(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 305 210**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
C07J 63/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Número de solicitud europea: **02706750 .3**
(86) Fecha de presentación : **27.02.2002**
(87) Número de publicación de la solicitud: **1365768**
(87) Fecha de publicación de la solicitud: **03.12.2003**

(54) Título: **Uso de antagonistas selectivos del ERβ como contraceptivos.**

(30) Prioridad: **27.02.2001 US 271409 P**
17.10.2001 DE 101 51 365
18.10.2001 US 329736 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2008

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2008

(73) Titular/es:
Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Mullerstrasse 178
13353 Berlin, DE

(72) Inventor/es: **Hegele-Hartung, Christa;**
Fritzemeier, Karl-Heinrich;
Yamanouchi, Hiroshi;
Peters, Olaf;
Kosemund, Dirk;
Mueller, Gerd;
Tornus, Ingo;
Schubert, Gerd y
Ring, Sven

(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Uso de antagonistas selectivos del ERβ como contraceptivos.

Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de un nuevo principio para la inhibición potencial del embarazo con antagonistas del ERβ.

Más específicamente, la aplicación se refiere a la inhibición potencial del embarazo mediante la inhibición de la foliculogénesis, la ovulación y el desarrollo preimplantacional de oocitos ovulados.

La presente invención se refiere además a nuevos compuestos como ingredientes farmacéuticos activos, los cuales tienen *in vitro* una afinidad superior para las preparaciones del receptor estrogénico de próstata de rata que para las preparaciones del receptor estrogénico de útero de rata y ejercen *in vivo* una acción contraceptiva por su acción preferencial en el ovario, para su producción, su aplicación terapéutica y formas farmacéuticas para dispensar que contienen los nuevos componentes.

Los compuestos químicos son nuevos, antiestrógenos selectivos de tejido, esteroidales.

Antecedentes de la invención

El crecimiento folicular se refiere al desarrollo de un folículo ovárico a partir del folículo primordial hasta el antral. Los pacientes que sufren de infertilidad ovárica por ejemplo los pacientes con síndrome ovárico poliquístico, tienen foliculogénesis desordenada y el número de folículos primarios y secundarios son aproximadamente el doble de aquellos observados en el ovario normal (Hughesden (1982), Obstet Gynecol Survey 37: 59-77). Por lo tanto puede ser concluido que el crecimiento folicular es afectado frecuentemente en pacientes con infertilidad.

Existen evidencias que la mayoría, sino todos, los pasos desde el folículo primordial hasta el antral temprano son independientes de la gonadotropina pero no está claro aún cuál de los muchos candidatos entre los factores paracrinos y autocrinos los cuales han sido identificados en los folículos preantral son los más importantes para el crecimiento folicular temprano (Elvin y otros (1999), Mol Cell Endocrinol 13: 1035-1048; McNatty y otros (1999), J Reprod Fertil Suppl 54:3-16). Las gonadotropinas están fundamentalmente involucradas en los pasos tardíos de la foliculogénesis, por ejemplo la transición desde un folículo antral temprano hasta un folículo ovárico.

Los métodos contraceptivos que involucran la administración de sustancias químicas son ampliamente practicados entre las mujeres las cuales desean limitar los embarazos. Entre los métodos químicos de control de la fertilidad usados actualmente, los más importantes son aquellos que actúan por medio de lo siguiente:

(a) supresión de la ovulación a través de la inhibición de la liberación de la gonadotropina (inhibición del principio endocrino).

(b) alteración del tracto reproductivo femenino para prevenir la migración del esperma al sitio de la fertilización.

(c) bloqueando la implantación del cigoto (nidación).

(d) acción espermicida o

(e) un abortifaciente

Los contraceptivos orales, compuestos de un estrógeno combinado con una progestina o una progestina sola, son los más importantes agentes contraceptivos químicos. Los contraceptivos de tipo combinado actúan fundamentalmente suprimiendo la ovulación por retroalimentación negativa para prevenir la liberación de la gonadotropina por la pituaria. Aunque los contraceptivos orales son altamente eficientes, su uso está asociado con efectos colaterales indeseados, tales como náuseas, depresión, ganancia de peso y cefaleas, y un riesgo de enfermedades severas incrementado a largo plazo, tales como tromboembolismo, accidente cerebro vascular, adenoma hepático, enfermedad de la vesícula biliar, hipertensión, y sangramientos irregulares, indicando que un principio contraceptivo efectivo sin efectos colaterales no está disponible actualmente. Por lo tanto existe en medicina la necesidad de nuevos métodos contraceptivos.

Un compuesto contraceptivo ideal que actúa en el folículo ovárico podría ser un agente que no modifica el sistema de comunicación ovario-pituitaria endocrino pero selectivamente interrumpe la foliculogenésis, por ejemplo la interacción paracrina entre las células granulosas y el oocito, conduciendo

(a) a una afectación del programa folicular y un oocito ovulado que es incapaz de ser fertilizado o

(b) a una afectación del programa folicular y una inhibición de la ovulación.

El crecimiento folicular es el desarrollo de un folículo ovárico desde la fase primordial hasta el folículo antral grande que está listo para romper. Solamente un folículo antral óptimamente crecido tiene el potencial para ovular un óvulo maduro. Los pacientes con infertilidad ovárica por ejemplo pacientes PCOS (Síndrome ovárico poliquístico), tienen una foliculogénesis trastornada asociada con desordenes hormonales y de ovulación así como óvulos insuficientemente madurados (Franks y otros (2000) Mol Cell Endocrinol 163: 49-52).

Siempre hay más indicios de que las fases tempranas de la foliculogénesis, es decir, los pasos de desarrollo a partir del folículo primordial hasta el folículo antral temprano, son independientes de la gonadotropina, pero aún no está concluyentemente explicado cuales de los factores paracrinos y autocrinos identificados (Elvin y otros (1999), Mol Cell Endocrinol 13: 1035-1048; McNatty y otros (1999), J Reprod Fertil Suppl 54: 3-16) son los más importantes en la foliculogénesis temprana. No obstante, las gonadotropinas, tales como, por ejemplo, la FSH (hormona folículo-estimulante), están principalmente involucradas en los pasos tardíos de la foliculogénesis, es decir, el desarrollo desde el folículo antral temprano al folículo ovulatorio grande.

Sin embargo moduladores adicionales de la foliculogénesis también son discutidos en la foliculogénesis tardía (Elvin y otros (1999), Mol Cell Endocrinol 13: 1035-1048).

Hasta hace poco, solamente un único tipo de receptor estrogénico (ER) se pensaba que existía y mediaba los efectos genómicos del 17β-estradiol en los tejidos mamarios. No obstante, la clonación de un gen que codifica un segundo tipo de ER, denominado ERβ ha impulsado a la reevaluación de las acciones estrogénicas (Kulper y otros (1996), Proc Natl Acad Sci 93: 5925-5930). Mientras que los transcriptos que codifican los ER clásicos (ahora referidos como ERα) son detectados en casi todos los tejidos ensayados de ambos sexos en los modelos animales, la mayor expresión de ARNm ERβ puede ser observada en el ovario (Couse y otros (1997), Endocrinology 138: 4613-4612). Debido a que ERα y ERβ tienen diferentes distribuciones de tejido, especialmente respecto al ovario, las diferencias en la interacción con el ligando o la actividad con los dos ERs podría traducirse en importantes diferencias en sus acciones biológicas al nivel del tejido. Después de la generación exitosa de los ERα y ERβ de ratones knockout (Couse *et al*, (1999), Endocrine Reviews 20:358-417) ahora es conocido que los ERα y ERβ median diferentes acciones en el tracto reproductivo femenino y que ERα juega un importante papel en la función del útero de adultos, la glándula mamaria, en la regulación negativa de la acción de la gonadotropina, mientras que ERβ está fundamentalmente involucrado en la fisiología ovárica.

ERα y ERβ tienen secuencias primarias significativamente diferentes en sus dominios de unión al ligando y transactivación. Esto sugiere que aquellos subtipos de ER podrían unir algunos ligandos con diferente afinidad y que estos ligandos también pueden tener diferente carácter agonista o antagonista mediado por los dos receptores.

Solicitudes de patentes recientes (WO 00/476603, WE 00/63228, PCT/EP00/10804, DE 10019 167.3 y US 60/207,370) y publicaciones (Sun y otros (1999), Endocrinology 140: 800-804; Stauffer y otros; (2000), J Comb Chem 2: 318-329) mostraron que fueron encontrados una alta afinidad de los ligandos esteroidales y no esteroidales para los ERα y ERβ. Algunos compuestos fueron considerablemente más potentes como agonistas/antagonistas en los ERα mientras que otros fueron considerablemente más potentes como agonistas/antagonistas sobre los ERβ. En WO 00/31112 nuevos compuestos esteroides basados en estradiol y portando un hidrocarburo como substitución-11β el cual tiene una cadena lineal simple de un tamaño de 5-9 átomos de carbono. Los compuestos tienen un perfil ERα agonista/ERβ antagonista. El perfil estrógeno/receptor mezclado hace estos compuestos adecuados como estrógenos mejorados para el tratamiento de los desórdenes relacionados a los estrógenos y en la contracepción junto con la progesterona.

