 [nM]	Antagonis- mus Wirk- samkeit [%]	Agonis- mus EC50 [nM]	Agonismus Wirksam- keit [%]	Antago- nismus IC50 [nM]	Antago- nismus Wirkksam- keit [%]
A		88	72,2	3,3	64,1	112,5	24,26	27	54,58
1					Partial Agonist	9	68	11	35,3

65

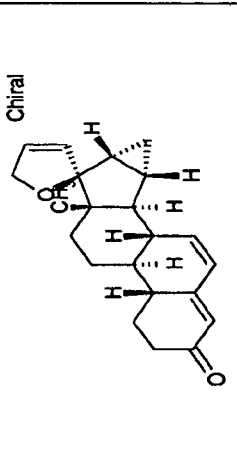
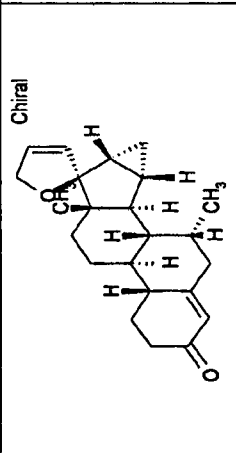
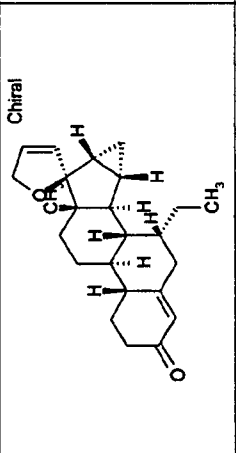
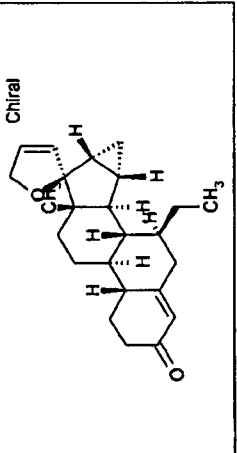
2				35	118,8	4,8	51,5	41	47,8
3				110	71,0	39	60,32	1000	5
4A		0,8	23,2	9	44,5	3,2	80,97	1000	5
5A		13,0	20,6	140	100,2	4,6	81,2	1000	5

5B		36,0	23,2	130	67,7	100	23,9	130	63,82
6A		7,8	34,6	5	123,1	1,9	93,47	1000	5
7A		7,5	37,1	Partial Agonist		17	82,3	1000	5
8		1,6	77,5	95	106,2	10	58,71	1000	5

69

9	Chiral 	1000,0	21,0	90	89,8	1000	19,66	140	48,11
10	Chiral 	0,1	45,2	Partial Agonist		1,2	106,55	1000	5
11	Chiral 								
12	Chiral 	0,1	71,1	Agonistisch		41	62,66	1000	5

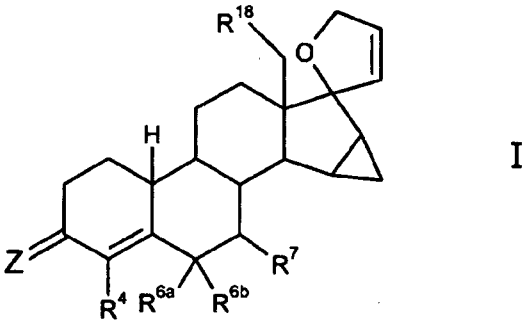
78

13		8,4	62,8	46	86,1	200	10,57	130	81,32
14A		0,7	96,0	72	60,9	4,6	56,06	1000	5
15A		0,9	52,9	Agonistisch		9,3	73,74	1000	5
15B									

72

Patentansprüche

1. 15,16-Methylen-17-(1'-propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat mit der all-
gemeinen chemischen Formel I



worin

10

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

15

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

ferner entweder:

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

20

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

oder:

R^{6a}, R⁷ gemeinsam Sauerstoff oder eine Methylengruppe bilden oder unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C⁶ und C⁷ entfallen und

25

R^{6b} ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl und C₂-C₁₀-Alkynyl und

R¹⁸ ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und C₁-C₃-Alkyl,

30

73

sowie dessen Solvate, Hydrate und Salze und einschließlich aller Kristallmodifikationen und aller Stereoisomere.

2. 15,16-Methylen-17-(1'-propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass Z ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Sauerstoff, NOR' und NNHSO₂R'.
3. 15,16-Methylen-17-(1'-propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass Z für Sauerstoff steht.
4. 15,16-Methylen-17-(1'-propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R⁴ ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und Chlor.
5. 15,16-Methylen-17-(1'-propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R^{6a} und R^{6b} gemeinsam 1,2-Ethandiyl bilden oder jeweils Wasserstoff sind.
6. 15,16-Methylen-17-(1'-propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R⁷ ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff, Methyl, Ethyl und Vinyl.
7. 15,16-Methylen-17-(1'-propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der Ansprüche 1 – 4, dadurch gekennzeichnet, dass R^{6a} und R⁷ gemeinsam eine Methylengruppe bilden.
8. 15,16-Methylen-17-(1'-propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der Ansprüche 1 – 4, dadurch gekennzeichnet, dass R^{6a} und R⁷ unter Bildung einer Doppelbindung zwischen C⁶ und C⁷ entfallen.
9. 15,16-Methylen-17-(1'-propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass R¹⁸ ausgewählt ist aus der Gruppe, umfassend Wasserstoff und Methyl.
10. 15,16-Methylen-17-(1'-propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche, ausgewählt aus der Gruppe, umfassend

574

- 17 α -(1'-Propenyl)-15 α ,16 α -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 17 α -(1'-Propenyl)-15 β ,16 β -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 α -Methyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 5 • 7 β -Methyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 α -Methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 β -Methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 α -Ethyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 β -Ethyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 10 • 7 α -Ethyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 β -Ethyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 α -Vinyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 β -Vinyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 α -Vinyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 15 • 7 β -Vinyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 α -Cyclopropyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 β -Cyclopropyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 20 • 7 α -Cyclopropyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 β -Cyclopropyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 6-Methylen-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 25 • 6-Methylen-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 6 α -Hydroxymethylen-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 6 β -Hydroxymethylen-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 30 • 6 α -Hydroxymethylen-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 6 β -Hydroxymethylen-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 6,6-(1,2-Ethandiyl)-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 35

- 78
- 6,6-(1,2-Ethandiyl)-15 β , 16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
 - 6 α , 7 α ; 15 α , 16 α -Bismethylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
 - 6 β , 7 β ; 15 α , 16 α -Bismethylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
 - 5 • 6 α , 7 α ; 15 β , 16 β -Bismethylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
 - 6 β , 7 β ; 15 β , 16 β -Bismethylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
 - 17 α -(1'-Propenyl)-15 α , 16 α -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-on
 - 17 α -(1'-Propenyl)-15 β , 16 β -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-on
 - 10 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 α -(1'-propenyl)-15 α , 16 α -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 α -(1'-propenyl)-15 β , 16 β -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 α -methyl-15 α , 16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - 15 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 β -methyl-15 α , 16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 α -methyl-15 β , 16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 β -methyl-15 β , 16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - 20 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 α -ethyl-15 α , 16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 β -ethyl-15 α , 16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 α -ethyl-15 β , 16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - 25 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 β -ethyl-15 β , 16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 α -vinyl-15 α , 16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - 30 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 β -vinyl-15 α , 16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 α -vinyl-15 β , 16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - 35 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 β -vinyl-15 β , 16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en

- 76
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 α -cyclopropyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 β -cyclopropyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - 5 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 α -cyclopropyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 β -cyclopropyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - 10 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6-methylen-17 α -(1'-propenyl)-15 α ,16 α -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6-methylen-17 α -(1'-propenyl)-15 β ,16 β -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 α -Hydroxymethylen-17 α -(1'-propenyl)-15 α ,16 α -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - 15 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 β -Hydroxymethylen-17 α -(1'-propenyl)-15 α ,16 α -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 α -Hydroxymethylen-17 α -(1'-propenyl)-15 β ,16 β -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - 20 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 β -Hydroxymethylen-17 α -(1'-propenyl)-15 β ,16 β -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-ethandiyl)-17 α -(1'-propenyl)-15 α ,16 α -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-ethandiyl)-17 α -(1'-propenyl)-15 β ,16 β -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - 25 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 α ,7 α ;15 α ,16 α -bismethylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 β ,7 β ;15 α ,16 α -bismethylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 α ,7 α ;15 β ,16 β -bismethylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - 30 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismethylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
 - (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 α -(1'-propenyl)-15 α ,16 α -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien
 - 35 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 α -(1'-propenyl)-15 β ,16 β -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien

FH

- 17 α -(1'-Propenyl)-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 17 α -(1'-Propenyl)-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 α ,18-Dimethyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 5 • 7 β ,18-Dimethyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 α ,18-Dimethyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 10 • 7 β ,18-Dimethyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 α -Ethyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 β -Ethyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 15 • 7 α -Ethyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 β -Ethyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 20 • 7 α -Vinyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 β -Vinyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 α -Vinyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 25 • 7 β -Vinyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 α -Cyclopropyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 β -Cyclopropyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 30 • 7 α -Cyclopropyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 7 β -Cyclopropyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 35 • 6-Methylen-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on

78

- 6-Methylen-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 6 α -hydroxymethylen-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 5 • 6 β -hydroxymethylen-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 6 α -hydroxymethylen-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 10 • 6 β -hydroxymethylen-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 6,6-(1,2-Ethandiyl)-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 6,6-(1,2-Ethandiyl)-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 15 • 6 α ,7 α ;15 α ,16 α -Bismethylen-18-methyl-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 6 β ,7 β ;15 α ,16 α -Bismethylen-18-methyl-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 20 • 6 α ,7 α ;15 β ,16 β -Bismethylen-18-methyl-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -Bismethylen-18-methyl-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-on
- 17 α -(1'-Propenyl)-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-on
- 25 • 17 α -(1'-Propenyl)-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-on
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-18-methyl-17 α -(1'-propenyl)-15 α ,16 α -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-18-methyl-17 α -(1'-propenyl)-15 β ,16 β -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- 30 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 α ,18-bismethyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 β ,18-bismethyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- 35 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 α ,18-bismethyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en

79

- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 β ,18-bismethyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 α -ethyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- 5 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 β -ethyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 α -ethyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- 10 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 β -ethyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 α -vinyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 β -vinyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- 15 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 α -vinyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 β -vinyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- 20 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 α -cyclopropyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 β -cyclopropyl-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 α -cyclopropyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- 25 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-7 β -cyclopropyl-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-18-methyl-6-methylen-17 α -(1'-propenyl)-15 α ,16 α -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- 30 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-18-methyl-6-methylen-17 α -(1'-propenyl)-15 β ,16 β -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 α -hydroxymethylen-17 α -(1'-propenyl)-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 β -hydroxymethylen-17 α -(1'-propenyl)-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- 35 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 α -hydroxymethylen-17 α -(1'-propenyl)-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en

- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 β -hydroxymethylen-17 α -(1'-propenyl)-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-ethandiyl)-17 α -(1'-propenyl)-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- 5 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6,6-(1,2-ethandiyl)-17 α -(1'-propenyl)-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 α ,7 α ;15 α ,16 α -bismethylen-18-methyl-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- 10 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 β ,7 β ;15 α ,16 α -bismethylen-18-methyl-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 α ,7 α ;15 β ,16 β -bismethylen-18-methyl-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismethylen-18-methyl-17 α -(1'-propenyl)-17 β -3'-oxidoestra-4-en
- 15 • (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 α -(1'-propenyl)-18-methyl-15 α ,16 α -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien
- (E/Z)-3-(Hydroxyimino)-17 α -(1'-propenyl)-18-methyl-15 β ,16 β -methylen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien
- 20 11. 15,16-Methylen-17-(1'-propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der vorstehenden Ansprüche zur oralen Kontrazeption und zur Behandlung von prä-, peri- und postmenopausalen Beschwerden.
- 25 12. Verwendung des 15,16-Methylen-17-(1'-propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivats nach einem der Ansprüche 1 – 11 zur Herstellung eines Arzneimittels zur oralen Kontrazeption und zur Behandlung von prä-, peri- und postmenopausalen Beschwerden.
- 30 13. Verwendung nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass das Arzneimittel gestagene, antimineralcorticoide und neutrale bis leicht androgene Wirkung aufweist.
- 35 14. Arzneimittel, enthaltend mindestens ein 15,16-Methylen-17-(1'-propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der Ansprüche 1 – 11 sowie mindestens einen geeigneten pharmazeutisch unbedenklichen Zusatzstoff.

81

15. Arzneimittel nach Anspruch 14, enthaltend außerdem mindestens ein Estrogen.
16. Arzneimittel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Estrogen Ethinylestradiol ist.
- 5 17. Arzneimittel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Estrogen Estradiolvalerat ist.
- 10 18. Arzneimittel nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das Estrogen ein natürliches Estrogen ist.
19. Arzneimittel nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das natürliche Estrogen Estradiol ist.
- 15 20. Arzneimittel nach Anspruch 18, dadurch gekennzeichnet, dass das natürliche Estrogen ein konjugiertes Estrogen ist.
- 20 21. Verwendung des 15,16-Methylen-17-(1'-propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivats nach einem der Ansprüche 1 – 9 zur Herstellung eines Arzneimittels zur intrauterinen Anwendung.
22. Verwendung nach Anspruch 21 zur Herstellung eines intrauterinen Systems (I-US).
- 25 23. Arzneimittel enthaltend mindestens ein 15,16-Methylen-17-(1'-propenyl)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-on-Derivat nach einem der Ansprüche 1 - 9 sowie mindestens einen geeigneten pharmazeutisch unbedenklichen Trägerstoff, dadurch gekennzeichnet, dass es zur intrauterinen Anwendung hergerichtet ist.
- 30 24. Arzneimittel nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, dass es ein intrauterines System ist.

82

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a nuevos derivados de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona con efecto gestagénico, a su uso y a medicamentos que contienen los derivados, p. ej. para el tratamiento de trastornos pre, peri y posmenopáusicos y 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 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-17-pregn-4-en-21,17 β -carb lactona (drospirenona), que fue utilizado p. ej. en un contraceptivo oral y en una preparación para el tratamiento de trastornos posmenopáusicos. Debido a su afinidad comparativamente escasa con el receptor de gestágeno y su dosis inhibitoria de la ovulación comparativamente elevada, la drospirenona está contenida en el contraceptivo en una dosis diaria relativamente elevada de 3 mg. Aparte de esto, la drospirenona se caracteriza también porque además del efecto gestagénico dispone de efecto antagonista de la aldosterona (antimineralcorticoide) y efecto androgénico. Estas dos propiedades hacen que el perfil farmacológico de drospirenona sea muy parecido al del

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

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

En la EP 0 245 170 A1 también se revelan compuestos esteroides que contienen, en posición 17, un espiroéter insaturado y en posición 11, un radical aromático. El efecto de estos compuestos se califica como progestomimético o antiprogestomimético, androgénico o antiandrogénico, así como antiglucocorticoide.

El objeto de la presente invención es ofrecer compuestos que dispongan de una fuerte fijación en el receptor de gestágeno. Además, los compuestos tienen preferentemente también un efecto antimineralcorticoide y, en cuanto al receptor de andrógeno, un efecto neutro a ligeramente androgénico. Otro objeto esencial de la presente invención también es lograr un perfil de efecto equilibrado en cuanto al efecto gestagénico con respecto al efecto antimineralcorticoide, de manera tal que la relación entre el efecto de los gestágenos y los antimineralcorticoides sea menor que en la

drospirenona.