Todas las solicitudes y publicaciones anteriormente mencionadas son incorporadas aquí como referencia.

Sin embargo, hasta aquí una acción selectiva de la interacción específica del subtipo ER *in vivo* no podría ser demostrada.

La presente invención muestra por primera vez los efectos de agonistas/antagonistas de ERβ en modelos animales definidos. Los datos obtenidos son los primeros que muestran que los compuestos específicos del subtipo ERβ son útiles en definir las actividades biológicas en el ovario. A partir de estos datos se hace evidente que el ERβ juega un papel importante en

(a) la foliculogénesis temprana y

(b) la ovulación lo que puede ser tomado como un nuevo principio para el diseño de nuevos contraceptivos.

Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención sin limitar la invención a estos ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1

Efecto de un ligando selectivo ERβ sobre la foliculogénesis en ratas hipofisectomizadas

Ratas Wistar hembras inmaduras intactas fueron hipofisectomizadas (hypex) a los 24 días de edad (d0). Los siguientes tratamientos hormonales fueron iniciados seis días después de la cirugía:

(a) ratas hypex tratadas con vehículo (grupo control) (etanol/araquisol:1+9 [v/v]) solamente

(b) ratas hypex tratadas con 0,01, 0,1 y 1 mg de 17β-estradiol/día (compuesto A)

(c) ratas hypex tratadas con 0,01, 0,1 y 1 mg de un selectivo-ERα, 3,17β-Dihidroxi-19-nor-17α-pregna-1,3,5 (10)-trieno-21,16α-lactona (compuesto B, DE 100 48 634.7);

(d) ratas hypex tratadas con 0.01, 0.1 y 1 mg de un compuesto selectivo-ERβ #1, 8β-Vinil-1,3,5(10)-estratrieno-3,17β-diol (compuesto C, DE 100 19 167.3/US 60/207, 370);

(e) ratas hypex tratadas con 0.01, 0.1 y 1 mg de un compuesto selectivo-ERβ #2 (16a-Hidroxi-9a-metil-estra-1,3,5(10)-trieno compuesto D).

Los animales fueron tratados subcutáneamente una vez por día durante 4 días consecutivos con los compuestos o vehículo respectivos (día 6, 7, 8, 9). El número de animales por grupo fue 5-6. Los animales fueron asignados aleatoriamente para los grupos de tratamiento y vehículo (control).

Un día después de la última inyección (día 10) los animales fueron pesados y sacrificados por asfixia con dióxido de carbono. Los ovarios fueron extirpados y pesados. Los pesos relativos ováricos (en miligramos), definidos como pesos húmedos relativos ováricos, fueron calculados por 100 g del peso corporal para cada animal. Para cada grupo de tratamiento y grupo control las medias del peso húmedo relativo fueron determinadas. El ANOVA direccional fue aplicado a los datos para comparar los valores del grupo de tratamiento con los del grupo control respectivo.

Para la evaluación histológica, los ovarios fueron colocados en solución neutral tamponeada de formaldehído 3,7%. Los ovarios fueron entonces embebidos en parafina, cortados en secciones transversales de 4 μm, y teñidos con hematoxilina y eosina. Secciones ováricas fueron entonces evaluadas cualitativamente para la foliculogénesis.

Los resultados presentados en la Figura 1 demuestran que 17β-estradiol, el cual es un ligando para el ERα así como para el ERβ, y ambos ligandos específicos-ERβ dependientes de las dosis son capaces de incrementar significativamente el peso húmedo ovárico. En contraposición, el ligando específico-ERα no es capaz de estimular el crecimiento ovárico.

Los datos histológicos presentados en la Figura 2 claramente demuestran que, comparado con los animales controles, el incremento en el peso ovárico después del tratamiento con el 17β estradiol y con los ligandos específico-ERβ son debidos a un aumento del tamaño folicular. Solamente pocos folículos pequeños son encontrados. Después del tratamiento con el ligando específico-ERα los ovarios exhiben muchos folículos atréticos pequeños comparables al grupo control vehículo.

Ejemplo 2

Efecto de un antagonista selectivo-ERβ en la velocidad de ovulación de ratas inmaduras

Los experimentos de superovaluación fueron llevados a cabo en tres grupos de ratas Wistar hembras inmaduras intactas de 23 días de edad. El número de animales por grupo fue de 5. Los animales fueron asignados aleatoriamente para los tres grupos.

Cada animal recibió una inyección subcutánea (s.c.) de 20 U.I. de la gonadotropina sérica de yegua preñada (PMSG) en el día 0. Al mismo tiempo (día 0) así como 24 horas y 48 horas después los animales fueron inyectados s.c. con

(a) la formulación vehículo (grupo control: etanol/araquisol: 1+9 [v/v] (*grupo 1*) o

(b) un antagonista selectivo-ERβ 17cloro-17aα-(trifluorometil)-17a-homoestra 1,3,5(10)16-tetraeno-3,17aβ-diol (compuesto E) a la dosis de 1 mg/kg (*grupo 2*) y 10 mg/kg (*grupo 3*). Después de 54 horas del inicio de los experimentos los animales recibieron una inyección intraperitoneal (i.p.) única de 10U.I. de gonadotropina coriónica humana (hCG). Los animales fueron entonces sacrificados 16 horas después de la inyección de hCG.

Los ovarios y oviductos fueron extirpados. La masa de oocitos/cúmulo ovular fue extraída del oviducto por vaciado del oviducto con medio M-2 y los oocitos por animal fueron contados después de la disociación enzimática a partir de los cúmulos circundantes con medio M-2 suplementado con 0,3% de hialuronidasa.

Los resultados presentados en la Tabla 1 demuestran que el antagonista específico-ERβ fue capaz de disminuir en dependencia de la dosis la velocidad de ovulación desde 13,2 en el grupo 1 (control) hasta 8 en el grupo 3.

TABLA 1

Rendimiento de oocitos después de la superovulación en ratas Wistar inmaduras

Grupo	Tratamiento (/día)x 3 días	Número de animales	Tasa de ovulación (oval/rat) [x±sd]
1	Vehículo	5	13,2±7,9
2	compuesto E 1mg/kg	5	11±5,6
3	compuesto E 10mg/kg	5	8±7,2

Ejemplo 3

Efecto de un ligando selectivo-ERβ en la foliculogénesis tardía y la ovulación de ratas hipofisectomizadas

Ratas Wistar hembras inmaduras intactas fueron hipofisectomizadas (hypex) a los 24 días de edad (d0). Los siguientes tratamientos hormonales fueron iniciados seis días después de la cirugía:

(a) ratas hypex tratadas con vehículo (grupo control) (etanol/araquisol:1+9 [v/v]) solamente

(b) ratas hypex tratadas con 0,01, 0,1 y 1 mg 17β-estradiol/día

(c) ratas hypex tratadas con 0,01, 0,1 y 1 mg de un compuesto B selectivo-ERα

(d) ratas hypex tratadas con 0,01, 0,1 y 1 mg de un compuesto C selectivo-ERβ.

Los animales fueron subcutáneamente tratados una vez al día durante 4 días consecutivos con sus compuestos o vehículos respectivos (días 6, 7, 8, 9). El número de animales por grupo fue de 57. Los animales fueron asignados aleatoriamente para los grupos de tratamiento y vehículo (control).

Un día después de la última inyección (día 10) los animales fueron subcutáneamente inyectados con 20 UI de la gonadotropina sérica de yegua preñada (PMSG). Dos días después, al día 13, fueron inyectadas intraperitonealmente con 10 UI de gonadotropina coriónica humana (hCG) para inducir la ovulación. El día 14 los animales fueron pesados y sacrificados por asfixia con dióxido de carbono. Los oviductos y los ovarios fueron extirpados:

- Los oviductos fueron vaciados con medio M-2 y los oocitos por animal fueron contados después de la disociación enzimática a partir de los cúmulos circundantes con medio M-2 suplementado con 0,3% de hialuronidasa. Las medias del número de los oocitos ovulados para cada grupo de tratamiento y el grupo control fueron calculadas.

- Los ovarios fueron extirpados y pesados. Los pesos relativos ováricos (en miligramos), definidos como pesos húmedos relativos ováricos, fueron calculados por cada 100 g del peso corporal para cada animal. Para cada grupo de tratamiento y grupo control las medias de peso húmedo relativo fueron determinadas.

El ANOVA unidireccional fue aplicado para comparar los valores del grupo de tratamiento con los respectivos del grupo control.

Los resultados presentados en la figura 3 demuestran que el 17β estradiol, el cual es un ligando para ERα así como para el ERβ y el ligando dependiente de la dosis específico-ERβ son capaces de incrementar significativamente el número de oocitos ovulados así como el peso húmedo del ovario. En contraposición, el ligando selectivo-ERα no fue capaz de estimular significativamente el número de oocitos ovulados o el crecimiento del ovario.

De acuerdo con la presente invención ligandos selectivos-ERβ pueden ser usados para la producción de medicamentos para la regulación de la fertilidad. Los ligandos selectivos-ERβ pueden ser usados con y sin la administración de esteroides sexuales adicionales para el propósito de la invención. El uso es preferido sin la adición de progestina.

De acuerdo con la invención los antagonistas selectivos-ERβ pueden ser usados para la contracepción del ovario por inhibición de la foliculogénesis, ovulación y desarrollo de la preimplantación de los oocitos ovulados. Los antagonistas selectivos-ERβ pueden ser usados así para producir contraceptivos orales con o sin la nueva adición de progestina.

De acuerdo con aspectos nuevos de la invención los antagonistas selectivos-ERβ pueden ser usados para métodos de contracepción ovárica por inhibición de la foliculogénesis, ovulación y desarrollo de la preimplantación de los oocitos ovulados administrando el antagonista selectivo-ERβ a una mujer que desea la contracepción. Los antagonistas selectivos-ERβ pueden ser administrados con o sin la nueva adición de progestina.

Por medio de la inhibición de la foliculogénesis bajo el tratamiento con un antagonista ERβ la vida de los folículos es prolongada, protagonizando así el mantenimiento del pool de folículos.

Los compuestos pueden ser usados para las indicaciones mencionadas después de la administración tanto oral como parenteral.

La cantidad del compuesto con actividad antagonista ERβ que está siendo administrado varía dentro de un amplio rango y puede cubrir cualquier cantidad efectiva. Sobre la base de la condición a ser tratada o el efecto a ser logrado y el tipo de administración, la cantidad del compuesto que es administrado puede ser 0,01 μg/kg-100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0,1 μg/kg-10 mg/kg de peso corporal, por día. En los humanos, esto corresponde a una dosis de 0,8 μg hasta 8.000 mg, preferiblemente 8 μg hasta 800 mg, diariamente.

De acuerdo con la invención, una unidad de dosis contiene 1,6 μg hasta 2000 mg de uno o mas compuestos con actividad antagonistas ERβ.

Los compuestos con actividad antagonista-ERβ de acuerdo con la invención son apropiados para la producción de composiciones y preparaciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas y agentes farmacéuticos contienen como ingredientes activos uno o mas de los compuestos de acuerdo con la invención o sus sales ácidas de adición, opcionalmente mezcladas con otras sustancias farmacológicamente o farmacéuticamente activas. La producción de un agente farmacéutico es llevada a cabo en un sentido conocido, por medio del cual pueden ser usados adyuvantes farmacéuticos conocidos y comúnmente usados así como otros vehículos y diluentes comúnmente usados.

Como tales vehículos y adyuvantes, por ejemplo, son apropiados aquellos recomendados o indicados en las siguientes referencias bibliográficas como adyuvantes farmacéuticos, cosméticos y campos relacionados: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie [Ullman's Encyclopedia of Technical Chemistry] volumen 4 (1953), páginas 1 a 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Volumen 52 (1963), página 918 ff., expedido por Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Geblete [Adjuvants for Pharmaceutics and Related Fields]; Pharm. Ind., número 2, 1961, p.72 y ff.: Dr. H. P. Fledler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Geblete [Dictionary of Adjuvants for Pharmaceutics, Cosmetics and Related Fields], Cantor KG, Aulendorf in Württemberg 1971.

Los compuestos pueden ser administrados oralmente o parenteralmente, por ejemplo intraperitonealmente, intramuscularmente, subcutáneamente o percutaneamente. Los compuestos pueden también ser implantados en el tejido.

Para la administración oral, cápsulas, píldoras, tabletas, tabletas recubiertas, etc, son apropiados. Además del ingrediente activo, la unidad de dosis puede contener un vehículo farmacéuticamente compatible, tales como, almidón, azúcar, sorbitol, gelatina, lubricante, ácido silícico, talco, etc.

Para la administración parenteral, los ingredientes activos pueden ser disueltos o suspendidos en un diluente fisiológicamente compatible. Como diluentes, muy frecuentemente son usados los aceites con o sin la adición de un solubilizador, un surfactante, un agente de suspensión o un agente emulsionante. Ejemplos de aceites que son usados son aceite de oliva, aceite de maní, aceite de la semilla de algodón, aceite de soya, aceite de ricino y aceite de ajonjolí.

Los compuestos pueden también ser usados en forma de una inyección de depósito o preparación de un implante, los cuales pueden ser formulados de manera que es lograda una liberación retardada del ingrediente activo.

Como materiales inertes, los implantes pueden contener, por ejemplo, polímeros biodegradables, o siliconas sintéticas tales como, por ejemplo, goma de silicona. Además, para la administración percutánea, los ingredientes activos pueden ser adicionados, por ejemplo como parche.

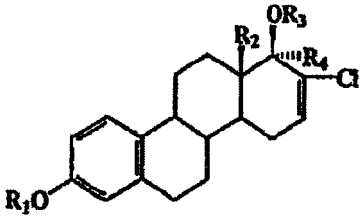
Para la producción de los sistemas intravaginales (por ejemplo anillos vaginales) o sistemas intrauterinos (ejemplo óvulos, espirales, DIUs Mirena(R)) que son cargados con un compuesto con actividad agonista-ERβ o antagonista-ERβ para la administración local, varios polímeros son apropiados, tales como por ejemplo polímeros de silicona, etileno vinilo acetato, polietileno o polipropileno.

Para lograr mejor biodisponibilidad del ingrediente activo, los compuestos pueden ser formulados también como ciclodextrinas clatratos. Para este propósito los compuestos son reaccionados con ciclodextrinas α-, β-, γ o derivados de esta última (PCT/EP95/02656).

De acuerdo con la invención, los compuestos con actividad antagonista-ERβ pueden ser también encapsulados con liposomas.

Un objetivo adicional de esta invención es suministrar compuestos que *in vitro* tengan una disociación con respecto a la unión al receptor estrogénico en preparaciones a partir de la próstata de ratas y el útero de rata y que ejerzan *in vivo* una acción contraceptiva por su acción preferencial en el ovario sin influenciar en otros órganos sensibles a estrógenos, tales como, por ejemplo, el útero o el hígado. Estos compuestos también pueden ser usados para la contracepción en hombres así como para el tratamiento de enfermedades proliferativas benignas o malignas del ovario

Este objetivo es logrado por el suministro de 17-cloro-D-homosteroides de fórmula general I



(I)

en el cual

R_1 significa un átomo de hidrógeno o radical alcanoil C_{1-6} o radical benzoil.

R_2 significa un grupo alquil C_{1-6}

R_3 significa un átomo de hidrógeno o radical alquil C_{1-6}, radical alcanoil C_{1-6} o radical benzoilil, y

R_4, significa un átomo de hidrógeno, radical alquil C_{1-6}, un grupo C_nF_{2n+1}, en el cual n= 1, 2, ó 3, o un grupo $C{\equiv}CR_5$, en el cual R_5 es un átomo de hidrógeno, un radical alquil C_{1-6} o un radical fenil sustituido o no sustituido

Especialmente preferidos son

17-Cloro-17aα-etinil-17a,18a-dihomo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

17-Cloro-17aα-propinil-17a,18a-dihomo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

17-Cloro-13β-etil-17aα-metil-17a,18a-dihomo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

17aβ-acetoxi-17-cloro-17aα-metil-17a,18a-dihomo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-3-ol.

17-cloro-17aα-(trifluorometil)-17a,18a-dihomo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

17-cloro-17aα-(pentafluoroetil)-17a,18a-dihomo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

17-cloro-17aα-(metil)-17aβ-(metoxi)-17,18a-dihomo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-3-ol.

17-cloro-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17 aβ-diol.

17-cloro-17aα-(trifluorometil)-17a-homoestra-1,3,5 (10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

17-cloro-17aα-(pentafluoroetil)-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

17-cloro-17aα-metil-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

17-cloro-17aα-etil-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

17-cloro-17aα-etinil-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

17-cloro-17aα-propinil-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

17-cloro-17aα-(trifluorometil)-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol-diacetato.

17aβ-acetoxi-17-cloro-17aα-(trifluorometil)-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3-ol.

17-cloro-17aβ-metoxi-17aα-(trifluorometil)-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3-ol.

17-cloro-(17aα)-21-(4'-metilsulfonilfenil)-17a,18a-dihomogona-1,3,5(10),16-tetraeno-20-ino-3,17aβ-diol.

17-cloro-(17aα)-21-(fenil)-13β-metil-17a-homogona-1,3,5(10)-tetraeno-20-ino-3,17aβ-diol.

17-cloro-(17aα)-21-(4'-cianofenil)-13β-metil-17a-homogona-1,3,5(10),16-tetraeno-20-ino-3,17aβ-diol.