Este objeto se logra con los derivados de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona- de la invención de acuerdo con la reivindicación 1, con el uso de los derivados de la invención de acuerdo con la reivindicación 12 y con un medicamento que contiene al menos un derivado de la invención de acuerdo con la reivindicación 14, especialmente para la contracepción oral y para el tratamiento de trastornos pre, peri y posmenopáusicos. En las reivindicaciones secundarias se mencionan formas de realización ventajosas de la invención.

La numeración del esqueleto de C de los derivados de la invención que tienen la fórmula química general I sigue habitualmente la numeración de una estructura esteroide, que se describe p. ej. en Fresenius, obra antes mencionada. La numeración de los radicales mencionados en las reivindicaciones responde en forma análoga a la posición de su fijación en el esqueleto de C de los derivados, en la medida que esto atañe a R^4 , R^6 , R^7 y R^{18} . Así es que p. ej. el radical R^4 se fija en la posición C^4 del derivado de la invención.

En cuanto al grupo definido para Z, los grupos NOR' y NNHSO₂R' se fijan por medio de un respectivo enlace doble a través de N en el esqueleto de C del derivado según =NOR' o =NNH-SO₂R'. OR' en NOR' y NHSO₂R' en NNHSO₂R' pueden estar en posición syn- o anti.

Se entiende por alquilo en R', R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^{18} , R^{19} ,



R^{20} , R^{21a} , R^{21b} y R^{22} y en otros casos, grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con la cantidad mencionada de átomos de C u opcionalmente 1-10 átomos de C, como p. ej. metilo, etilo, propilo isopropilo, butilo, isobutilo, ter.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, decilo. Se entiende por alquilo en R^{18} , particularmente metilo, etilo, propilo o isopropilo y en R^{22} metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo. Además los grupos alquilo R' , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21a} , R^{21b} y R^{22} pueden ser perfluorados o estar sustituidos por 1-5 átomos de halógeno, grupos hidroxilo, grupos alcoxilo- C_1 - C_4 , grupos arilo- C_6 - C_{12} (los que a su vez pueden estar sustituidos por 1-3 átomos de halógeno). De allí que particularmente alquilo también puede representar hidroximetileno ($HO-CH_2$), hidroxietileno ($HO-C_2H_4$), hidroxipropileno ($HO-C_3H_6$) y hidroxibutileno ($HO-C_4H_8$) y sus isómeros.

Se entiende por alqueno en R^{6a} , R^{6b} y R^7 , grupos alqueno de cadena lineal o ramificada con 2-10 átomos de C, como p. ej. vinilo, propeno, buteno, penteno, isobuteno, isopenteno.

Se entiende por alquino en R^{6a} , R^{6b} y R^7 , grupos alquino de cadena lineal o ramificada con 2-10 átomos de C, como p. ej. etino, propino, butino, pentino, isobutino, isopentino.

Los grupos alqueno y -alquino R^{6a} , R^{6b} y R^7 pueden estar sustituidos por 1-5 átomos de halógeno, grupos

86

hidroxi, grupos alcoxilo-C₁-C₃, grupos arilo-C₆-C₁₂ (que a su vez pueden estar sustituidos por 1-3 átomos de halógeno).

Se entiende por cicloalquilo en R', grupos cicloalquilo con 3-6 átomos de C, p. ej. ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Los grupos cicloalquilo R' pueden estar sustituidos con halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, NH₂, NO₂, N₃, CN, alquilo-C₁-C₁₀, acilo-C₁-C₁₀, grupos aciloxilo-C₁-C₁₀.

Se entiende por arilo en R' y en otros casos, radicales carbocíclicos o heterocíclicos sustituidos o no sustituidos con uno o varios heteroátomos, como p.ej. fenilo, naftilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazolilo, pirimidinilo, oxazolilo, piridazinilo, pirazinilo, quinolilo, tiazolilo, que pueden estar mono o polisustituidos con halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, NH₂, NO₂, N₃, CN, alquilo-C₁-C₁₀, acilo-C₁-C₁₀, grupos aciloxilo-C₁-C₁₀. Cuando arilo se menciona como sustituyente en alquilo, alqueno o alquínico, se trata particularmente de grupos arilo con 6-12 átomos de C en el anillo.

Se entiende por aralquilo en R', grupos aralquilo que pueden contener hasta 14 átomos de C, preferentemente 6 a 10 átomos de C en el anillo y 1 a 8, preferentemente 1 a 4, átomos de C en la cadena de alquilo. Como radicales aralquilo se pueden usar p. ej. bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo, piridilpropilo. Los anillos pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, NO₂, N₃, CN,

87

alquilo- C_1-C_{20} , acilo- C_1-C_{20} , grupos aciloxilo- C_1-C_{20} .

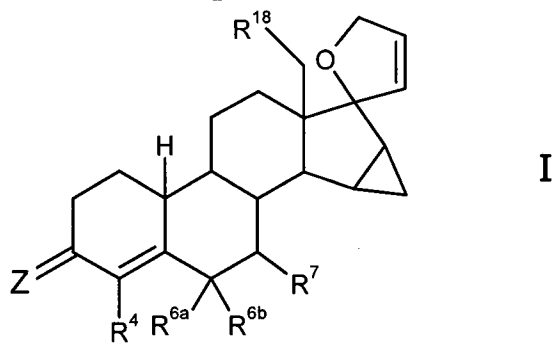
Cuando se menciona alcoxilo (O-alquilo), se trata de grupos alcoxilo con 1-4 átomos de C. Alcoxi puede ser particularmente, metoxi, etoxi y propoxi.

Cuando se menciona acilo (CO-alquilo), se trata de grupos acilo con 1-20 átomos de C. Acilo puede ser particularmente formilo, acetilo, propionilo y butirilo.

Cuando se menciona aciloxilo (O-CO-alquilo), se trata de grupos aciloxilo con 1-20 átomos de C. Aciloxi puede ser particularmente formiloxi, acetiloxi, propioniloxi y butiriloxi.

Halógeno significa flúor, cloro o bromo. Entre estos se prefiere cloro.

La presente invención se relaciona con un derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona con la fórmula química general I:



donde

Z se selecciona del grupo que comprende oxígeno, dos átomos de hidrógeno, NOR' y $NNHSO_2R'$, donde R' es hidrógeno, C_1-C_{10} -alquilo, arilo o C_7-C_{20} -aralquilo,

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

69

donde además

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

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

o

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

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

R^{18} se selecciona del grupo que comprende hidrógeno y C_1 - C_3 -alquilo.

Además, la invención también se relaciona con los solvatos, los hidratos y las sales de los derivados de acuerdo con la invención, incluyendo todas las modificaciones cristalinas y todos los estereoisómeros de estos derivados.

De acuerdo con una realización preferida de la invención, Z se selecciona del grupo que comprende oxígeno, NOR' y $NNHSO_2R'$.

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

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, R^4 se selecciona del grupo que comprende hidrógeno y cloro.

69

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

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, R^7 se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, metilo, etilo y vinilo.

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, R^{6a} y R^7 forman juntos un grupo metileno.

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, R^{6a} y R^7 se suprimen al formarse un enlace doble entre C^6 y C^7 .

De acuerdo con otra realización preferida de la invención, R^{18} se selecciona del grupo que comprende hidrógeno y metilo.

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

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

R^4 es hidrógeno o halógeno,

donde además

R^{6a} , R^{6b} se seleccionan de manera independiente del grupo que comprende hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo, C_2 - C_6 -alquenilo, C_2 - C_6 -alquinilo, o forman juntos metileno o 1,2-etandiilo, y

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

o

90

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

R^{6b} es hidrógeno, C_1-C_6 -alquilo, C_2-C_6 -alquenilo o C_2-C_6 -alquinilo, y

R^{18} es hidrógeno o C_1-C_2 -alquilo,

donde, también en este caso, se incluyen los solvatos, los solvatos, los hidratos y las sales de los derivados de acuerdo con la invención, incluyendo todas las modificaciones cristalinas y todos los estereoisómeros de estos derivados.

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

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

R^4 es hidrógeno, cloro o bromo,

donde además

R^{6a} , R^{6b} se seleccionan de manera independiente del grupo que comprende hidrógeno, C_1-C_3 -alquilo y C_2-C_4 -alquenilo, o forman juntos metileno o 1,2-etandiilo, y

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

o

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

R^{6b} es hidrógeno, C_1-C_3 -alquilo o C_2-C_4 -alquenilo, y

R^{18} es hidrógeno o metilo,

donde también en este caso se incluyen los solvatos,

hidratos y sales de los derivados de la invención, incluyendo todas las modificaciones cristalinas y todos los estereoisómeros de estos derivados.

De allí que se incluyan expresamente todos los estereoisómeros y mezclas de isómeros posibles, incluyendo los racematos de los compuestos de la fórmula química general I. Cada uno de los mencionados sustituyentes en el esqueleto básico esteroide puede estar presente tanto en una posición α como también en una posición β . Además, los sustituyentes en el esqueleto básico esteroide que contienen un enlace doble, y cuyo enlace doble tiene al menos un sustituyente en cada átomo de C que no sea H, también pueden estar presentes tanto en configuración E- como también en configuración Z-. Los grupos fijados a dos átomos de C vecinos de la estructura, p.ej. un átomo de oxígeno, metileno o 1,2-etandiilo se fijan en posición α,α - o en posición β,β -.

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

Se incluyen expresamente también los derivados de la invención en forma de solvatos, particularmente de hidratos, donde los compuestos de la invención contienen disolventes polares, particularmente de agua como elemento estructural de la retícula cristalina de los compuestos de la invención. El disolvente polar, particularmente agua, puede estar presente en una relación estequiométrica o no

92

estequiométrica. Cuando se trata de solvatos o hidratos estequiométricos también se habla de hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-, etc. -solvatos o hidratos.

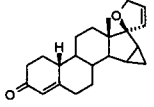
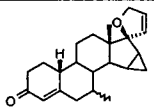
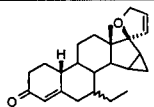
Si se encuentra contenida una función ácida, son apropiadas como sales las sales aceptables desde el punto de vista fisiológico de bases orgánicas e inorgánicas, tales como p.ej. las sales alcalinas y alcalinotérreas bien solubles, así como las sales de N-metil-glucamina, D-metil-glucamina, etil-glucamina,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

Se comprobó que los compuestos de la invención o sus derivados presentan fuerte efecto gestagénico. Además, algunos interesantes compuestos de la invención se integran con el receptor de mineralcorticoide y están en condiciones de producir un efecto antagónico. Además, en cuanto al receptor de andrógeno, los compuestos de la invención presentan un efecto neutro a ligeramente androgénico. Otra propiedad de la mayoría de los compuestos consiste en que las uniones de estos compuestos en el receptor de progesterona y en el receptor de mineralcorticoide son relativamente

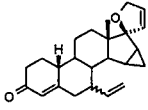
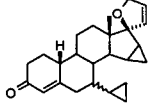
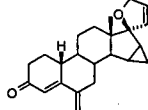
a3

equilibradas entre sí, de manera tal que en ellos la relación entre la capacidad de fijación en el receptor de progesterona y la capacidad de fijación en el receptor mineralcorticoide es menor que en la drospirenona. Por lo tanto, el efecto antimineralcorticoide de estos compuestos -con un efecto gestagénico dado- es menor que en la drospirenona. Si se determina la dosis de un compuesto dado de la invención sobre la base de su efecto gestagénico, el efecto antimineralcorticoide de este compuesto es menor con esta dosis que cuando se usa drospirenona.

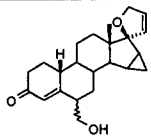
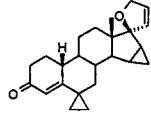
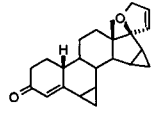
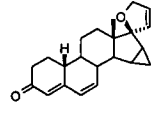
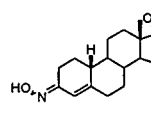
Los compuestos que se mencionan a continuación son particularmente preferidos:

	17α-(1'-propenil)-15α,16α-metilen-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (ejemplo 12) 17α-(1'-propenil)-15β,16β-metilen-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (ejemplo 8)
	7α-metil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (ejemplo 14) 7α-metil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	7β-metil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 7β-metil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	7α-etil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (ejemplo 15A) 7α-etil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-

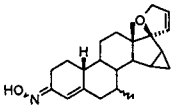
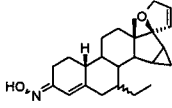
af

	3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	7β-etil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (ejemplo 15B) 7β-etil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	7α-vinil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (ejemplo 16A) 7α-vinil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	7β-vinil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (ejemplo 16B) 7β-vinil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	7α-ciclopropil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (ejemplo 17A) 7α-ciclopropil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	7β-ciclopropil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (ejemplo 17B) 7β-ciclopropil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	6-metilen-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 6-metilen-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona

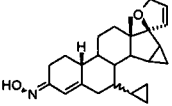
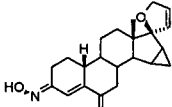
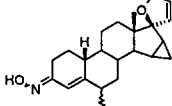
95

	6α-hidroxitmetilen-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil) -17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 6α-hidroxitmetilen-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil) -17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	6β-hidroxitmetilen-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil) -17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 6β-hidroxitmetilen-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil) -17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	6,6-(1,2-etandiil) -15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil) -17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 6,6-(1,2-etandiil) -15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil) -17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	6α,7α;15α,16α-bismetilen-17α-(1'-propenil) -17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 6β,7β;15α,16α-bismetilen-17α-(1'-propenil) -17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 6α,7α;15β,16β-bismetilen-17α-(1'-propenil) -17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 6β,7β;15β,16β-bismetilen-17α-(1'-propenil) -17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	17α-(1'-propenil) -15α,16α-metilen-17β-3'-oxidoestra-4,6-dien-3-ona (ejemplo 13) 17α-(1'-propenil) -15β,16β-metilen-17β-3'-oxidoestra-4,6-dien-3-ona (ejemplo 11)
	(E/Z) -3-(hidroxiimino) -17α-(1'-propenil) -15α,16α-metilen-17β-3'-oxidoestra-4-eno (E/Z) -3-(hidroxiimino) -17α-(1'-propenil) -

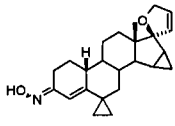
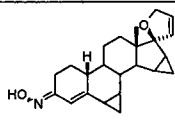
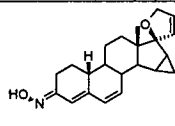
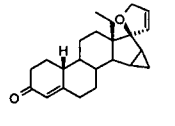
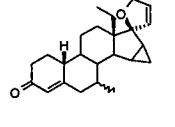
96

	15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -etil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -etil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -etil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -etil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -vinil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -vinil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -vinil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -vinil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno

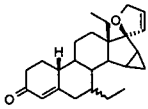
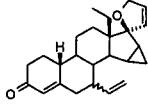
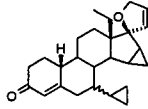
97

	(E/Z) -3- (hidroxiimino) -7α-ciclopropil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-eno (E/Z) -3- (hidroxiimino) -7α-ciclopropil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z) -3- (hidroxiimino) -7β-ciclopropil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-eno (E/Z) -3- (hidroxiimino) -7β-ciclopropil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z) -3- (hidroxiimino) -6-metilen-17α-(1'-propenil)-15α,16α-metilen-17β-3'-oxidoestra-4-eno (E/Z) -3- (hidroxiimino) -6-metilen-17α-(1'-propenil)-15β,16β-metilen-17β-3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z) -3- (hidroxiimino) -6α-hidroximetilen-17α-(1'-propenil)-15α,16α-metilen-17β-3'-oxidoestra-4-eno (E/Z) -3- (hidroxiimino) -6α-hidroximetilen-17α-(1'-propenil)-15β,16β-metilen-17β-3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z) -3- (hidroxiimino) -6β-hidroximetilen-17α-(1'-propenil)-15α,16α-metilen-17β-3'-oxidoestra-4-eno (E/Z) -3- (hidroxiimino) -6β-hidroximetilen-17α-(1'-propenil)-15β,16β-metilen-17β-3'-oxidoestra-