17-cloro-(17aα)-21-(4'-acetilaminofenil)-13β-metil-17a-homogona-1,3,5(10),16-tetraeno-20-ino-3,17aβ-diol.

17-cloro-(17aα)-21-(4'-hidroxifenil)-13β-metil-7a-homogona-1,3,5(10),16-tetraeno-20-ino-3,17aβ-diol.

Los radicales alcanoil C_1-C_6 dentro de R^1 y R^3 son, por ejemplo, radical acetil, propionil, butiril, isobutiril, valeril, o pivaloil.

Representativo de los radicales alquil C_1-C_6 dentro de R^1, R^2,R^3, R^4 y R^5 son, por ejemplo, metil, etil, propil, isopropil, butil, isobutil, tert-butil, pentil, isopentil, neopentil y hexil.

Los grupos alquilos perfluorinados C_nF_{2n+1} con n = 1, 2, 3, son trifluorometil, pentafluoroetil y heptafluoropropilo.

Como sustituyentes para el radical fenil R^5 pueden ser mencionados, por ejemplo, un metil-, etil-, trifluorometil-, pentafluoroetil-, trifluometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, ciano-, halógeno- (fluorina, clorina, bromina, iodina), hidroxi-, amino-, mono(alquil C_{1-6}) o di(alquil C_{1-6})amino, según el cual ambos grupos alquil son idénticos o diferentes, di (araquil)amino, según el cual ambos grupos araquil son idénticos o diferentes.

Los nuevos compuestos son apropiados para la inhibición de la foliculogénesis y la ovulación, para la contracepción masculina y para el tratamiento de enfermedades proliferativas del ovario benignas y malignas.

Los nuevos compuestos son antagonistas selectivos para el receptor estrogénico β.

A diferencia del estrógeno etinilestradiol comúnmente usado para la contracepción hormonal o sino en los compuestos que son usados para la contracepción de acuerdo con WO 00/31112, los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la invención pueden ser usados ellos mismos, por ejemplo, sin la administración adicional de gestágenos para la contracepción.

Como profármaco, los ésteres de los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención pueden tener ventajas comparadas a los ingredientes activos no esterificados con respecto a su método de administración, tipo de acción, fortaleza y duración de la acción.

En esta solicitud de patente los 17-cloro-D-homoesteroides son descritos para la contracepción, los cuales *in vitro* tienen una disociación con respecto a la unión al receptor estrogénico en preparaciones a partir de próstata de ratas y útero de rata y los cuales preferiblemente *in vivo* tienen una inhibición de la foliculogénesis y de la ovulación. Estas sustancias tienen una acción contraceptiva sobre un rango amplio de dosis sin influenciar otros órganos sensibles a estrógenos, tales como, por ejemplo, el útero o el hígado.

Por otra parte, estos compuestos pueden ser usados para la contracepción masculina y para el tratamiento de de enfermedades proliferativas del ovario benignas y malignas.

La invención también se refiere a las preparaciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de la fórmula general I para la producción de agentes farmacéuticos, especialmente para las indicaciones a continuación.

Los compuestos pueden ser usados para las siguientes indicaciones después de la administración tanto oral como parenteral.

Los nuevos estrógenos selectivos que son descritos en esta patente pueden ser usados como compuestos individuales en las preparaciones farmacéuticas o en combinación especialmente con antagonistas GnRH, antagonistas del receptor de progesterona, mesoprogestinas o gestágenos o gestágenos selectivo de tejidos.

Las sustancias y los agentes farmacéuticos que los contienen son especialmente apropiados para la contracepción ovárica para el tratamiento de enfermedades proliferativas del ovario benignas y malignas, tales como, por ejemplo, cáncer de ovario y tumores celulares granulosos.

Además los compuestos pueden ser usados para el tratamiento de los desórdenes de fertilidad masculina y enfermedades prostáticas.

La cantidad de un compuesto de la fórmula general I que debe ser administrado varía dentro de un amplio rango y puede cubrir cualquier cantidad efectiva. Sobre la base de la condición a ser tratada o el efecto a ser logrado y el tipo de administración, la cantidad del compuesto administrado puede ser 0,01 μg/kg-100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0,04 μg/kg-10 mg/kg de peso corporal, por día.

En los humanos, esto corresponde a una dosis de 0,8 μg hasta 8 g, preferiblemente 3,2 μg hasta 80 mg, diariamente.

De acuerdo con esta invención una unidad de dosis contiene de 1,6 μg a 2000 mg de uno o más compuestos de la fórmula general I.

Los compuestos de la fórmula general I son apropiados para la producción de preparaciones y composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas o agentes farmacéuticos contienen como ingredientes activos uno o mas de compuestos de acuerdo con la invención, opcionalmente mezclados con otras sustancias farmacológicamente o farmacéuticamente activas. La producción de un agente farmacéutico es llevada a cabo de un modo conocido, según el cual pueden ser usados los adyuvantes farmacéuticos conocidos y comúnmente usados, así como otros vehículos y diluentes comúnmente usados.

La formulación de los compuestos de la fórmula general I puede ser hecha de la misma manera como se describe antes para a los compuestos con actividad agonista-ERβ o antagonista-ERβ.

Métodos

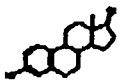
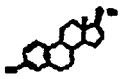
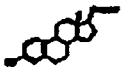
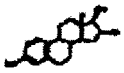
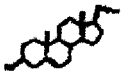
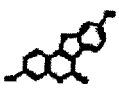
Estudios de unión al receptor estrogénico

La afinidad de la unión de los nuevos estrógenos selectivos fue probada en experimentos competitivos con Uso de estradiol-3H como ligando para las preparaciones receptoras estrogénicas de próstatas de ratas y útero de ratas. La preparación de citosol prostático y de la prueba receptor estrogénico con citosol próstatico fue llevada a cabo como es descrito por Testas y otros (1981) (Testas, J. y otros, 1981, Endocriology 109: 1287-1289).

La preparación del citosol uterino de rata así como la prueba receptor con citosol conteniendo ER fueron básicamente realizadas como es descrito por Stack y Gorski, 1985 (Stack, Gorski 1985, Endocrinology 117, 2024-2032) con algunas modificaciones como es descrito en Fuhrmann y otros (1995) (Fuhrmann, U. y otros 1995, Contraception 51: 45-52).

Las sustancias que son descritas en esta patente tienen afinidad de unión superior para el receptor de estrógeno a partir de próstatas de rata que para los receptores estrógenicos a partir de útero de rata. En este caso, es asumido que ERβ predomina en la próstata de rata por encima de ERα, y ERα predomina en el útero de rata por encima de ERβ. La Tabla 1 muestra que el radio de unión para receptores de próstata y útero coincide cualitativamente con el coeficiente relativo de afinidad de unión (RBA) para ERβ humana y para ERα de ratas (de acuerdo con Kuiper y otros, (1996), Endocrinology 138: 863-870) (Tabla 1).

TABLA 1

Estrógeno	Estructura	hERβ RBA	hERα RBA	ERβ/ERα	ER Útero de Rata (RBA)	ER Próstata de Rata (RBA)	ER próstata/ ER útero
Estradiol		100	100	1	100	100	1
Estrona		60	37	0,6	3	2	0,8
17á-Estradiol		58	11	0,2	2,4	1,3	0,5
Estriol		14	21	1,5	4	20	5
5-Androstenodiol		6	17	3	0,1	5	50
Genisteina		5	36	7	0,1	10	100
Coumestrol		94	185	2	1,3	24	18

Citado de: Kuiper y otros, (1996), Endocrinology 138: 863-870

Estudios muestra de la acción contraceptiva

Estudio de la Foliculogénesis Temprana

Ratas hembras inmaduras son hipofisectomizadas. Ese día es definido como día 0. A partir del día 1 - día 4, un tratamiento oral y/o subcutáneo es llevado a cabo con la sustancia activa en combinación con 17β-estradiol. Los animales fueron autopsiados en el día 5. El ovario es removido y analizado microscópicamente, ejemplo, pesada del órgano, y microscópicamente, por ejemplo, evaluación histológica de los folículos, también llamada escalonado folicular.

Estudio de la Ovulación/Foliculogénesis tardía

Ratas hembras inmaduras son hipofisectomizadas. Ese día es definido como día 0. A partir del día 1 - día 4, un tratamiento oral y/o subcutáneo es llevado a cabo con la sustancia activa en combinación con 17β-estradiol. En el día 5, inyección subcutánea con PMSG (gonadotropina sérica de yegua preñada) es llevada a cabo. En el día 7, hCG es administrada intraperitonealmente para provocar la ovulación. En el día 8, el ovario es extraído y analizado macroscópicamente (por ejemplo, peso del ovario) y/o microscópicamente (por ejemplo, evaluación histológica de los folículos, también llamado escalonado folicular. Las trompas son vaciadas y chequeadas para la presencia de óvulos.

Estudio de la Ovulación

Ratas hembras inmaduras son tratadas (día 1) subcutáneamente con PMSG (gonadotropina sérica de yegua preñada) hasta la edad de 23 días. En el mismo día, así como 24 y 48 horas más tarde, los animales reciben la sustancia activa, administrada subcutáneamente o oralmente. 54 horas después de la inyección con PMSG, los animales reciben una inyección intraperitoneal de hCG para provocar la ovulación. La autopsia es llevada a cabo 16 horas después de que la hCG es administrada. Las trompas son vaciadas y chequeadas para la presencia de óvulos.

Otra posibilidad para detectar la acción estrogénica disociada *in vivo* de las sustancias de acuerdo con la invención consiste en el hecho de que después de la administración una vez de las sustancias en ratas, pueden ser medidos los efectos en la expresión del receptor 5HT2a y la proteína transportadora de serotonina y los niveles de ARNm en áreas cerebrales ricas en ERβ. Comparado con el efecto sobre el receptor de serotonina y la expresión del transportador, es medido el efecto sobre la secreción de LH. Sustancias con unión superior a la próstata de ratas-comparado al receptor estrogénico de útero de rata- son más potentes con respecto al incremento de la expresión de los receptores de serotonina y transportadores, en comparación a su efecto positivo en la liberación de LH. La densidad de los receptores de serotonina y transportadores es determinada en secciones cerebrales empleando ligandos radioactivos y la correspondencia del RNAm es determinada empleando la hibridación *in situ*. El método es descrito en la literatura: G. Fink & B.E.H. Sumner 1996 Nature 383: 306; B.E.H. Sumner y otros 1999 Molecular Brain Research, en imprenta.

Los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la invención son producidos como es descrito en los ejemplos así como en las reivindicaciones de la 14 a la 16. Compuestos adicionales de la formula general I pueden ser obtenidos por un proceso análogo empleando reactivos que son homólogos a los reactivos que son descritos en los ejemplos.

Los ejemplos a continuación son usados para la explicación de la invención.

Ejemplo 1

17-cloro-17a,18a-dihomo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-20-ino-3,17aβ-diol

742 mg de 17-cloro-3-metoxi-17a,18a-dihomo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-20-ino-3,17aβ-diol es disuelto en 16 ml de diclorometano seco y enfriado bajo argón a -78ºC. Después 2,2 g de yoduro de tetrabutilamonio y 6 ml de una solución de tricloruro de boro 1 M en diclorometano es adicionado, esta es agitada durante 30 minutos más en un baño de hielo. El lote entonces es dejado que alcance la temperatura ambiente y es agitado durante una hora más. Para la descomposición, es enfriado a 0ºC, la solución es agitada dentro de agua y extraída con diclorometano. Después de la separación por fases, la fase orgánica es lavada con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y con agua, secada con Na_2SO_4, filtrada y concentrada por evaporación al vacío. El producto crudo es purificado por medio de cromatografía preparativa en capa con la mezcla de solvente móvil de tolueno/acetona 20:1. 264 mg de 17-cloro-17aα-etinil-17a,18a-dihomo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol es obtenido.

Punto de fusión: 81 a 88ºC (tert-butil metil éter/n hexano).

α_D: -144º ($CHCl_3$).

^{1}H-NMR:

GC/MS: 99.8% F para $M^+ + 1$=356.

Producción del compuesto de Partida

Etapa A

3-metoxi-18a-homoestra-1,3,5(10)-trieno-17-ona

25,4 g de 3-metoxi-18a-homoestra-1,3,5(10)-trieno-17β-ol es disuelto en 500 ml de acetona y enfriado a 10ºC. El reactivo Jones es adicionado en gotas a 10ºC hasta que queda una coloración amarilla nítida. Mientras es enfriada con hielo, 15 ml de isopropanol es adicionado para descomponer el exceso de reactivo, y 1,5 l de agua es agitada dentro, según el cual el esteroide precipita fuera. Los cristales son succionados, lavados con agua neutra y secados. El producto crudo (22,7 g) es purificado por recristalización a partir acetato de etil. Es obtenido 17 g de 3-metoxi-18a-homoestra-1,3,5(10)-trieno-17-ona.

Etapa B

17-cloro-3-metoxi-17a,18a-dihomo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-17a-ona

20,3 g de 3-metoxi-18a-homoestra-1,3,5(10)-trieno-17-ona es disuelto en 400 ml de tetrahidrofurano y enfriado bajo argón a -78ºC. Dentro de 30 minutos, 55 ml de una solución de diisopropilamida de litio 2 M en THF/heptano/etil-benceno es adicionado en gotas y agitada durante 1,5 horas más. 15,5 ml de clorotrimetilsilano ahora es adicionado en gotas, y después de otros 30 minutos de agitación a -78ºC, el lote es dejado que alcance la temperatura ambiente. Entonces, se deja que la solución de reacción llegue a la temperatura ambiente. Después de 2 horas, son adicionados 300 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etil. Después de la separación por fases, la fase orgánica es lavada con solución de cloruro de sodio, secada en sulfato de sodio, y concentrada por evaporación al vacío. La resina amarilla (22,7 g) en β-trimetilsililxi-18a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3-metil éter que es obtenida de este modo es usada como producto crudo para la reacción adicional. El producto crudo es disuelto en 350 ml de cloroformo y mezclado bajo argón con 60 g de tricloroacetato de sodio y 1,5 g cloruro de benciltrietilamonio y refluído durante 4 horas. Para activar, la solución de reacción es enfriada y lavada dos veces seguidas con solución saturada de bicarbonato de sodio, solución saturada de cloruro de amonio y con solución saturada de cloruro de sodio. Es secado en sulfato de sodio, y el solvente es evaporado al vacío. Es obtenido 30,3 g de resina marrón oscuro, la cual es purificada por medio de cromatografía rápida y la recristalización a partir de acetona/n-hexano.

Rendimiento: 7,8 g de 17-cloro-3-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-tetraeno-17a-ona.

Punto de fusión: 156 a 160ºC (acetona/n-hexano).

α_D: -44º ($CHCl_3$).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): 0.71 (t, 3H, H-20), 2.86 (m, 2H, CH_2); 3.77 (s, 3H, OCH_3), 6.6, 6.71, 7.0 (3H, CH aromático), 7.20 (d, 8.4 Hz, H-16).

LC/MS: 345 (M^+ + 1) 99,7% F.

Bibliografía:i.a., W. **Schwede** y otros, *Steroids* 59, 176-180 (1994).

Etapa C

17-cloro-13β-etil-3-metoxi-18,19-dinor-17a-homo-pregna-1,3,5(10),16-tetraeno-20-ino-17aβ-ol

1,38 g de 17-cloro-13β-etil-3-metoxi-17a-homo-gona-1,3,5(10),16-tetraeno-17a-ona es disuelto en 40 ml de THF y enfriado bajo argón a -40ºC. Dentro los 30 minutos, 60 ml de una solución de bromuro de etinilmagnesio 0,5 M en THF es adicionado en gotas. Entonces, la solución de reacción se deja que alcance la temperatura ambiente y es agitada durante 5,5 horas más. Para activarse, es enfriada a -5ºC, y 60 ml de la solución acuosa de NaCl es lentamente adicionada en gotas, y entonces 30 ml de diclorometano es adicionado. Después de la separación por fases, es lavada neutral con agua, secada con sulfato de sodio, filtrada y concentrada por evaporación al vacío. Es obtenido 1,64 g de la espuma marrón, la cual es purificada por medio de cromatografía rápida con tolueno es recristalizada a partir de la acetona. Rendimiento: 968 mg de 17-cloro-13β-etil-3-metoxi-18,19-dinor-17a-homo-pregna-1,3,5(10),16-tetraeno-20-ino-17aβ-ol

Punto de fusión: 91 a 93ºC (acetona).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): 1.02 (t, 3H, CH_2CH_3), 2.85 (m, 2H, CH_2CH_3); 3.77 (s, 3H, OCH_3), 5.91, 6.62, 7.72 (3H, C-H aromático), 7.23 (d, 1H, H-16).

LC/MS: 345 (M^+ + 1) 100% F.

Ejemplo 2

17-cloro-13β-etil-18,19-dinor-21-metil-17a-homo-pregna-1,3,5(10),16-tetraeno-20-ino-3,17aβ-diol

Análoga a la producción del ejemplo 1 a partir de 17-cloro-13β-etil-3-metoxi-18,19-dinor-21-metil-17a-homo-pregna-1,3,5(10),16-tetraeno-20-ino-17aβ-ol

Punto de fusión: 99 a 104ºC (acetona/n-hexano).

α_D: -140º ($CHCl_3$).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, TMS): 1.01 (t, 3H, H-20), 1.90 (m, 3H, C/CCH_3); 2.52 (s, 1H, OH), 2.81 (m, 2H, CH_2) 4.97 (br.S, 1H, OH), 5.85, 6.55, 6.64 (3H, CH aromático), 7.17 (d, 8.4 Hz, H-16).