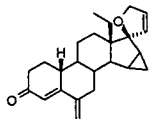
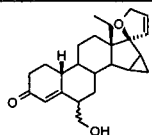
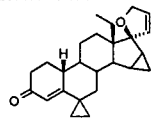
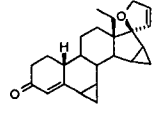
98

	4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etandiil)-17α-(1'-propenil)-15α,16α-metilen-17β-3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etandiil)-17α-(1'-propenil)-15β,16β-metilen-17β-3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-6α,7α;15α,16α-bismetilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6β,7β;15α,16α-bismetilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6α,7α;15β,16β-bismetilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6β,7β;15β,16β-bismetilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-17α-(1'-propenil)-15α,16α-metilen-17β-3'-oxidoestra-4,6-dieno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17α-(1'-propenil)-15β,16β-metilen-17β-3'-oxidoestra-4,6-dieno
	17α-(1'-propenil)-18-metil-15α,16α-metilen-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 17α-(1'-propenil)-18-metil-15β,16β-metilen-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	7α,18-dimetil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 7α,18-dimetil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (ejemplo 4A)

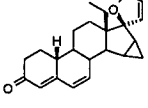
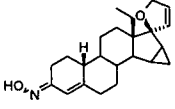
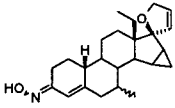
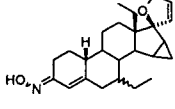
99

	7β,18-dimetil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 7β,18-dimetil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	7α-etil-18-metil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 7α-etil-18-metil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (ejemplo 5A)
	7β-etil-18-metil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 7β-etil-18-metil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (ejemplo 5B)
	7α-vinil-18-metil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 7α-vinil-18-metil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (ejemplo 6A)
	7β-vinil-18-metil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 7β-vinil-18-metil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	7α-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 7α-ciclopropil-18-metil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (ejemplo 7A)

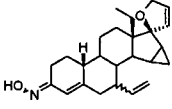
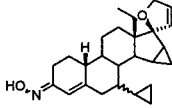
106

	7β-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-17α- (1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 7β-ciclopropil-18-metil-15β,16β-metilen-17α-(1'- propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	6-metilen-18-metil-15α,16α-metilen-17α-(1'- propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 6-metilen-18-metil-15β,16β-metilen-17α-(1'- propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	6α-hidroximetilen-18-metil-15α,16α-metilen-17α- (1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 6α-hidroximetilen-18-metil-15β,16β-metilen-17α- (1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona
	6β-hidroximetilen-18-metil-15α,16α-metilen-17α- (1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 6β-hidroximetilen-18-metil-15β,16β-metilen-17α- (1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (ejemplo 9)
	6,6-(1,2-etandiil)-18-metil-15α,16α-metilen- 17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 6,6-(1,2-etandiil)-18-metil-15β,16β-metilen-17α- (1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (ejemplo 10)
	6α,7α;15α,16α-bismetilen-18-metil-17α-(1'- propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 6β,7β;15α,16α-bismetilen-18-metil-17α-(1'- propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona 6α,7α;15β,16β-bismetilen-18-metil-17α-(1'-prope-

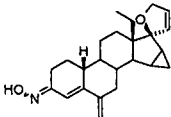
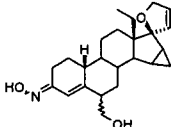
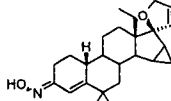
101

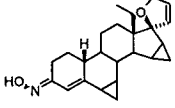
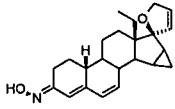
	nil) -17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (ejemplo 2) 6β,7β;15β,16β-bismetilen-18-metil-17α-(1'-propenil) -17β-3'-oxidoestra-4-en-3-ona (ejemplo 1)
	17α-(1'-propenil) -18-metil-15α,16α-metilen-17β-3'-oxidoestra-4,6-dien-3-ona 17α-(1'-propenil) -18-metil-15β,16β-metilen-17β-3'-oxidoestra-4,6-dien-3-ona (ejemplo 3)
	(E/Z)-3-(hidroxiimino) -18-metil-17α-(1'-propenil) -15α,16α-metilen-17β-3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino) -18-metil-17α-(1'-propenil) -15β,16β-metilen-17β-3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino) -7α,18-bismetil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil) -17β-3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino) -7α,18-bismetil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil) -17β-3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino) -7β,18-bismetil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil) -17β-3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino) -7β,18-bismetil-15β,16β-metilen-17α-(1'-propenil) -17β-3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino) -7α-etil-18-metil-15α,16α-metilen-17α-(1'-propenil) -17β-3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino) -7α-etil-18-metil-15β,16β-

102

	metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -etil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -vinil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -vinil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -vinil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -vinil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -ciclopropil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno

103

	(E/Z) -3- (hidroxiimino) -7β-ciclopropil-18-metil-15α,16α-metilen-17α- (1'-propenil) -17β-3' -oxidoestra-4-eno (E/Z) -3- (hidroxiimino) -7β-ciclopropil-18-metil-15β,16β-metilen-17α- (1'-propenil) -17β-3' -oxidoestra-4-eno
	(E/Z) -3- (hidroxiimino) -18-metil-6-metilen-17α- (1'-propenil) -15α,16α-metilen-17β-3' -oxidoestra-4-eno (E/Z) -3- (hidroxiimino) -18-metil-6-metilen-17α- (1'-propenil) -15β,16β-metilen-17β-3' -oxidoestra-4-eno
	(E/Z) -3- (hidroxiimino) -6α-hidroximetilen-17α- (1'-propenil) -18-metil-15α,16α-metilen-17β-3' -oxidoestra-4-eno (E/Z) -3- (hidroxiimino) -6α-hidroximetilen-17α- (1'-propenil) -18-metil-15β,16β-metilen-17β-3' -oxidoestra-4-eno
	(E/Z) -3- (hidroxiimino) -6β-hidroximetilen-17α- (1'-propenil) -18-metil-15α,16α-metilen-17β-3' -oxidoestra-4-eno (E/Z) -3- (hidroxiimino) -6β-hidroximetilen-17α- (1'-propenil) -18-metil-15β,16β-metilen-17β-3' -oxidoestra-4-eno
	(E/Z) -3- (hidroxiimino) -6,6- (1,2-etandiil) -17α- (1'-propenil) -18-metil-15α,16α-metilen-17β-3' -oxidoestra-4-eno

	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etandiil)-17 α -(1'-propenil)-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-6α,7α;15α,16α-bismetilen-18-metil-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6β,7β;15α,16α-bismetilen-18-metil-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6α,7α;15β,16β-bismetilen-18-metil-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-eno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6β,7β;15β,16β-bismetilen-18-metil-17α-(1'-propenil)-17β-3'-oxidoestra-4-eno
	(E/Z)-3-(hidroxiimino)-17α-(1'-propenil)-18-metil-15α,16α-metilen-17β-3'-oxidoestra-4,6-dieno (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17α-(1'-propenil)-18-metil-15β,16β-metilen-17β-3'-oxidoestra-4,6-dieno

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

Por eso, los derivados de la invención son apropiados particularmente para obtener un medicamento oral para la contracepción y para el tratamiento de trastornos pre-,

peri- y posmenopáusicos, incluyendo el uso en preparaciones para la terapia de sustitución hormonal (HRT).

Debido a su perfil de efecto favorable, los derivados de la invención también son particularmente apropiados para el tratamiento de trastornos premenstruales como cefaleas, estados de ánimo depresivos, retención de agua y mastodinia.

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

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

Para usar los derivados de la invención como medicamento se los combina con al menos un excipiente farmacéutico apto desde el punto de vista farmacéutico, p.ej. excipientes. El excipiente es apropiado p.ej. para la aplicación parenteral, preferentemente para la administración oral. Se trata de materiales auxiliares inertes, orgánicos o inorgánicos, farmacéuticamente apropiados, como 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

106

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 comprimidos, gránulos, cápsulas, píldoras, suspensiones o soluciones.

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

Para la administración intravaginal o intrauterina se pueden usar sistemas especiales como un sistema intravaginal (p. ej. anillo vaginal, SAV) o un dispositivo intrauterino (DIU) que liberan una sustancia activa de la

presente invención desde un reservorio, aún durante un tiempo prolongado (p. ej. 1, 2, 3, 4 o 5 años).

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

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

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

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

108

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

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

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

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

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

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

1. Ensayo de fijación en receptor de progesterona:

169

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

2. Ensayo de fijación en el receptor de mineralocorticoide:

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

3. Ensayo de fijación en el receptor de andrógeno:

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

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

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

Para cultivar las células usadas para el ensayo se usó medio de cultivo DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium: 4500 mg/ml glucosa; PAA, #E15-009) con 10% FCS (Biochrom, S0115, Lote #615B), 4 mM L-glutamina, 1 % penicilina/estreptomicina, 1 mg/ml G418 y 0,5 µg/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 así como una construcción reporter que contenía la luciferasa bajo el control de un promotor que responde a Gal4) con una densidad de 4×10^4 células por depresión y se mantuvieron en medio de cultivo con 3 % DCC-FCS (suero tratado con carbón activado, para eliminar componentes molestos contenidos en el suero). Los compuestos que se deseaban analizar se agregaron ocho horas más tarde y las células fueron incubadas con las células durante 16 horas. Los ensayos se realizaron por triplicado. Al final de la incubación se retiró el medio que contenía el efector y se sustituyó por amortiguador de lisina. Después de haber agregado sustrato de ensayo de luciferasa (Promega, #E1501), las bandejas con 96 depresiones se colocaron en un luminómetro de microbandejas (Pherastar, BMG labtech) y se midió la luminiscencia. Los valores IC_{50} fueron evaluados

|||

usando un software para calcular relaciones dosis/efecto. En la Tabla 2 se han volcado resultados de ensayos y para comparación, respectivos resultados de drospirenona como sustancia de referencia A.

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

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

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

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

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

112

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

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

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

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

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

Si aquí no se describe la preparación de los compuestos iniciales, son conocidos para el técnico o son análogos de compuestos conocidos o que se pueden preparar de acuerdo con procedimientos que se describen en la

presente. Las mezclas de isómeros se pueden separar según métodos corrientes como p. ej. cristalización, cromatografía o formación de sales, para obtener dos diferentes compuestos. Las sales se obtienen de manera corriente mezclando una solución de los compuestos de la fórmula química general I con la cantidad equivalente o un exceso de una base o ácido, que opcionalmente se encuentra en solución, separando opcionalmente el precipitado o preparando la solución de manera habitual.

Los compuestos de la fórmula química general I, se prepararon a partir de compuestos de la fórmula química general 1 (Esquema 2), según el procedimiento indicado en el Esquema 1, donde R^4 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^{18} y Z tienen los significados mencionados más arriba, y donde

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

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

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

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

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

R^{21a} , R^{21b} se seleccionan en cada caso, independientemente entre sí del grupo que comprende hidrógeno y alquilo- C_1-C_{10} , o juntos forman un grupo α,ω -alquilen- C_4-C_{10} , que puede ser de cadena lineal o ramificada y

114

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

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

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

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

La introducción de un enlace doble 6,7 en formación de compuestos de las fórmulas químicas 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*, von Nostrand Reinhold Company 1972, S. 265-374).

La bromación con dienoléter de los compuestos 3, 12 o 17 se puede llevar a cabo p. ej. en forma análoga a lo descrito en *Steroids* 1, 233 (1963). La separación de ácido bromhídrico con formación de los compuestos de las fórmulas químicas generales 4, 13 o 18 se realiza calentando el compuesto de 6-bromo con reactivos básicos, como p. ej. LiBr o Li_2CO_3 en disolventes apróticos como dimetilformamida, a temperaturas de 50-120°C o calentando el compuesto de

6-bromo en un disolvente como colidina o lutidina.

La introducción de un sustituyente R^4 se puede llevar a cabo p.ej. a partir de un compuesto de las fórmulas químicas generales 6, 11, 13, 14, 16 o 18 por epoxidación del enlace doble 4,5 con peróxido de hidrógeno en condiciones alcalinas y transformación de los epóxidos formados en un disolvente apropiado con ácidos de la fórmula química general $H-R^4$, donde R^4 puede ser un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo. Los compuestos, en los cuales R^4 significa bromo, se pueden transformar p. ej. con éster metílico del ácido 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acético en dimetilformamida en presencia de ioduro de cobre(I) en compuestos, en los cuales R^4 significa flúor. Como alternativa se puede introducir halogen directamente a partir de un compuesto de las fórmulas químicas generales 6, 11, 13, 14, 16 o 18, por conversión con cloruro de sulfurilo o bromuro de sulfurilo en presencia de una base apropiada como p. ej. piridina, donde R^4 significa cloro o bromo:

El compuesto 4 se transforma por metenización del enlace doble 6,7 según métodos conocidos, p. ej. con metiluro de dimetilsulfoxonio (véase p. ej. DE-A 11 83 500, DE-A 29 22 500, EP-A 0 019 690, US-A 4,291,029; *J. Am. Chem. Soc.* 84, 867 (1962)) en un compuesto 5 (R^6 , R^7 juntos son un grupo metileno), con lo cual se obtiene una mezclade isómeros α - y β - que se puede separar p. ej. por cromatopgrafía, en los diferentes isómeros.

116

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

La síntesis del compuesto espirocíclico 18 (R^{6a} , R^{6b} forman juntos 1,2-etandiilo) se inicia en los compuestos 11 o 14, los que se transfieren primeramente a un derivado de 3-amino-3,5-dienó 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),

117

con acetales del formaldehído en presencia de acetato de sodio con p. ej. oxícloruro 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 se pueden usar para obtener compuestos de la fórmula química general 18, en los cuales R^{6a} es metilo y R^{6b} y R^7 desaparecen 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 se puede usar el compuesto 17 ($X = OR^{22}$) como precursor. La obtención 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} representa una función α -metilo, se pueden obtener en condiciones apropiadas 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 6 α -metilo con muy buen rendimiento. Pequeñas proporciones de compuestos de 6 β -metilo se pueden isomerizar en forma ácida (*Tetrahedron* 1619 (1965)).

También es posible la obtención puntual de compuestos de 6 β -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 C⁵. Se puede lograr una epoxidación selectiva de este enlace doble 5 p.ej. usando perácidos orgánicos, p.ej. de ácido m-cloroperbenzoico en un disolvente apropiado como diclorometano. Como alternativa de esto, la epoxidación también se puede llevar a cabo con peróxido de hidrógeno en presencia de p.ej. hexacloroacetona o 3-nitrotrifluoracetofenona. Luego, los 5,6 α -epóxidos formados se pueden abrir axialmente usando respectivos halogenuros de alquilmagnesio o compuestos de alquillitio. De esta manera se obtienen compuestos 5 α -hidroxi-6 β -alquilo. La separación de los grupos protectores 3-ceto se puede llevar a cabo con

obtención de la función 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 respectivos compuestos 6α -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, 18 o 20, en los cuales Z representa un átomo de oxígeno, pueden ser convertidos en sus respectivas oximas de configuración E/Z o sulfonilhidrazonas (fórmula química general I donde Z significa NOR' , $\text{NNHSO}_2\text{R}'$) por conversión con clorhidratos de hidroxilamina, clorhidratos de alquiloaminas o sulfonilhidrazinas en presencia de una amina terciaria a

170

temperaturas de entre -20 y $+40^{\circ}\text{C}$. 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.

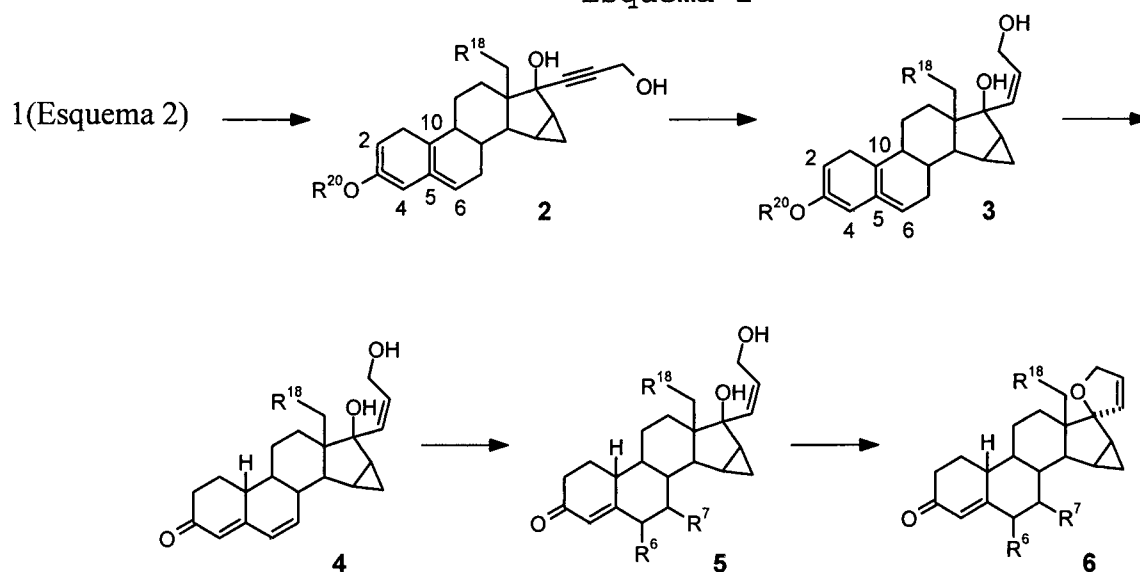
Para la preparación de un producto final de la fórmula química general I, donde Z significa dos átomos de hidrógeno, el grupo 3-oxo se puede eliminar p. ej. de acuerdo con las instrucciones de la DE-A 28 05 490 por separación reductiva de un tiocetal del compuesto 3-ceto en un precursor apropiado como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

La formación de espiroéteres para dar compuestos de las fórmulas químicas generales 6 o 11 se realiza a partir de los respectivos compuestos 17-hidroxipropenilo 5 o 10, por transferencia del grupo hidroxilo primario a un grupo de salida y siguiente sustitución intramolecular. Como grupo de salida son apropiados átomos de halógeno como p. ej. cloro, bromo o iodo, así como sulfonatos de alquilo, -arilo o -aralquilo como p. ej. metansulfonato, fenilsulfonato, toilsulfonato, trifluorometanosulfonato, nonafluorobutan-sulfonato. La ciclización intramolecular para obtener espiroéter puede llevarse a cabo por deprotonización del grupo terciario hidroxilo con bases apropiadas como p. ej. trietilamina, dietilamina, diisopropiletilamina, piridina,

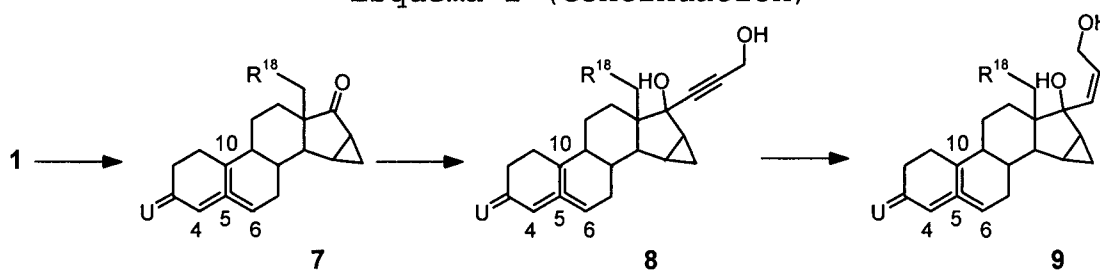
171

dimetilaminopiridina, hidruro de sodio, hexametildisilazano de sodio, hexametildisilazano de potasio, ter.-butanolato de potasio o n-butillitio. Se prefieren los métodos y las condiciones que permiten la introducción del grupo de salida con inmediata ciclización intramolecular en el mismo recipiente de reacción.

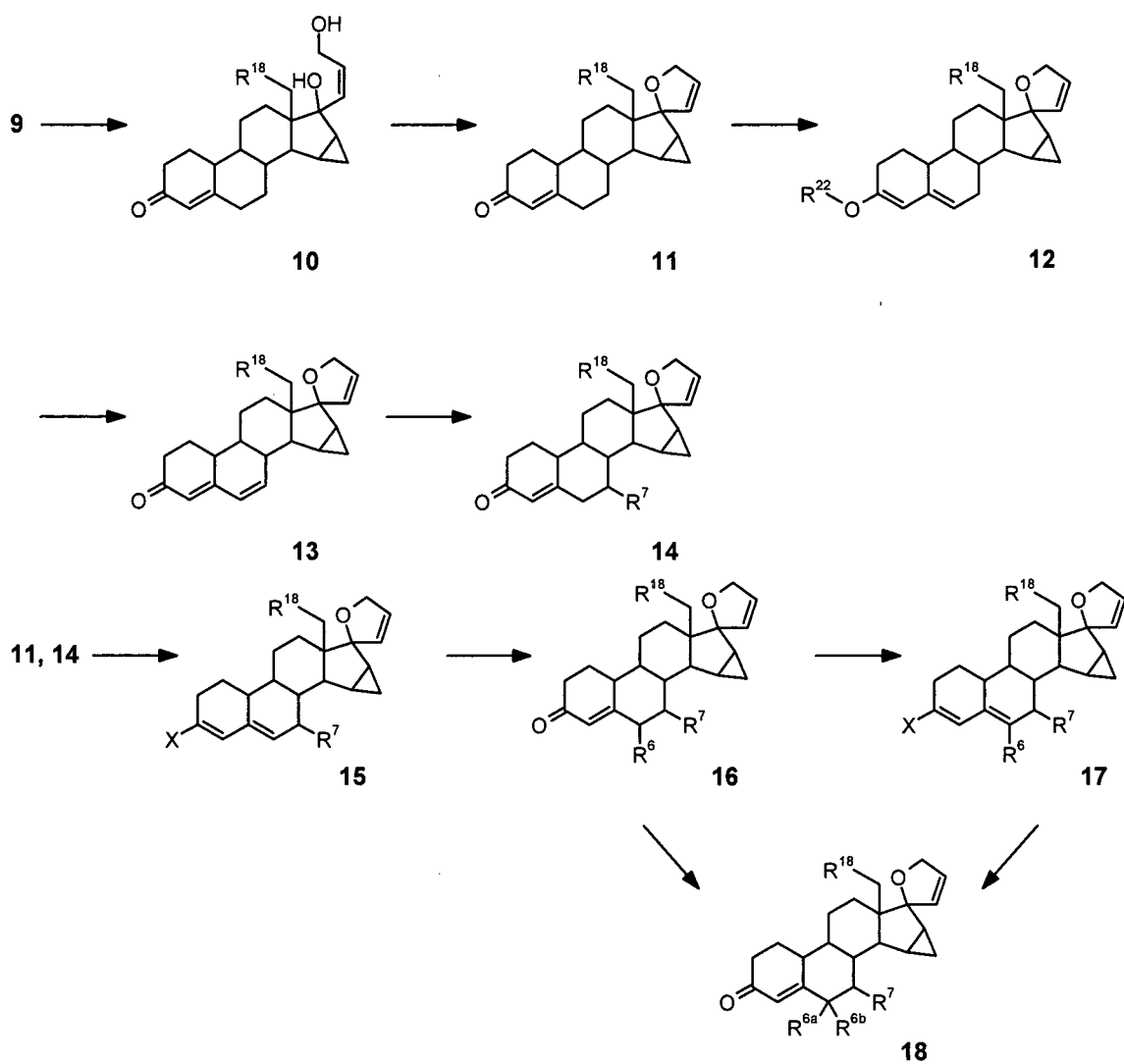
Esquema 1



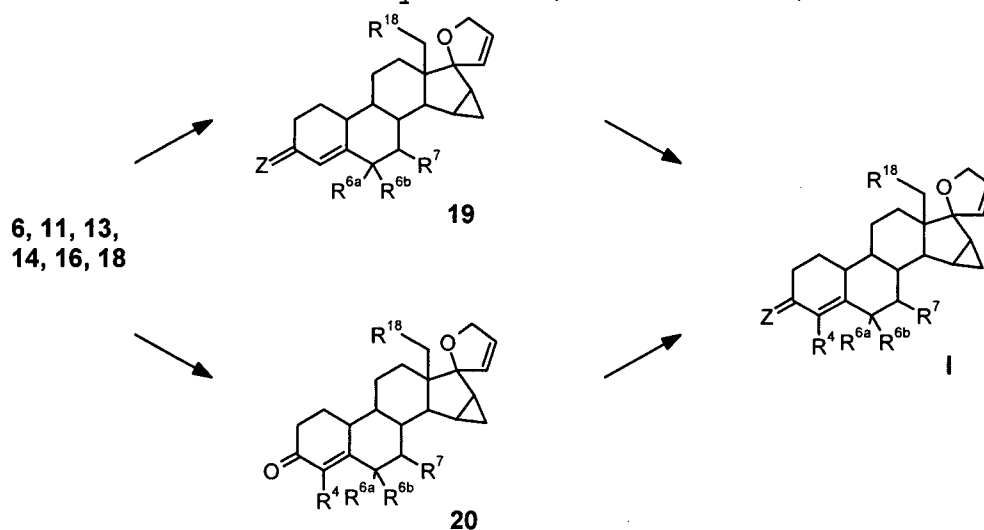
Esquema 1 (Continuación)



177



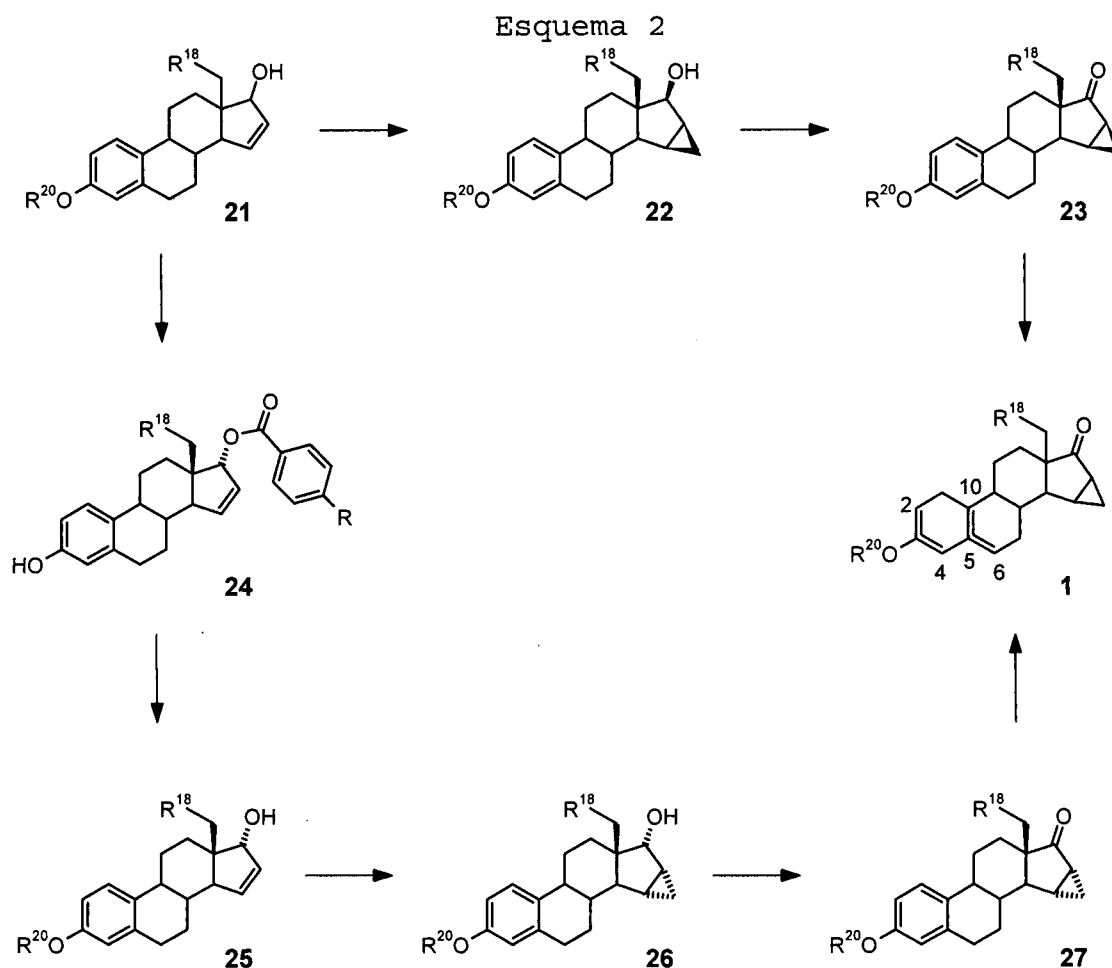
Esquema 1 (Continuación)



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

173

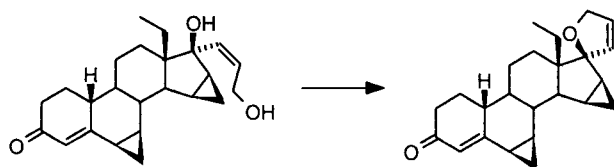
enlace doble entre C² y C³ o entre C³ y C⁴.



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

Ejemplo 1: (preparación del espiroéter)

6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilen-18-metil-17 α -(1'-propenil)-
17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona



La solución de 88,5 mg del compuesto A preparado de acuerdo con el ejemplo 1a en 4,76 ml de diclorometano se mezcla a 3°C con 346 μ l de trietilamina, 120 mg de cloruro

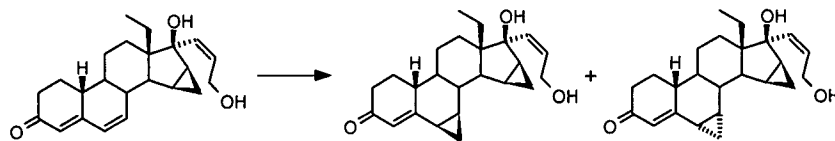
124

de ácido p-toluensulfónico, se deja entibiar a 23°C y se agita durante 15 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 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 41,1 g del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,44 (1H), 0,57 (1H), 0,84 (3H), 0,89-1,02 (3H), 1,17-1,79 (12H), 1,87 (1H), 2,02-2,19 (2H), 2,29 (1H), 2,42 (1H), 4,55 (1H), 4,71 (1H), 5,81 (1H), 5,90 (1H), 6,11 (1H) ppm.