LC/MS: 371 (M^+ + 1) 99,2% F.

Producción del Compuesto De Partida

La producción es llevada a cabo de manera análoga al ejemplo 1, Etapa C, a partir de 1.38 g de 17-cloro-3-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-17a-ona con 40 ml de una solución de bromuro de 1-propinilmagnesio 0,5 M en THF. La espuma amarilla clara que se acumula como producto bruto es purificada por medio de la cromatografía rápida y recristalizada a partir de éter tert-butil-metil/n-hexano. Rendimiento: 1,07 g de 17-cloro-13β-etil-3-metoxi-18,19-dinor-21-metil-17a-homo-pregna-1,3,5(10),16-tetraeno-20-ino-17aβ-ol, el cual es empleado directamente en la próxima etapa (división del éter).

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$, TMS): 1.01 (t, 3H, H-20), 1.90 (s, 3H, propinil); 2.51 (s, 1H, OH), 2.84 (m, 2H, CH_2) 3.77 (s, 3H, OCH_3) 5.85, 6.62, 6.72 (3H, CH-aromático), 7.23 (d, 8.8 Hz, H-16).

Ejemplo 3

17aα-pentafluroetil-17-cloro-17a-homo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol

2 g de 3-metoxi-17-cloro-17a-homo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-17a-ona es disuelto en 60 ml de dietil éter y enfriado a -78ºC mientras se agitaba. 4,8 g de yoduro de pentafluoroetil es adicionado, entonces 7,6 ml de una solución de complejo bromuro de metillitio-litio 1,5 M en dietil éter es adicionada lentamente en gotas. Es agitada durante 2 horas a -78ºC y entonces vertido sobre 200 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio. Es extraído con acetato de etil, secado y concentrado por evaporación. Es obtenido 3-metoxi-17aα-pentafluroetil-17-cloro-17a-homo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-17aβ-ol, el cual es reaccionado en 50 ml de diclorometano a -70ºC con 4 g de yoduro de tetrabutilamonio y 12 ml de solución de tricloruro de boro 1 M en diclorometano. Después de 1 hora a -70ºC, se deja que se caliente a 20ºC, y 40 ml de agua es adicionada. Después de la activación selectiva, es cromatografiado en sílica gel para la purificación y cristalizada a partir de acetona. Es obtenido 17aα-pentafluroetil-17-cloro-17a-homo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

^{1}H-NMR (CDCl3): 1.02 (s, 3H, H-18), 6.24 (m, 1H, H-16); 6.56 (d, 1H, J=2.7 Hz, H-4), 6.64 (dd, 1H, J=8.2, 2.7 Hz, H-2), 7.14 (d, 1H, J=8.6 Hz, H-1).

^{19}F-NMR: -78,4 (3F, CF3), -113 (2F, CF2).

Ejemplo 4

17aα-pentafluroetil-17-cloro-17a,18a-dihomo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol

El compuesto es producido de manera análoga al anterior a partir de 3-metoxi-17-cloro-17a,18a-dihomo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-17a-ona.

^{1}H-NMR (CDCl3): 1.04 (t, 3H, J= 7 Hz, CH_2-CH_3), 6.27 (m, 1H, H-16); 6.56 (d, 1H, J=2.7 Hz, H-4), 6.64 (dd, 1H, J=8.2, 2.7 Hz, H-2), 7.15 (d, 1H, J=8.6 Hz, H-1).

^{19}F-NMR: -78,3 (3F,CF3), -112,9 (2F, CF2).

Ejemplo 5

17-cloro-17aα-(triflurometil)-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol

1,9 g de 17-cloro-17aα-(triflurometil)-17aβ-(trimetilsiloxi)-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3-ol es disuelto en un frasco de Teflón en 15 ml de tetrahidrofurano.

Después 4 ml de ácido hidrofluorídrico (48%) es adicionado, el frasco estrictamente sellado. Es calentado durante 25 horas a 50ºC.

Para la activación, la mezcla de reacción es adicionada a una solución compuesta de 800 ml de una solución de cloruro de amonio 10% con 5 g de gluconato de calcio monohidratado y es agitado durante 30 minutos a temperatura ambiente. Por extracción con acetato de etil y activación estándar (vea Ejemplo 1), 1.74 g del producto crudo es aislado, el cual es purificado por medio de cromatografía rápida en sílica gel MERCK con un gradiente de diclorometano/n-hexano y es recristalizado a partir de acetona/n-hexano. Rendimiento: 1,36 g de 17-cloro-17aα-(trifluorometil)-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

Punto de fusión: 187 a 192ºC (acetona/n-hexano).

α_D: -15º ($CHCl_3$).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): 1.03 (s, 3H, H-20), 2.81 (m, 2H, CH_2); 3.04 (s, 1H, OH), 4.97 (s, 1H, OH) 6.23 (t, 1H, H-16), 6.55 (d, 1H, 3H, CH aromático C-4), 6.63 (dd, 1H, CH aromático C-2), 7.14 (d, 8.2 Hz, CH aromático C-1).

HPLC: 98,9% F a 280 nm.

GC/MS: 387 (M^+ + 1) 100% F.

Producción de los Compuestos De Partida

Etapa A

17-cloro-3-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-17-ona

30 g de 3-metoxi-estra-1,3,5 (10)-trieno-17-ona es transformado como en el Ejemplo 1, etapa B, con diisopropilamida de litio y trimetilclorosilano en éter 17β-trimetilsililxi-estra-1,3,5(19,16-tetraeno-3-metil. El producto crudo obtenido en este caso (44,6 g) es directamente empleado en la próxima etapa.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): 0.21 [s, 9H, $Si(CH_3)_3$], 0.86 (s, 3H, H-18); 2.84 (m, 2H, CH_2), 3.78 (s, 3H, OCH_3) 4.52 (t, 1H, H-16), 6.23 (t, 1H, H-16), 6.64 (d, 1H, CH aromático C-4), 6.70 (dd, 1H, CH aromático C-2), 7.20 (d, 8.2 Hz, CH aromático C-1).

125 g de tricloroacetato de sodio y 2,9 g de cloruro de benciltrietilamonio son adicionados bajo argón a 37,6 g de éter 17β-trimetilsililxi-estra-1,3,5(19,16-tetraeno-3-metil en 540 ml de cloroformo, y la mezcla es refluida durante 6 horas. El lote es descompuesto por adición de solución acuosa de bicarbonato de sodio y activado como de costumbre. 52,3 g de la resina marrón oscura, la cual es purificada por medio de cromatografía rápida con gradiente de tolueno/diclorometano y es aislada por recristalización a partir de acetona/ n-hexano. Rendimiento: 14,2 g de 17-cloro-3-metoxi-17a-homoestra-1,3,5 (10),16-tretraeno-17-ona.

Punto de fusión: 166 a 169ºC (acetona).

α_D: -18º ($CHCl_3$).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): 1.07 (s, 3H, H-18), 2.84 (m, 2H, CH_2); 3.76 (s, 3H, OCH_3), 6.61 (d, 1H, H-16) 6.72 (d, 1H, CH aromático C-4), 7.05 (dd, 1H, CH aromático C-2), 7.20 (d, 6.6 Hz, CH aromático C-1).

HPLC:98,4 F% a 220 nm.

Etapa B

17-cloro-17aα-(trifluorometil)-17aβ-(trimetilsiloxi)-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3-metil éter

1 g de 17-cloro-3-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tretraeno-17-ona es disuelto en 30 ml de THF absoluto, mezclado con 1 g de tamiz molecular 3A y agitado durante 30 minutos bajo argón. Es enfriado a 0ºC, 1,5 ml de trifluorometiltrimetilsilano es adicionado en gotas, y agitado durante 10 minutos más. La solución de reacción es descompuesta por adición de HCL 1N. Después de la activación, es obtenido 1,05 g de 17-cloro-17aα-(trifluorometil)-17aβ-(trimetilsiloxi)-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3-metil éter.

Punto de fusión: 118 a 120ºC (MeOH).

α_D: -4º ($CHCl_3$).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): 0.24 [s, 9H, si(CH_3)$_3$], 0.96 (s, 3H, H-18); 2.86 (m, 2H, CH_2), 3.78 (s, 3H, OCH_3) 6.19 (t, 1H, H-16), 6.63 (d, 1H, CH aromático C-4), 6.74 (dd, 1H, CH aromático C-2), 7.21 (d, 6.6 Hz, CH aromático C-1).

HPLC: 98,7 F% a 278 nm, LC/MS: 471 (M^++1) 99,7% F.

Bibliografía: **Krishnamurti** Bellew Prakash *J. Org. Chem*. 56, 984 (1991).