Ejemplo 1a: (ciclopropanación de Corey)

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



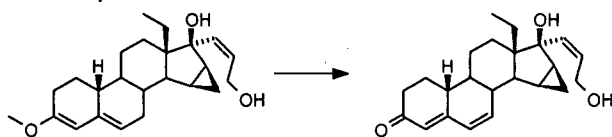
Una solución de 16,8 g de ioduro de sulfoxonio en 373 ml de dimetilsulfóxido se mezcla en porciones a 23°C con 3,33 g de una suspensión al 55% de hidruro de sodio en aceite blanco. Luego se agita otras 2 horas, se mezcla con 10,6 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1b, y se permite que la reacción proceda otras 2,5. Se vierte en agua, se extrae varias veces con acetato de etilo, se lavan los extractos orgánicos combinados con

125

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 y se separa por cromatografía. Se aíslan 1,51 g del compuesto del título A, y también 1,01 g del compuesto del título B.

Ejemplo 1b: (preparación de la dienona)

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

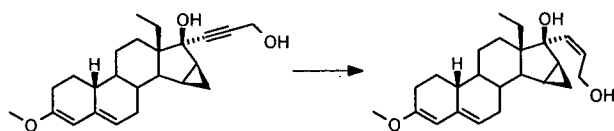


La solución de 10,4 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1c en 125 ml de dimetilformamida se mezcla a 3°C con 1,03 g de acetato de sodio, 10 ml de agua, y en porciones, con un total de 4,23 g de dibromohidantoína. Después de 30 minutos, se mezcla con 3,91 g de bromuro de litio, 3,42 g de carbonato de litio, y se calienta 3 horas con un baño a una temperatura de 100°C. Se vierte en agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavan con solución saturada de cloruro de sodio y se secan sobre sulfato de sodio. El residuo obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se purifica por cromatografía. Se aíslan 6,35 g del compuesto del título.

Ejemplo 1c: (hidrogenación de Lindlar)

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

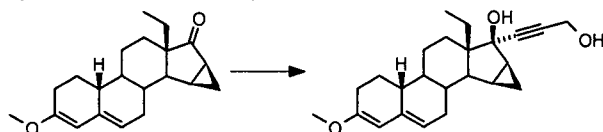
126



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

Ejemplo 1d: (adición de hidroxipropina)

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

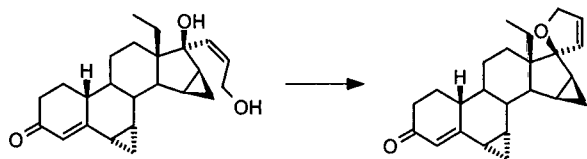


La solución de 83 ml de 2-propin-1-ol en 1 l de tetrahidrofurano se mezcla a -78°C con 1 l de una solución 2,5 molar de butil-litio en hexano. Después de 30 minutos, se agrega por goteo la solución de 90 g de 3-metoxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-estra-3,5-dien-17-ona en 0,5 l de tetrahidrofurano, se deja entibiar a 23°C, y se agita otras 16 horas. Se vierte en una solución saturada y enfriada de cloruro de amonio, 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 90,3 g del compuesto del título.

127

Ejemplo 2:

6 α ,7 α ;15 β ,16 β -bismetilen-18-metil-17 α -(1'-propenil)-
17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona

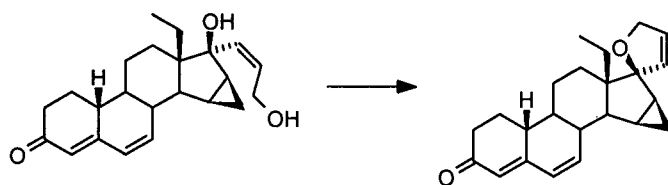


De manera análoga al ejemplo 1, se procesan 114 mg del compuesto B preparado de acuerdo con el ejemplo 1a, y después de reprocesar y purificar, se aíslan 43 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,42 (1H), 0,74-1,01 (5H), 0,86 (3H), 1,19 (1H), 1,26 (1H), 1,35-1,51 (3H), 1,60-1,92 (6H), 1,98-2,15 (3H), 2,26 (1H), 2,49 (1H), 4,56 (1H), 4,71 (1H), 5,82 (1H), 5,89 (1H), 6,04 (1H) ppm.

Ejemplo 3:

18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-
oxidoestra-4,6-dien-3-ona

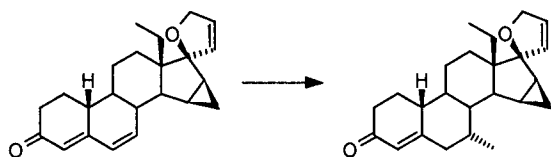


De manera análoga al ejemplo 1, se procesan 4,67 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 1a, y después de reprocesar y purificar, se aíslan 3,66 g del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,51 (1H), 0,93 (3H), 1,01 (1H), 1,09-1,35 (4H), 1,42-1,64 (3H), 1,72-1,86 (3H), 2,00 (1H), 2,23-2,63 (5H), 4,21 (1H), 4,75 (1H), 5,84 (2H), 5,95 (1H), 6,30 (1H), 6,53 (1H) ppm.

Ejemplo 4: (1,6-adición)

7 α ,18-bismetil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (A) y 7 β ,18-bismetil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (B)



A la suspensión enfriada a -30°C de 30 mg de cloruro de cobre (I) en 5 ml de tetrahidrofurano se le agregan por goteo 1,24 ml 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 500 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 3 en 5 ml de tetrahidrofurano. Después de 1 minuto, 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 267 mg del compuesto del título A, junto con una mezcla aún no purificada que contiene el resto del compuesto del título B.

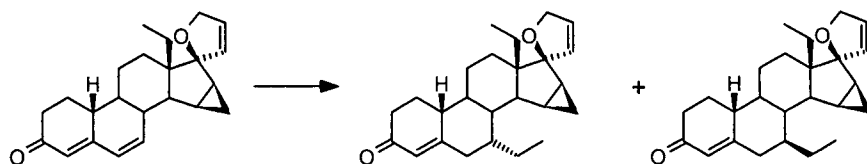
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: $\delta = 0,87$ (3H), $0,88$ (3H), $0,90$ (1H), $1,03$ (1H), $1,11-1,30$ (4H), $1,43-1,89$ (8H), $2,05$ (1H), $2,20-2,44$ (5H), $2,55$ (1H), $4,56$ (1H), $4,71$ (1H), $5,81$ (1H), $5,85$ (1H), $5,89$ (1H) ppm.

Ejemplo 5:

7 α -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-

129

17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (A) y 7 β -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (B)



De manera análoga al ejemplo 4, se procesan 300 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 3, con el uso de cloruro de etilmagnesio, y después de reprocesar y purificar, se aíslan 26 mg del compuesto del título A, y también 26 mg del compuesto del título B.

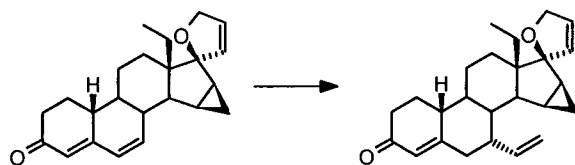
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,40 (1H), 0,87 (3H), 0,90 (1H), 0,93 (3H), 1,01 (1H), 1,06-1,17 (3H), 1,20-1,26 (2H), 1,42-1,54 (3H), 1,66 (1H), 1,71 (1H), 1,79 (1H), 1,86 (1H), 1,90 (1H), 1,95 (1H), 2,06 (1H), 2,22-2,29 (2H), 2,35-2,43 (2H), 2,60 (1H), 4,56 (1H), 4,70 (1H), 5,81 (1H), 5,86 (1H), 5,89 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: δ = 0,45 (1H), 0,89 (3H), 0,93-1,24 (5H), 0,98 (3H), 1,33-1,89 (9H), 1,96 (1H), 2,02-2,38 (6H), 2,64 (1H), 4,56 (1H), 4,67 (1H), 5,81 (1H), 5,84 (1H), 5,91 (1H) ppm.

Ejemplo 6:

7 α -vinil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (A) y 7 β -vinil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (B)

130

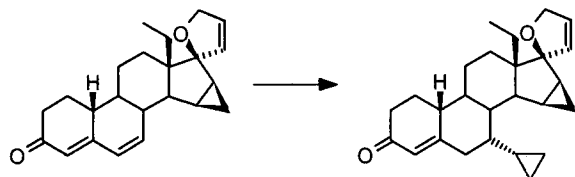


De manera análoga al ejemplo 4, se procesan 200 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 3, con el uso de cloruro de vinilmagnesio, y después de reprocesar y purificar, se aíslan 32 mg del compuesto del título A, junto con una mezcla aún no purificada que contiene el resto del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: $\delta = 0,39$ (1H), $0,89$ (3H), $0,98$ (1H), $1,04-1,33$ (4H), $1,37-1,61$ (3H), $1,65-1,99$ (5H), $2,10-2,43$ (4H), $2,54$ (1H), $2,69$ (1H), $2,85$ (1H), $4,55$ (1H), $4,67$ (1H), $5,17$ (1H), $5,22$ (1H), $5,81-6,01$ (4H) ppm.

Ejemplo 7:

7α -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (A) y 7β -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (B)



De manera análoga al ejemplo 4, se procesan 200 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 3, con el uso de bromuro de ciclopropilmagnesio, y después de reprocesar y purificar, se aíslan 17 mg del compuesto del título A, junto con una mezcla aún no purificada que contiene el resto del compuesto del título B.

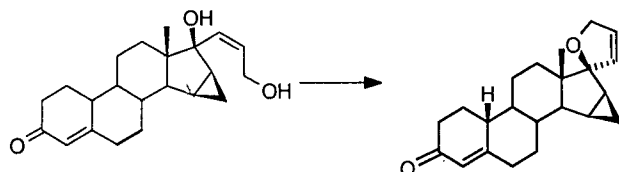
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: $\delta = 0,11$ (1H), $0,31-0,75$ (5H),

) 31

0,90 (3H), 0,96-1,25 (4H), 1,38-1,77 (8H), 1,84-2,03 (2H), 2,11-2,57 (6H), 4,57 (1H), 4,69 (1H), 5,84-5,97 (3H) ppm.

Ejemplo 8:

15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona

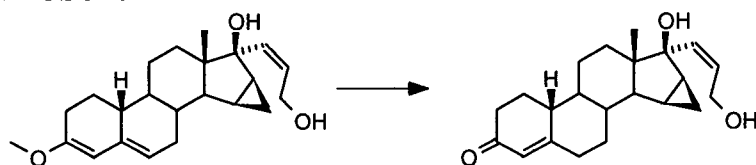


De manera análoga al ejemplo 1, se procesan 5 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 8a, y después de reprocesar y purificar, se aíslan 3,37 g del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,31 (1H), 0,84 (1H), 0,97 (3H), 1,05-1,32 (7H), 1,58 (2H), 1,65 (1H), 1,76 (1H), 2,03-2,41 (6H), 2,52 (1H), 4,52 (1H), 4,61 (1H), 5,77 (1H), 5,81 (1H), 5,89 (1H) ppm.

Ejemplo 8a: (preparación de la enona a partir de dienoléter con ácido oxálico)

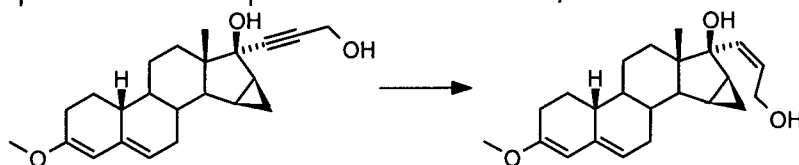
17 α (Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-15 β ,16 β -metilen-17 β -hidroxiestra-4-en-3-ona



La suspensión de 5,0 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 8b en 30 ml de acetona y 30 ml de agua se mezcla con 50 ml de una solución acuosa saturada de ácido oxálico, se agregan 30 ml de metanol y 50 ml de tetrahidrofurano, y se agita 5 horas 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 obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se purifica por cromatografía. Se aíslan 4,26 g del compuesto del título.

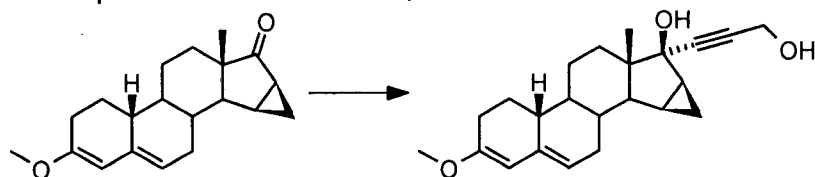
Ejemplo 8b: 17 α (Z)-(3'-hidroxipropen-1'-il)-3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-17 β -hidroxiestra-3,5-dieno



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

Ejemplo 8c:

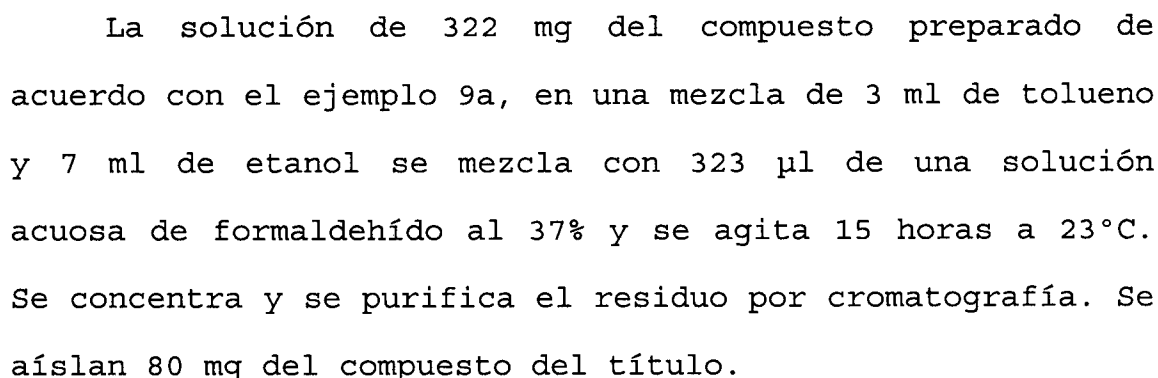
17 α (Z)-(3'-hidroxipropin-1'-il)-3-metoxi-15 β ,16 β -metilen-17 β -hidroxiestra-3,5-dieno



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

Ejemplo 9: (adición de 6-hidroximetilo)

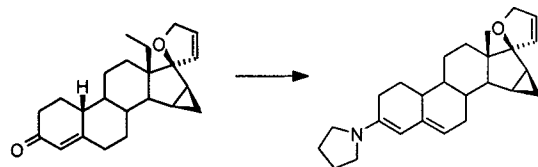
6 β -hidroximetilen-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,38 (1H), 0,89 (3H), 0,92-1,23 (5H), 1,33 (1H), 1,40-1,85 (9H), 2,13 (1H), 2,18-2,33 (3H), 2,40 (1H), 2,71 (1H), 3,75 (2H), 4,56 (1H), 4,68 (1H), 5,85 (1H), 5,91 (1H), 5,92 (1H) ppm.

Ejemplo 9a: (dienamina para la 6-alquilación)

18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-pirrolidinil-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-3,5-dieno

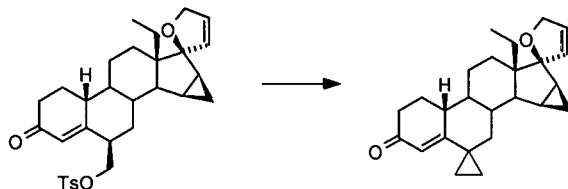


La solución de 500 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 8 en 5 ml de metanol se mezcla con 282 μ l Pirrolidin y se calienta 2 horas a reflujo. Se enfría, se elimina el precipitado por succión, luego se lava con poco metanol frío, y se obtienen 329 mg del compuesto del título, el cual se emplea sin una purificación adicional.

Ejemplo 10: (6-espirociclopropanación)

B4

6,6-(1,2-etandiil)-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona

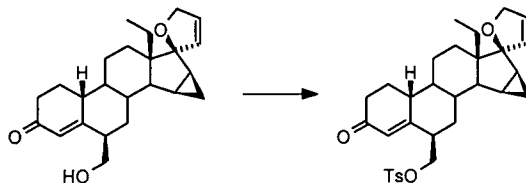


Se disuelven 98 mg de ioduro de trimetilsulfoxonio en 1,9 ml de dimetilsulfóxido, se mezcla con 17,8 mg de una dispersión al 60% de hidruro de sodio y se agita 2 horas a 23°C. Luego se agrega por goteo la solución de 58 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 10a en 0,76 ml de dimetilsulfóxido, y se agita otras 2 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 15 mg del compuesto del título.

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 0,35 (1H), 0,45 (1H), 0,62 (1H), 0,83 (1H), 0,91 (3H), 0,95-1,35 (8H), 1,43-1,88 (7H), 1,95 (1H), 2,15-2,42 (4H), 4,56 (1H), 4,67 (1H), 5,68 (1H), 5,86 (1H), 5,92 (1H) ppm.

Ejemplo 10a: (6-tosiloximetilo)

18-metil-15 β ,16 β -metilen-6 β -(p-tolilsulfoniloximetil)-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona

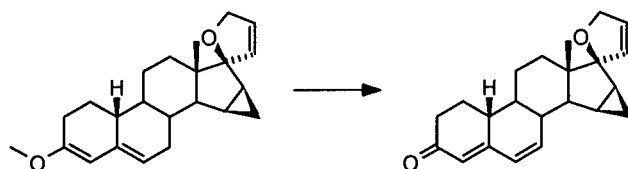


135

La solución de 245 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 9 en 11 ml de diclorometano se mezcla con 1,1 ml de trietilamina, 395 mg de cloruro de ácido p-toluensulfónico, y se agita 15 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 58 mg del compuesto del título.

Ejemplo 11:

15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-ona



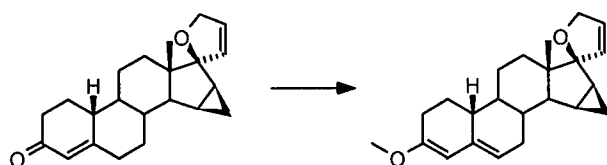
De manera análoga al ejemplo 1b, se procesan 2,5 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 11a, y después de reprocesar y purificar, se aíslan 884 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,44 (1H), 1,04 (3H), 1,11-1,61 (8H), 1,74-1,88 (2H), 2,22-2,55 (5H), 4,57 (1H), 4,67 (1H), 5,78 (1H), 5,86 (1H), 5,95 (1H), 6,30 (1H), 6,53 (1H) ppm.

Ejemplo 11a: (preparación del dienoléter)

15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-ona

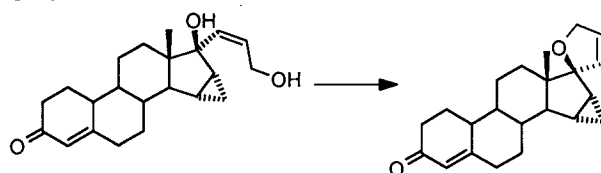
136



La solución de 2,5 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 8 en 35 ml de 2,2-dimetoxipropano se mezcla con 290 mg de p-toluensulfonato de piridinio y se calienta 3 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 emplea sin una purificación adicional. Se aíslan 2,6 g del compuesto del título.

Ejemplo 12:

17 α -(1'-propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona



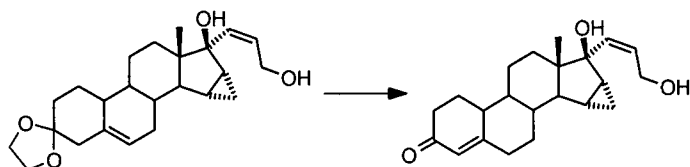
De manera análoga al ejemplo 1, se procesan 2,5 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 12a, y después de reprocesar y purificar, se aíslan 1,66 g del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0,56-0,68 (2H), 0,77 (1H), 0,97 (1H), 1,06-1,39 (5H), 1,24 (3H), 1,49-1,68 (3H), 1,77 (1H), 2,09-2,48 (6H), 2,56 (1H), 4,61 (1H), 4,70 (1H), 5,75 (1H), 5,88 (1H), 5,95 (1H) ppm.

Ejemplo 12a:

137

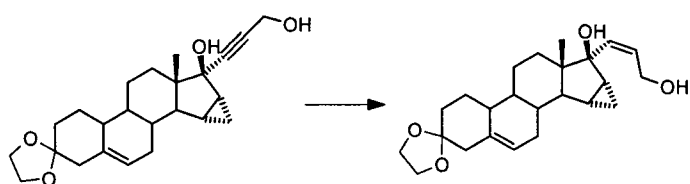
17 α (Z) - (3' -hidroxipropen-1' -il) -15 α ,16 α -metilen-17 β -hidroxiestra-4-en-3-ona



La solución de 300 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 12b en 15 ml de acetona se mezcla con 0,83 ml de una solución 4 N de ácido clorhídrico 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 obtenido después de filtrar y eliminar el solvente se purifica por cromatografía. Se aíslan 135 mg del compuesto del título.

Ejemplo 12b:

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

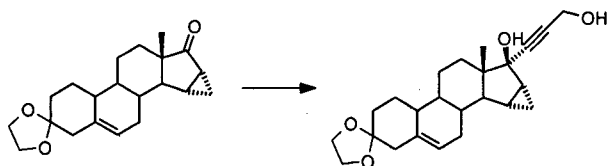


De manera análoga al ejemplo 1c, se procesan 300 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 12c, y después de reprocesar, se aíslan 300 mg de los compuestos del título, los cuales se emplean sin una purificación adicional.

138

Ejemplo 12c:

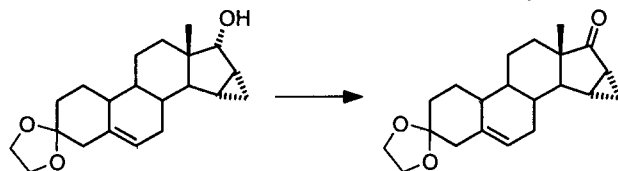
17 α (Z) - (3' -hidroxipropin-1' -il) -15 α ,16 α -metilen-17 β -hidroxiestra-5-en-3-ona-3-etilencetal y 17 α (Z) - (3' -hidroxipropin-1' -il) -15 α ,16 α -metilen-17 β -hidroxiestra-5(10)-en-3-ona-3-etilencetal



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

Ejemplo 12d:

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

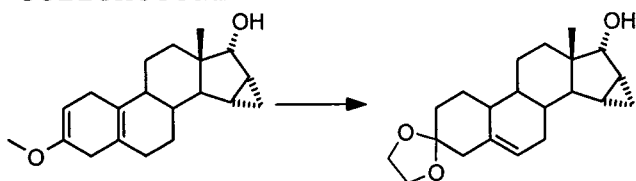


La solución de 1,06 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 12e en 32 ml de diclorometano se mezcla con una punta de espátula de tamices moleculares 4Å, 700 mg de N-óxido de N-metilmorfolina, 90 mg de perrutenato de tetrabutylamonio, y se agita a 23°C durante aproximadamente 16 horas. Se concentra y se purifica el residuo por cromatografía. Se aíslan 878 mg de los compuestos del título.

Ejemplo 12e:

(39)

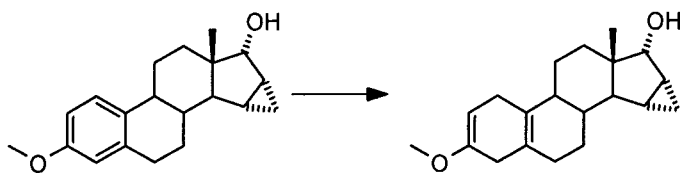
15 α ,16 α -metilen-17 α -hidroxiestra-5-en-3-ona-3-etilencetal y 15 α ,16 α -metilen-17 α -hidroxiestra-5(10)-en-3-ona-3-etilencetal



La solución de 500 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 12f en 10 ml de tetrahidrofurano se mezcla con 10 ml de etilenglicol, 4,4 mg de hidrato de ácido p-toluensulfónico y se agita a 23°C durante 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 12f:

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



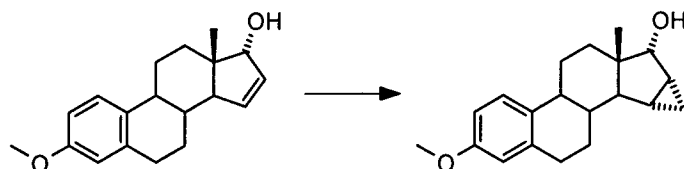
Se mezclan 597 ml de amoníaco a -75°C con 9,91 g de litio, y durante 1 hora, se agrega por goteo la solución de 24,6 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 12g en 1,2 l de tetrahidrofurano. Se mezcla con 720 ml de etanol, se deja calentar 1 hora a -50°C y se agita otras 2

140

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 12g:

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

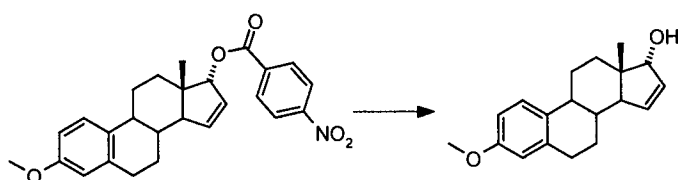


Una suspensión de 1,5 g de acetato de cobre(II) en 900 ml de dietiléter se mezcla con 86,6 g de polvo de cinc y se calienta 10 minutos a reflujo. Luego se mezcla con 11,7 ml de diiodometano y se calienta otros 30 minutos a reflujo. Se vierte la solución de 37,6 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 12h en 100 ml de tetrahidrofurano, y también se separa durante 40 horas con un total de 35 ml de diiodmetano. 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 12h:

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

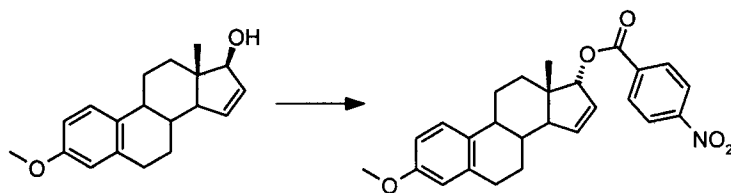
141



La solución de 96,3 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 12i 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 12i:

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



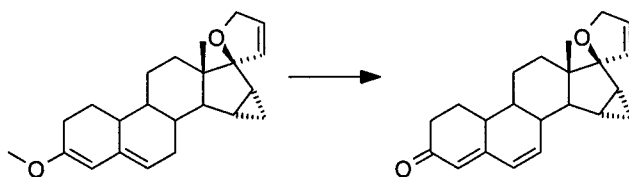
La solución de 43,9 g de 3-metoxi-17 β -hidroxiestra-1,3,5(10),15-tetraeno en 1,6 l de tetrahidrofurano se mezcla con 121 g de trifenilfosfina, 27,1 g de ácido 4-nitro-benzoico, 30,9 ml de diisopropiléster de ácido azodicarboxílico y se agita a 23°C durante 2 horas. Se mezcla con solución saturada de 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,

142

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 13:

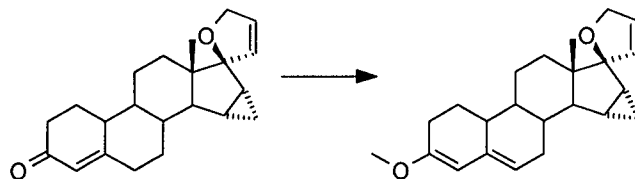
17 α -(1'-propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-ona



De manera análoga al ejemplo 1b, se procesan 1,13 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 13a, y después de reprocesar y purificar, se aíslan 1,03 g del compuesto del título.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2): δ = 0,60 (1H), 0,75 (1H), 0,90-1,74 (9H), 1,19 (3H), 2,19-2,50 (5H), 4,52 (1H), 4,62 (1H), 5,70 (1H), 5,72 (1H), 5,92 (1H), 6,23 (1H), 6,45 (1H) ppm.

Ejemplo 13a:



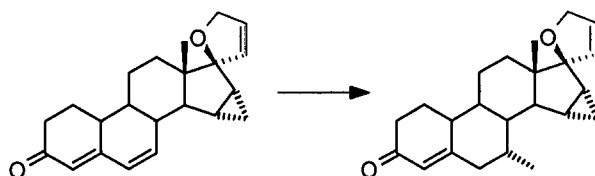
De manera análoga al ejemplo 11a, se procesan 1,66 g del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 12, y

143

después de reprocesar y purificar, se aíslan 1,13 g del compuesto del título.

Ejemplo 14:

7 α -metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (A) y 7 β -metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (B)

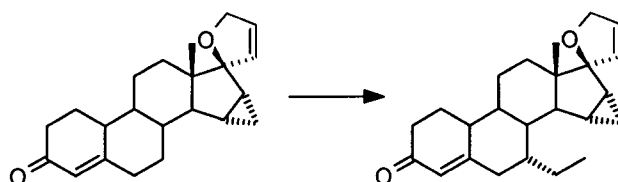


De manera análoga al ejemplo 4, se procesan 250 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 13, y después de reprocesar y purificar, se aíslan 130 mg del compuesto del título A, junto con una mezcla aún no purificada que contiene el resto del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2) de A: δ = 0,59 (1H), 0,74 (1H), 0,87 (3H), 0,92-1,33 (6H), 1,22 (3H), 0,48-1,62 (2H), 1,76-1,88 (2H), 2,08 (1H), 2,23-2,41 (5H), 2,58 (1H), 4,56 (1H), 4,64 (1H), 5,76-5,83 (2H), 5,95 (1H) ppm.

Ejemplo 15:

7 α -etil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (A) y 7 β -etil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (B)



De manera análoga al ejemplo 4, se procesan 250 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 13, con el uso de cloruro de etilmagnesio, y después de reprocesar y

144

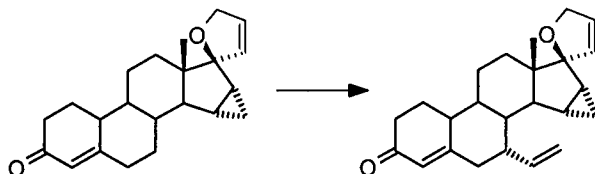
purificar, se aíslan 58 mg del compuesto del título A, y también 5,7 mg del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de A: δ = 0,53 (1H), 0,78 (1H), 0,86-1,27 (7H), 0,90 (3H), 1,17 (3H), 1,34-1,56 (3H), 1,72-1,86 (2H), 1,93 (1H), 2,05 (1H), 2,17-2,37 (4H), 2,58 (1H), 4,52 (1H), 4,59 (1H), 5,74 (1H), 5,78 (1H), 5,90 (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) de B: δ = 0,59 (1H), 0,64 (1H), 0,75 (1H), 0,91 (3H), 0,94 (1H), 1,04 (1H), 1,17 (3H), 1,19-1,74 (9H), 1,96 (1H), 2,07-2,35 (5H), 2,46 (1H), 4,52 (1H), 4,59 (1H), 5,71 (1H), 5,75 (1H), 5,90 (1H) ppm.