Etapa C

17-cloro-17aα-(trifluorometil)-17aβ-(trimetilsiloxi)-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3-ol

3 g de éter 17-cloro-17aα-(trifluorometil)-17aβ-(trimetilsiloxi)-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3-metil es disuelto en 80 ml de tolueno seco, enfriado a 5ºC, y mezclado con 9 ml de hidruro de diisobutilaluminio (solución de tolueno 1 M). Es dejado que alcance a la temperatura ambiente y entonces calentado durante 12 horas hasta la temperatura de ebullición. Entonces, es enfriado hasta -20ºC, 14 ml de etanol (95%), entonces 14 ml de HCl (concentrado) y 32 ml de agua son adicionados en gotas, extraído con acetato de etil, la fase orgánica es lavada neutral, secada en sulfato de sodio, y la solución filtrada es concentrada por evaporación al vacío. Es obtenido 3,1 g de espuma de color claro, la cual es purificada por cromatografía rápida y el recristalizado a partir de metanol.

Punto de fusión: 158 a 161ºC (MeOH).

α_D: -1º ($CHCl_3$).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): 0.24 [s, 9H, Si(CH_3)$_3$], 0.96 (s, 3H, H-18); 2.82 (m, 2H, CH_2), 4.63 (s, 1H, OH) 6.19 (t, 1H, J=3.3 Hz, H-16), 6.56 (d, 1H, J=2.7 Hz, CH aromático C-4), 6.64 (dd, 1H, J=2.7 Hz y 8.4 Hz, CH aromático C-2), 7.16 (d, 1H, J= 8.4 Hz, CH aromático C-1).

HPLC: 99,9 F% a 278 nm, GC/MS: 459 (M^++1) 99,7% F.

Ejemplo 6

17-cloro-17aα-metil-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol

464 mg de 17-cloro-3-metoxi-17aα-metil-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-17aβ-ol es dividido en 20 ml de tolueno de acuerdo con el Ejemplo 4, Etapa C, hidruro de diisobutilaluminio. 520 mg del producto crudo es obtenido como cristales de color claro, los cuales son purificados por medio de cromatografía preparativa en capa con la mezcla de solvente móvil de tolueno/metanol 5:1. Después de la recristalización a partir de acetona/n-hexano y a partir de metanol, es obtenido 192 mg de 17-cloro-17aα-metil-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

Punto de fusión: 207 a 221ºC (MeOH).

α_D: -33º ($CHCl_3$).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): 1.01 (s, 3H, H-18), 1.40 (s, 3H, H-20); 2.80 (m, 2H, CH_2), 5.37 (s, 1H, OH) 5.80 (m, 1H, H-16), 6.57 (d, 1H, J=2.7 Hz, CH aromático C-4), 6.64 (dd, 1H, J=2.7 Hz y 8.4 Hz, CH aromático C-2), 7.17 (d, 1H, J= 8.4 Hz, CH aromático C-1).

HPLC: 98,4 F% a 281 nm, GC/MS: 333 (M^++1) 99,1% F.

Producción del Compuesto de Partida

Etapa A

17-cloro-3-metoxi-17aα-metil-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-17aβ-ol

660 mg de 17-cloro-3-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-tretraeno-17a-ona es disuelto en 20 ml de tetrahidrofurano seco y enfriado bajo argón a -40ºC. Entonces, 5 ml de una solución de bromuro de metilmagnesio 3 M en dietil éter es adicionado en gotas. Después de 5 minutos de agitación en baño de hielo, el lote es dejado que alcance la temperatura ambiente. Después de otras 1,5 horas de tiempo de reacción, es lograda la reacción completa. El lote es enfriado a 0ºC. 20 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio es lentamente adicionado en gotas y agitado durante 15 minutos. Después es adicionado el diclorometano, las fases son separadas, y la fase acuosa es re-extraída posteriormente. La fase orgánica es lavada neutral, es secada con sulfato de sodio y evaporada al vacío. 705 mg de

17-cloro-3-metoxi-17aα-metil-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-17aβ-ol es obtenido como espuma color claro, el cual es purificado por medio de cromatografía preparativa en capa. Rendimiento: 380 mg de cristales color claro.

Punto de fusión: 136 a 138ºC (n-hexano).

α_D: -37º ($CHCl_3$).

^{1}H-NMR: 1.01 (s, 3H, H-18), 1.40 (s, 3H, H-19); 1.91 (s, 1H, OH), 3.78 (s, 3H, OCH_3) 5.8 (m, 1H, H-16), 6.63, 6.73,7.22 (3H, H aromático).

HPLC: 92,8% F a 280 nm, LC/MS: M^++1= 347 (98,9% F).

Ejemplo 7

17-cloro-17aα-etinil-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol

1,35 g de 17-cloro-17aα-etinil-3-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-17aβ-ol es reaccionado en 15 ml de diclorometano con yoduro de tetrabutilamonio y 12 ml de tricloruro de boro (1 M en diclorometano) de acuerdo con el Ejemplo 1. 4,4 g del producto crudo es obtenida como resina marrón, la cual es purificada por medio de cromatografía rápida en gradiente de tolueno/acetona y es recristalizado a partir de éter/n-hexano. De los 1,23 g de purificado es obtenido 594 mg de 17-cloro-17aα-etinil-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

Punto de fusión: 172 a 177ºC (dietil éter/n-hexano).

α_D: -131º ($CHCl_3$).

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO,TMS): 0.84 (s, 3H, H-18), 2.50 (m, 2H, CH_2); 2.69 (s, 1H, C/CH), 5.82 (d, 1H, H-16), 6.43 (d, 1H, CH aromático C-4), 6.51 (dd,1H, CH aromático C-2), 7.07 (d, 6.6 Hz, CH aromático C-1), 9.00 (s, 1H, OH).

HPLC: 99,3 F% a 280 nm, GC/MS: M^+= 343 (M^++1) 98,9% F.

Ejemplo 8

17-cloro-17aα-propinil-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol

835 mg de 17-cloro-3-metoxi-17aα-propinil-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-ol es dividido en 20 ml de tolueno bajo argón con 4 ml de hidruro de diisobutilaluminio (solución 95% DIBAH en tolueno) de acuerdo con el Ejemplo 1, Etapa C. Después de la activación estándar, 800 mg de espuma color claro en 17-cloro-17aα-propinil-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol es obtenido, el cual es purificado por medio de cromatografía preparativa en capa con una mezcla de tolueno/diclorometano y recristalizado a partir de cetona. Rendimiento: 137 mg.

Punto de fusión: 101 a 104ºC (acetona).

α_D: -144º ($CHCl_3$).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): 0.97 (s, 3H, H-18), 2.56 (s, 1H, C/CCH_3); 5.15 (s, 1H, OH), 5.84 (d, 1H, H-16) 6.56 (d, 1H, CH aromático C-4), 6.65 (dd, 1H, Ch aromático C-2), 7.17 (d, 6.6 Hz, CH aromático C-1), 7.17 (d, 1H, J= 8.4 Hz, CH aromático C-1).

HPLC: 97,5 F% a 278 nm, GC/MS: M^+= 357 (M^++1) 99,0% F.

Producción del Compuesto de Partida

Etapa A

17-cloro-3-metoxi-17aα-propinil-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-17aβ-ol

660 mg de 17-cloro-3-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-tretraeno-17a-ona es reaccionado en 20 ml de tetrahidrofurano seco a -40ºC de acuerdo con el Ejemplo 7 con 30 ml de una solución de bromuro de propinilmagnesio 0,5 M en tetrahidrofurano, y es activado como de costumbre. 835 mg de 17-cloro-3-metoxi-17aα-propinil-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-17aβ-ol es obtenido como espuma color claro, el cual es purificado por cromatografía.

Punto de fusión: 157 a 162ºC (éter tert-butil metil).

α_D: -153º ($CHCl_3$).

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): 0.97 (s, 3H, H-18), 1.91 (s, 1H, C/CCH_3); 3.78 (s, 3H, OCH_3), 5.84 (d, 1H, H-16) 6.62 (d, 1H, CH aromático C-4), 6.73 (dd, 1H, CH aromático C-2), 7.23 (d, 6.6 Hz, CH aromático C-1), 7.17 (d, 1H, J= 8.4 Hz, CH aromático C-1).

HPLC: 94,3 F% a 280 nm, LC/MS: 371 (M^++1) 93,6% F.