Ejemplo 16:

7 α -vinil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (A) y 7 β -vinil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (B)



De manera análoga al ejemplo 4, se procesan 250 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 13, con el uso de cloruro de vinilmagnesio, y después de reprocesar y purificar, se aíslan 21,4 mg del compuesto del título A, y también 4,1 mg del compuesto del título B.

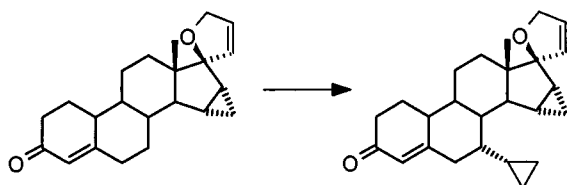
$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2) de A: δ = 0,46 (1H), 0,65 (1H), 0,88-1,06 (3H), 1,17 (3H), 1,13-1,30 (2H), 1,44-1,87 (4H), 2,11 (1H), 2,19-2,37 (3H), 2,48 (1H), 2,60 (1H), 2,79 (1H), 4,51 (1H), 4,58 (1H), 5,09 (1H), 5,18 (1H), 5,32 (1H), 5,67-5,77 (2H), 5,79 (1H), 5,88 (1H) ppm.

145

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2) de B: $\delta = 0,47$ (1H), $0,66$ (1H), $0,73-0,81$ (2H), $1,06$ (1H), $1,15$ (3H), $1,17-1,65$ (7H), $1,73$ (1H), $2,00-2,37$ (6H), $4,51$ (1H), $4,58$ (1H), $4,92$ (1H), $5,06$ (1H), $5,70$ (1H), $5,76$ (1H), $5,86-5,99$ (2H) ppm.

Ejemplo 17:

7α -ciclopropil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen- 17α -(1'-propenil)- 17β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (A) y 7β -ciclopropil- $15\alpha,16\alpha$ -metilen- 17α -(1'-propenil)- 17β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona (B)



De manera análoga al ejemplo 4, se procesan 250 mg del compuesto preparado de acuerdo con el ejemplo 13, con el uso de bromuro de ciclopropilmagnesio, y después de reprocesar y purificar, se aíslan 47 mg del compuesto del título A, y también 5,3 mg del compuesto del título B.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2) de A: $\delta = -0,07$ (1H), $0,35-0,62$ (5H), $0,93-1,30$ (8H), $1,17$ (3H), $1,48-1,62$ (2H), $1,77-1,89$ (2H), $2,11$ (1H), $2,22-2,38$ (3H), $2,44$ (1H), $2,53$ (1H), $4,51$ (1H), $4,60$ (1H), $5,77$ (1H), $5,82$ (1H), $5,91$ (1H) ppm.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_2Cl_2) de B: $\delta = 0,02$ (1H), $0,40-0,73$ (7H), $0,94-1,04$ (2H), $1,19$ (3H), $1,22-1,30$ (4H), $1,52-1,77$ (4H), $2,08-2,30$ (5H), $2,58$ (1H), $4,52$ (1H), $4,60$ (1H), $5,71-5,74$ (2H), $5,90$ (1H) ppm.

Ejemplo 18

Se instalan sistemas de depósito inertes, implantables en el lumen del útero de ratas. Son de un polímero biode-

146

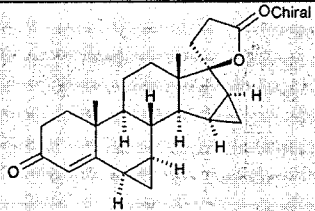
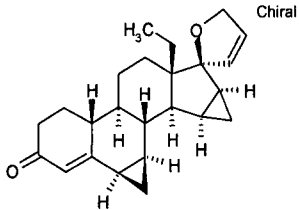
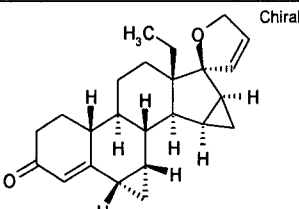
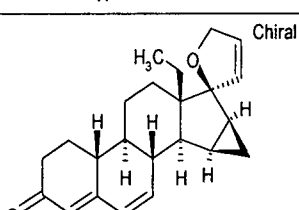
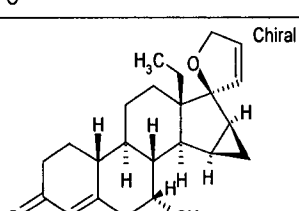
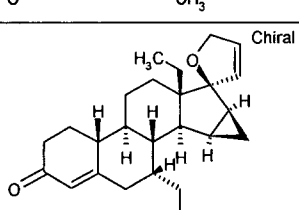
gradable o un polímero de silicona sintético que comprende un núcleo que contiene sustancia activa en una relación de mezcla polímero-sustancia activa correspondiente, rodeado de una membrana de polímero que asegura la liberación diaria de la dosis deseada. Los animales femeninos fueron castrados previamente 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 regulados por gestágeno (p. ej. RankL), 3) efecto gestagénico sistémico en la hipófisis por medio del nivel de LH (reducción del nivel de LH aumentado por inducción estrogénica).

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

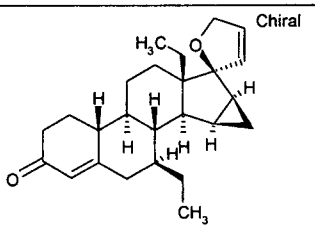
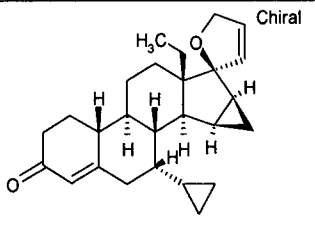
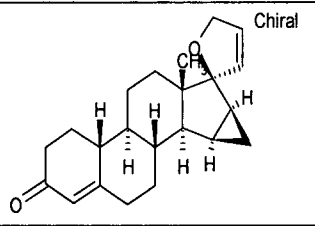
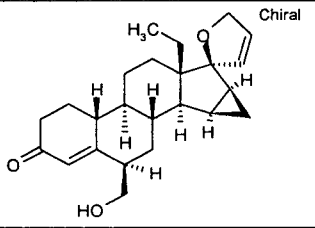
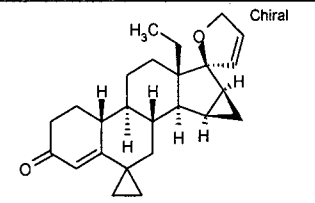
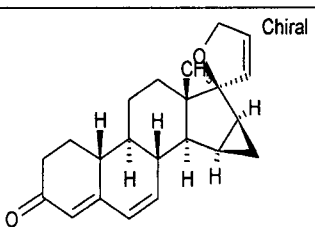
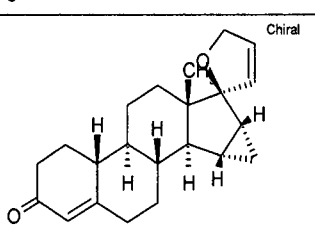
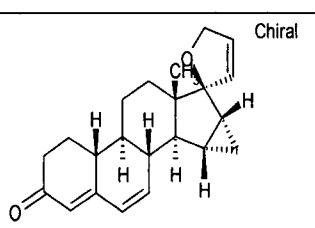
Tabla 1: Valores de fijación en el receptor

	Fijación en el receptor
--	-------------------------

147

		Receptor de progesterona (PR)		Recep- tor de mineral cortico ide (MR)	Receptor de andr�geno		
	Estructura	IC50 [nM]	Factor de compe- tici�n	Factor de compe- tici�n	IC50 [nM]	Facto r de compe ti- ci�n	KF PR / KF MR
		43,3	2,7	0,5	630	37	5,40
1		27	1,04	1,8	160	17,8	0,58
2		470	8,69	3,6	150	16,3	2,41
3		53	2,43	3,4	410	19,3	0,71
4A			1,89	3,8	78	3,2	0,50
5A		140	6,15	2,3	100	5,4	2,67

148

5B	 Chiral	130	6,03	15,0	990	42,8	0,40
6A		44	4,30	1,8	56	3,1	2,39
7A	 Chiral	120	4,42	4,4	240	8,4	1,00
8	 Chiral	24	1,03	1,8	72	4,0	0,57
9	 Chiral	480	19,95	1,1	8600	480,7	18,14
10	 Chiral	33	1,08	0,8	53	2,8	1,35
11	 Chiral						
12	 Chiral	29	0,79	1,0	6	120,0	0,79
13	 Chiral	56	2,04	0,9	2100	74,7	2,27

149

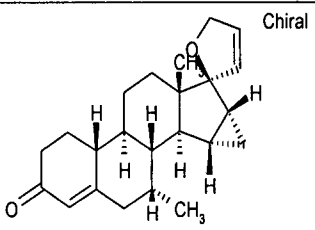
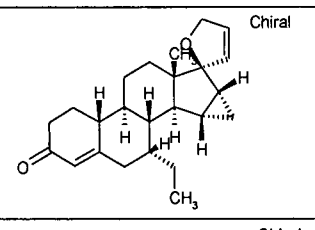
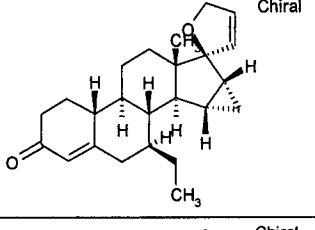
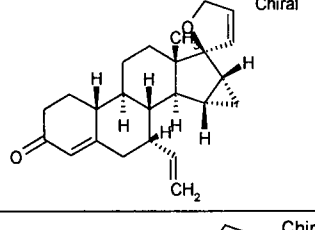
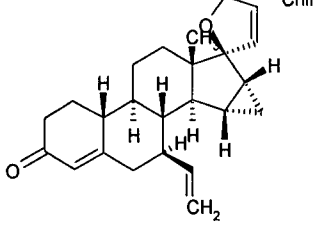
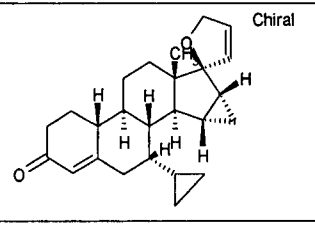
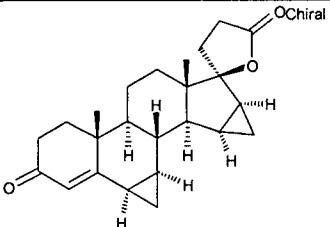
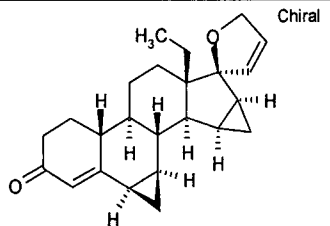
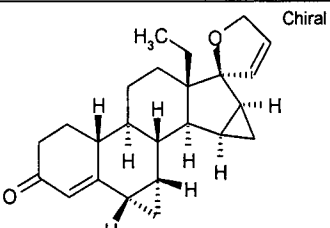
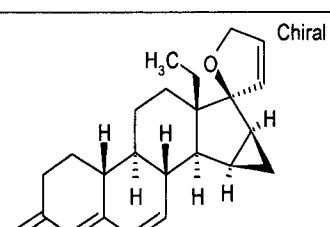
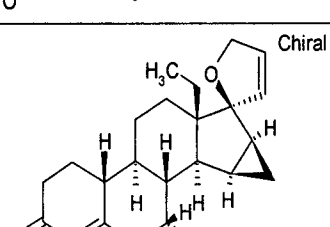
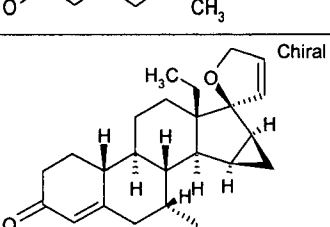
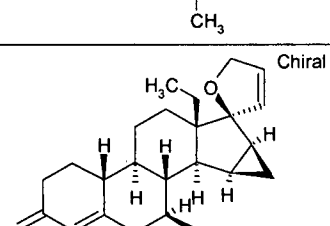
14 A		44	1,60	3,1	82	2,9	0,52
15 A		56	2,31	3,7	85	3,8	0,62
15 B							
16 A		40	1,66	10,5	77	3,7	0,16
16B							
17A		13	0,59	2,5	15	1,0	0,24
17B							

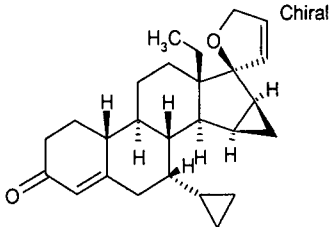
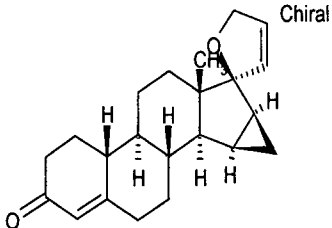
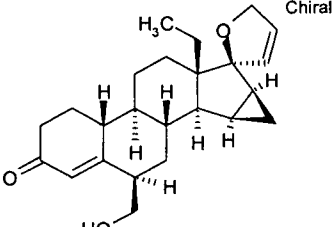
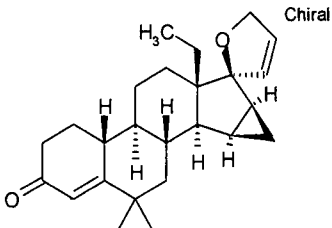
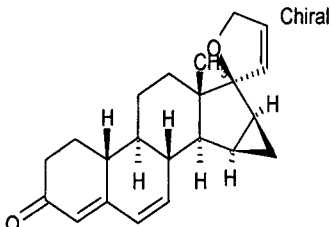
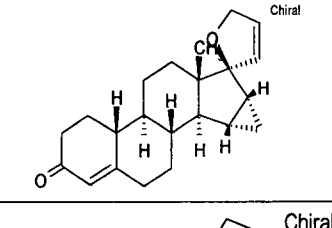
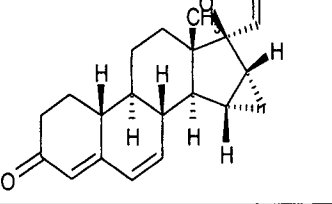
Tabla 2: Valores para la transactivación *in vitro*

		Transactivación <i>in vitro</i>							
		Receptor de progesterona		Receptor de Mineralcorticoide		Receptor de andrógeno			
	Estructura	Agonismo	Efecto agonista	Antagonismo	Efecto antagonista	Agonismo	Efecto agonista	Antagonismo	Efecto antagonista

150

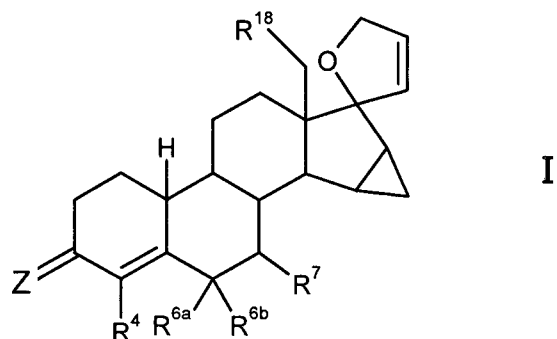
		EC50 [nM]	mo [%]	IC50 [nM]	sno [%]	EC50 [nM]	mo [%]	o IC50 [nM]	nismo [%]
A		88	72,2	3,3	64,1	112,5	24,26	27	54,58
1				Agonista parcial		9	68	11	35,3
2				35	118,8	4,8	51,5	41	47,8
3				110	71,0	39	60,32	1000	5
4A		0,8	23,2	9	44,5	3,2	80,97	1000	5
5A		13,0	20,6	140	100,2	4,6	81,2	1000	5
5B		36,0	23,2	130	67,7	100	23,9	130	63,82

151

6A		7,8	34,6	5	123,1	1,9	93,47	1000	5
7A		7,5	37,1	Agonista parcial		17	82,3	1000	5
8		1,6	77,5	95	106,2	10	58,71	1000	5
9		1000,0	21,0	90	89,8	1000	19,66	140	48,11
10		0,1	45,2	Agonista parcial		1,2	106,55	1000	5
11									
12		0,1	71,1	Agonista		41	62,66	1000	5
13		8,4	62,8	46	86,1	200	10,57	130	81,32

REIVINDICACIONES

1. Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona que responde a la fórmula química general I



en donde

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

R⁴ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno y halógeno,

donde además

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

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

o

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

R^{6b} se selecciona del grupo que comprende hidrógeno,

C₁-C₁₀-alquilo, C₂-C₁₀-alquenilo y C₂-C₁₀-alquinilo, y

R¹⁸ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno y C₁-C₃-alquilo,

y también sus solvatos, hidratos y sales, incluyendo todas las modificaciones cristalinas y todos los estereoisómeros.

2. Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque Z se selecciona del grupo que comprende oxígeno, NOR' y NNHSO₂R'.

3. Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque Z representa oxígeno.

4. Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque R⁴ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno y cloro.

5. Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque R^{6a} y R^{6b} forman juntos 1,2-etandiilo, o cada uno es hidrógeno.

6. Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque R⁷ se selecciona del grupo que comprende hidrógeno, metilo, etilo y vinilo.

7. Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-

3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADO porque R^{6a} y R^7 forman juntos un grupo metileno.

8. Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADO porque R^{6a} y R^7 se suprimen al formarse un enlace doble entre C^6 y C^7 .

9. Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, CARACTERIZADO porque R^{18} se selecciona del grupo que comprende hidrógeno y metilo.

10. Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, seleccionado del grupo que comprende

- 17 α -(1'-propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 17 α -(1'-propenil)-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 α -metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 β -metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 α -metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 β -metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona

- 7 α -etil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 β -etil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 α -etil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 β -etil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 α -vinil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 β -vinil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 α -vinil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 β -vinil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 α -ciclopropil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 β -ciclopropil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 α -ciclopropil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 β -ciclopropil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 6-metilen-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 6-metilen-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-

oxidoestra-4-en-3-ona

- 6 α -hidroximetilen-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 6 β -hidroximetilen-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 6 α -hidroximetilen-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 6 β -hidroximetilen-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 6,6-(1,2-etandiil)-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 6,6-(1,2-etandiil)-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 6 α ,7 α ;15 α ,16 α -bismetilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 6 β ,7 β ;15 α ,16 α -bismetilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 6 α ,7 α ;15 β ,16 β -bismetilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 17 α -(1'-propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-ona
- 17 α -(1'-propenil)-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-ona
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 α -(1'-propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno

158

- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 α -(1'-propenil)-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -etil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -etil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -etil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -etil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -vinil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -vinil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -vinil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -vinil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -ciclopropil-15 α ,16 α -metilen-

- 17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -ciclopropil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -ciclopropil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -ciclopropil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6-metilen-17 α -(1'-propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6-metilen-17 α -(1'-propenil)-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 α -hidroximetilen-17 α -(1'-propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 β -hidroximetilen-17 α -(1'-propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 α -hidroximetilen-17 α -(1'-propenil)-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 β -hidroximetilen-17 α -(1'-propenil)-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etandiil)-17 α -(1'-propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etandiil)-17 α -(1'-propenil)-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 α ,7 α ;15 α ,16 α -bismetilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 β ,7 β ;15 α ,16 α -bismetilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno

- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 α ,7 α ;15 β ,16 β -bismetilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 α -(1'-propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dieno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 α -(1'-propenil)-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dieno
- 17 α -(1'-propenil)-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 17 α -(1'-propenil)-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 α ,18-dimetil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 β ,18-dimetil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 α ,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 β ,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 α -etil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 β -etil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 α -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 β -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-

r 61

17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona

- 7 α -vinil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil) -
17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 β -vinil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil) -
17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 α -vinil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil) -
17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 β -vinil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil) -
17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 α -ciclopropil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-
propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 β -ciclopropil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-
propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 α -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-
propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 7 β -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-
propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 6-metilen-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil) -
17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 6-metilen-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil) -
17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 6 α -hidroximetilen-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-
propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 6 β -hidroximetilen-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-
propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 6 α -hidroximetilen-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-
propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona

- 6 β -hidroximetilen-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 6,6-(1,2-etandiil)-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 6,6-(1,2-etandiil)-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 6 α ,7 α ;15 α ,16 α -bismetilen-18-metil-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 6 β ,7 β ;15 α ,16 α -bismetilen-18-metil-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 6 α ,7 α ;15 β ,16 β -bismetilen-18-metil-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilen-18-metil-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-en-3-ona
- 17 α -(1'-propenil)-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-ona
- 17 α -(1'-propenil)-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dien-3-ona
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-18-metil-17 α -(1'-propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-18-metil-17 α -(1'-propenil)-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α ,18-bismetil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β ,18-bismetil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α ,18-bismetil-15 β ,16 β -metilen-

17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno

- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β ,18-bismetil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -etil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -etil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -vinil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -vinil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -vinil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -vinil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -ciclopropil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -ciclopropil-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 α -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-7 β -ciclopropil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno

164

- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-18-metil-6-metilen-17 α -(1'-propenil)-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-18-metil-6-metilen-17 α -(1'-propenil)-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 α -hidroximetilen-17 α -(1'-propenil)-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 β -hidroximetilen-17 α -(1'-propenil)-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 α -hidroximetilen-17 α -(1'-propenil)-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 β -hidroximetilen-17 α -(1'-propenil)-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etandiil)-17 α -(1'-propenil)-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6,6-(1,2-etandiil)-17 α -(1'-propenil)-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 α ,7 α ;15 α ,16 α -bismetilen-18-metil-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 β ,7 β ;15 α ,16 α -bismetilen-18-metil-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 α ,7 α ;15 β ,16 β -bismetilen-18-

165

- metil-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
- (E/Z)-3-(hidroxiimino)-6 β ,7 β ;15 β ,16 β -bismetilen-18-metil-17 α -(1'-propenil)-17 β -3'-oxidoestra-4-eno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 α -(1'-propenil)-18-metil-15 α ,16 α -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dieno
 - (E/Z)-3-(hidroxiimino)-17 α -(1'-propenil)-18-metil-15 β ,16 β -metilen-17 β -3'-oxidoestra-4,6-dieno

11. Derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores para la contracepción oral y para el tratamiento de trastornos pre, peri y posmenopáusicos.

12. Uso del derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 11 para la prearación de un medicamento para la contracepción oral y para el tratamiento de trastornos pre, peri y posmenopáusicos.

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

14. Medicamento que contiene al menos un derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 11 así como al menos una excipiente apropiado, aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

15. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 14, que contiene también 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 estradiolvalerato

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

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

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

21. Uso del derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 9 para la preparación de un medicamento para uso intrauterino.

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

23. Medicamento que contiene por lo menos un derivado de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 - 9, así como al menos un excipiente apropiado, aceptable desde el punto de vista farmacéutico, CARACTERIZADO porque está preparado para uso intrauterino.

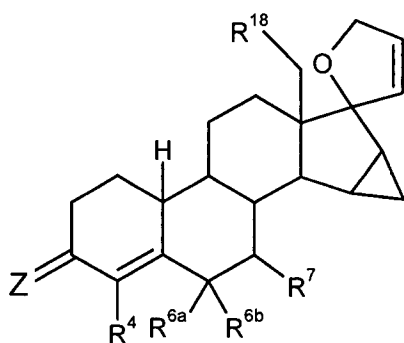
24. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 23, CARACTERIZADO porque es un dispositivo intrauterino.

titulo

Derivado 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona, su uso y medicamento que lo contiene

Resumen

La invención se refiere a derivados de 15,16-metilen-17-(1'-propenil)-17-3'-oxidoestra-4-en-3-ona que tienen la fórmula química general I, donde Z, R⁴, R^{6a}, R^{6b}, R⁷ y R¹⁸ tienen los significados indicados en la reivindicación 1 y sus solvatos, hidratos y sales, incluyendo todas las modificaciones cristalinas y todos los estereoisómeros de estos compuestos. La invención también se refiere al uso de estos derivados para la preparación de un medicamento para la contracepción oral y para el tratamiento de trastornos pre, peri y posmenopáusicos y a medicamentos que contienen tales derivados, particularmente su uso en las indicaciones mencionadas. Los derivados de la invención presentan un efecto gestagénico y en casos preferidos, adicionalmente un efecto antimineralcorticoide y neutro a ligeramente androgénico.



I

168

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2008/011164

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07J53/00 A61K31/58 A61P5/34 A61P5/26 A61P5/42

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 page 3, last paragraph - page 4, paragraph 1; examples 1-9	1-24
Y	NICKISCH K ET AL: "Aldosterone antagonists. 4. Synthesis and activities of steroidal 6,6-ethylene-15,16-methylene 17-spirolactones" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 34, 1 January 1991 (1991-01-01), pages 2464-2468, XP002375413 ISSN: 0022-2623 page 2466; tables I,II; compounds 11-14 ----- -/-	1-24

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

* Special categories of cited documents:

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

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 Mar 2009

Date of mailing of the international search report

29/05/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, Peter

169

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/011164

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 245 170 A (ROUSSEL UCLAF [FR]) 11 November 1987 (1987-11-11) cited in the application page 27, line 22 page 29, line 11 page 34, line 11 example 14 page 68, lines 5-10 page 23, lines 53-59	1-24
Y	EP 0 277 089 A (SCHERING AG [DE]) 3 August 1988 (1988-08-03) page 9, lines 59-65; example 7	1-24
P,Y	DE 10 2006 030416 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]) 3 January 2008 (2008-01-03) page 3, paragraph 11; examples 1-19	1-24

70

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2008/011164

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2006072467 A	13-07-2006	AR 052657 A1 AU 2005324055 A1 BR PI0518533 A2 CA 2594171 A1 CN 101128476 A DE 102004063864 A1 EP 1831240 A1 JP 2008526709 T KR 20070093443 A NO 20073257 B PA 8658401 A1 US 2009029953 A1 UY 29320 A1	28-03-2007 13-07-2006 25-11-2008 13-07-2006 20-02-2008 13-07-2006 12-09-2007 24-07-2008 18-09-2007 29-08-2007 03-08-2006 29-01-2009 31-07-2006
EP 0245170 A	11-11-1987	DE 3761051 D1 FR 2598421 A1 HU 44793 A2 JP 2660404 B2 JP 62294694 A US 4912097 A	04-01-1990 13-11-1987 28-04-1988 08-10-1997 22-12-1987 27-03-1990
EP 0277089 A	03-08-1988	AU 616395 B2 AU 1111488 A CA 1326014 C DE 3702383 A1 DK 2088 A ES 2038783 T3 GR 3002110 T3 IE 60321 B1 JP 63201197 A NO 880267 A NZ 223269 A PT 86591 A US 4870069 A ZA 8800464 A	31-10-1991 28-07-1988 11-01-1994 04-08-1988 24-07-1988 01-08-1993 30-12-1992 29-06-1994 19-08-1988 25-07-1988 26-09-1990 01-02-1988 26-09-1989 28-09-1988
DE 102006030416 A1	03-01-2008	AR 061736 A1 AU 2007263944 A1 CA 2656443 A1 CL 19192007 A1 EC SP089014 A EP 2038294 A1 WO 2008000521 A1 US 2008153787 A1 UY 30451 A1	17-09-2008 03-01-2008 03-01-2008 16-05-2008 30-01-2009 25-03-2009 03-01-2008 26-06-2008 31-01-2008

171

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/011164

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV. C07J53/00	A61K31/58	A61P5/34 A61P5/26 A61P5/42
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) C07J A61K A61P		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, 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 Seite 3, letzter Absatz - Seite 4, Absatz 1; Beispiele 1-9	1-24
Y	NICKISCH K ET AL: "Aldosterone antagonists. 4. Synthesis and activities of steroidal 6,6-ethylene-15,16-methylene 17-spirolactones" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, Bd. 34, 1. Januar 1991 (1991-01-01), Seiten 2464-2468, XP002375413 ISSN: 0022-2623 Seite 2466; Tabellen I,II; Verbindungen 11-14	1-24
-/--		
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 8. Mai 2009		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 29/05/2009
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Watchorn, Peter

172

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/011164

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 245 170 A (ROUSSEL UCLAF [FR]) 11. November 1987 (1987-11-11) in der Anmeldung erwähnt Seite 27, Zeile 22 Seite 29, Zeile 11 Seite 34, Zeile 11 Beispiel 14 Seite 68, Zeilen 5-10 Seite 23, Zeilen 53-59	1-24
Y	EP 0 277 089 A (SCHERING AG [DE]) 3. August 1988 (1988-08-03) Seite 9, Zeilen 59-65; Beispiel 7	1-24
P, Y	DE 10 2006 030416 A1 (BAYER SCHERING PHARMA AG [DE]) 3. Januar 2008 (2008-01-03) Seite 3, Absatz 11; Beispiele 1-19	1-24

173

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2008/011164

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
		NO 20073257 B	29-08-2007
		PA 8658401 A1	03-08-2006
		US 2009029953 A1	29-01-2009
		UY 29320 A1	31-07-2006
EP 0245170 A	11-11-1987	DE 3761051 D1	04-01-1990
		FR 2598421 A1	13-11-1987
		HU 44793 A2	28-04-1988
		JP 2660404 B2	08-10-1997
		JP 62294694 A	22-12-1987
		US 4912097 A	27-03-1990
EP 0277089 A	03-08-1988	AU 616395 B2	31-10-1991
		AU 1111488 A	28-07-1988
		CA 1326014 C	11-01-1994
		DE 3702383 A1	04-08-1988
		DK 2088 A	24-07-1988
		ES 2038783 T3	01-08-1993
		GR 3002110 T3	30-12-1992
		IE 60321 B1	29-06-1994
		JP 63201197 A	19-08-1988
		NO 880267 A	25-07-1988
		NZ 223269 A	26-09-1990
		PT 86591 A	01-02-1988
		US 4870069 A	26-09-1989
		ZA 8800464 A	28-09-1988
DE 102006030416 A1	03-01-2008	AR 061736 A1	17-09-2008
		AU 2007263944 A1	03-01-2008
		CA 2656443 A1	03-01-2008
		CL 19192007 A1	16-05-2008
		EC SP089014 A	30-01-2009
		EP 2038294 A1	25-03-2009
		WO 2008000521 A1	03-01-2008
		US 2008153787 A1	26-06-2008
		UY 30451 A1	31-01-2008



No. 10-078689- -00000-0000

Fecha: 2010-06-29 18:06:12 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 173

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE

☐	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.

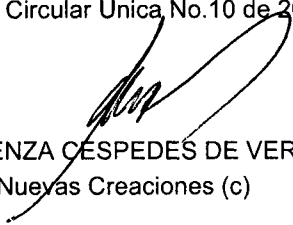
REFERENCIA	Radicación No.	10 078689
	Solicitud internacional	PCT/EP2008/011164
	Fecha inicio fase nacional	29/07/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	105571

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 CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha **20 AGO. 2010**
adpa11