Ejemplo 9

17-cloro-(17aα),21-(4'-metilsulfonilfenil)-17a-homogona-1,3,5(10),16-tetraeno-20-ino-3,17aβ-diol

346 mg de 4-bromofenilmetilsulfona, 5 mg de cloruro de paladio (II), 7,3 mg de trifenilfosfina y 2,7 mg de yoduro de cobre (I) en 14 ml de tetrahidrofurano y 7 ml de trietilamina son agitados a temperatura ambiente y calentados hasta que el punto de ebullición es alcanzado. 480 mg de 17-cloro-17aα-etinil-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol es adicionado a 14 ml de tetrahidrofurano. Después de 12 horas, la solución es vertida dentro del agua fría, extraída con diclorometano, tratada con HCl 2N y entonces lavada neutral con agua, secada con sulfato de sodio, filtrada y concentrada por evaporación. 830 mg del producto bruto es obtenido, el cual es purificado por cromatografía preparativa en capa. Es obtenido 154 mg de 17-cloro-(17aα),21-(4'-metilsulfonilfenil)-17a-homogona-1,3,5(10),16-tetraeno-20-ino-3,17aβ-diol como una espuma.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS): 0.92 (s, 3H, H-18), 3.22, 3.34 (s, 3H, CH_3); 5.92 (d, 1H, H-16), 6.11 (s, 1H, OH) 6.44 (d, 1H, CH aromático C-4), 6.52 (dd, 1H, CH aromático C-2.), 7.08 (d, 6.6 Hz, CH aromático C-1), 7.69 y 7.90 (d, 2H, HC aromático cada), 9.00 (s, 1H, OH).

HPLC: 94,3 F% a 280 nm, LC/MS: 497 (M^++1) 98,9% F.

REIVINDICACIONES

1. Uso de antagonistas selectivos de ERβ para la contracepción ovárica.

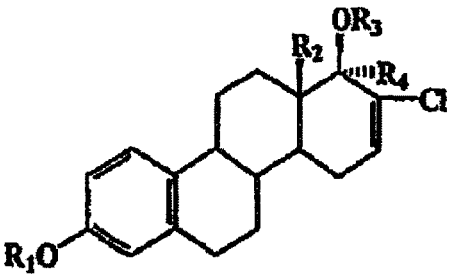
2. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 para la inhibición de la foliculogénesis.

3. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 para la inhibición de la ovulación.

4. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 para inhibir el desarrollo preimplantacional de oocitos ovulados.

5. Uso de acuerdo con la reivindicación 1 sin uso adicional de una progestina

6. 17-cloro-D-homoesteroides de fórmula general I



(I)

en el cual

R_1 significa un átomo de hidrógeno o radical alcanoil C_{1-6} o radical benzoil.

R_2 significa un grupo alquil C_{1-6}

R_3 significa un átomo de hidrógeno o radical alquil C_{1-6}, radical alcanoil C_{1-6} o radical benzoilil, y

R_4, significa un átomo de hidrógeno, radical alquil C_{1-6}, un grupo C_nF_{2n+1}, en el cual n= 1, 2, o 3, o un grupo $C\equiv CR_5$, en el cual R_5 es un átomo de hidrógeno, un radical alquil C_{1-6} o un radical fenil sustituido o no sustituido.

7. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 6, a saber

17-cloro-17aα-etinil-17a,18a-dihomo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

17-cloro-17aα-propinil-17a,18a-dihomo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

17-cloro-13β-etil-17aα-metil-17a,18a-dihomo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

17aβ-acetoxi-17-cloro-17aα-metil-17a,18a-dihomo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-3-ol.

17-cloro-17aα-(trifluorometil)-17a,18a-dihomo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

17-cloro-17aα-(pentafluoroetil)-17a,18a-dihomo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

17-cloro-17aα-(metil)-17aβ-(metoxi)-17,18a-dihomo-estra-1,3,5(10),16-tetraeno-3-ol.

17-cloro-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17 aβ-diol.

17-cloro-17aα-(trifluorometil)-17a-homoestra-1,3,5 (10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

17-cloro-17aα-(pentafluoroetil)-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

17-cloro-17aα-metil-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

17-cloro-17aα-etil-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

17-cloro-17aα-etinil-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

17-cloro-17aα-propinil-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol.

17-cloro-17aα-(trifluorometil)-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3,17aβ-diol-diacetato.

17aβ-acetoxi-17-cloro-17aα-(trifluorometil)-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3-ol.

17-cloro-17aβ-metoxi-17aα-(trifluorometil)-17a-homoestra-1,3,5(10),16-tetraeno-3-ol.

17-cloro-(17aα)-21-(4'-metilsulfonilfenil)-17a,18a-dihomogona-1,3,5(10),16-tetraeno-20-ino-3,17aβ-diol.

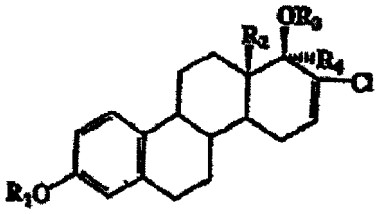
17-cloro-(17aα)-21-(fenil)-13β-metil-17a-homogona-1,3,5(10)-tetraeno-20-ino-3,17aβ-diol.

17-cloro-(17aα)-21-(4'-cianofenil)-13β-metil-17a-homogona-1,3,5(10),16-tetraeno-20-ino-3,17aβ-diol.

17-cloro-(17aα)-21-(4'-acetilaminofenil)-13β-metil-17a-homogona-1,3,5(10),16-tetraeno-20-ino-3,17aβ-diol.

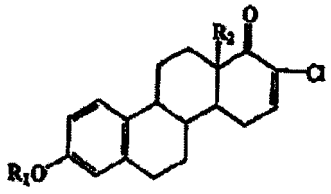
17-cloro-(17aα)-21-(4'-hidroxifenil)-13β-metil-7a-homogona-1,3,5(10),16-tetraeno-20-ino-3,17aβ-diol.

8. Proceso para la producción de 17-cloro-D-homoesteroides de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 6



(I)

caracterizado porque un 17-cloro-1,3,5(10),16-tetraeno-17-ona de fórmula general II



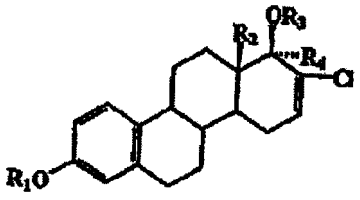
(II)

en la cual

R_1 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquil C_{1-6}, un o radical alcanoil C_{1-6} o radical benzoil.

R_2 significa un grupo alquil C_{1-6},

es convertido con un reactivo orgánico de magnesio de formula general alquil BrMg, alquenil BrMg o alquinil o con acetileno o un alquil o aril de un acetileno sustituido en presencia de bases tal como Pert-BuOK o con un compuesto orgánico de litio tal como LiC_2F_5 o con un compuesto orgánico de silicona tales como triflurometil trimetilsilano dentro de un compuesto sustituido-17aα de formula general III



(III)

En el cual R_1 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquil C_{1-6}, un o radical alcanoil C_{1-6} o radical benzoil y R_2 significa un grupo alquil C_{1-6}, R_3 significa un átomo de hidrógeno, un átomo metálico, o un grupo silil, y R_4, significa un átomo de hidrógeno, radical alquil C_{1-6}, un grupo C_nF_{2n+1}, en el cual n= 1, 2, o 3, o un grupo $C=CR_5$, en el cual R_5 es un átomo de hidrógeno, un radical alquil C_{1-6} o un radical fenil sin sustituirse o sustituido,

según el cual en el caso de R_5= hidrógeno, el compuesto 17aα-etinil libre de formula general III es modificado adicionalmente por una reacción SONAGASHIRA para formar compuestos con $R_5= C_6H_4R_6$, en el cual las posiciones R_6 para un grupo hidroxilo, grupo amino, grupo tiol, grupo sulfamato, grupo sulfonil o grupo alquil C_{1-6} o grupo aril C_{6-12} sustituidos o libres.

9. Proceso de acuerdo con la reivindicación 8 en el que los compuestos de fórmula III, en el cual R_1 es un radical alquil C_{1-6}, son convertidos por división con éter en tres grupos hidroxilos libres.

10. Proceso de acuerdo con la reivindicación 8 en el que los compuestos de fórmula III, en el cual R_1 es un radical acilo, son convertidos por división con éter en tres grupos hidroxilos libres.

11. Proceso de acuerdo con la reivindicación 8 en el que los compuestos de fórmula III, en el cual R_3 es un átomo de hidrógeno, son convertidos de manera conocida en el arte en éteres y ésteres.

12. Uso de los compuestos de formula general I de acuerdo con la reivindicación 6 para la producción de agentes farmacéuticos para contracepción en mujeres.

13. Uso de los compuestos de formula general I de acuerdo con la reivindicación 6 para la producción de agentes farmacéuticos para contracepción en hombres.

14. Uso de compuestos de formula general I de acuerdo con la reivindicación 6 para la producción de agentes farmacéuticos para el tratamiento de las enfermedades proliferativas del ovario malignas y benignas.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 13 para el tratamiento de cáncer ovárico.

16. Uso de acuerdo con la reivindicación 13 para el tratamiento de tumores celulares granulosos

17. Composiciones farmacéuticas que contiene al menos un compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 6 y 7, así como aquellos vehículos farmacéuticamente compatibles.

18. Composiciones farmacéuticas de acuerdo con la reivindicación 6, la cual además de al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, contiene al menos un compuesto que es seleccionado a partir de antagonistas del grupo de antagonistas de GnRH, antagonista del receptor de progesterona, mesoprogestina, gestágenos o gestágenos selectivos del tejido.