



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 331 322**

51 Int. Cl.:
C07J 53/00 (2006.01)
A61K 31/585 (2006.01)
A61P 5/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05850392 .1**
96 Fecha de presentación : **30.12.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1831240**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.09.2007**

54 Título: **18-Metil-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactonas, así como preparados farmacéuticos que contienen estos compuestos.**

30 Prioridad: **30.12.2004 DE 10 2004 063 864**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.12.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.12.2009

73 Titular/es:
Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72 Inventor/es: **Bohlmann, Rolf;**
Bittler, Dieter;
Kuenzer, Hermann;
Esperling, Peter;
Muhn, Hans-Peter;
Fritzemeier, Karl-Heinrich;
Fuhrmann, Ulrike;
Prelle, Katja y
Borden (Früher Kurz), Steffen

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

ES 2 331 322 T3

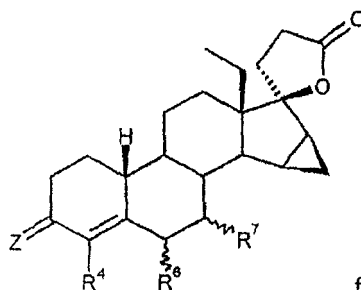
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

ES 2 331 322 T3

DESCRIPCIÓN

18-Metil-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactonas, así como preparados farmacéuticos que contienen estos compuestos.

El presente invento se refiere a 18-metil-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactonas de la fórmula general I



fórmula 1

en la que

Z significa un átomo de oxígeno, dos átomos de hidrógeno, una agrupación =NOR o =NNHSO₂R, siendo R un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 o respectivamente 3 a 4 átomos de carbono,

R⁴ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo o un grupo trifluorometilo,

R⁶ y/o R⁷ pueden estar situados en posición α o β e, independientemente uno de otro, significan un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 o respectivamente 3 a 4 átomos de carbono, o

R⁶ significa un átomo de hidrógeno y R⁷ significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 o respectivamente 3 a 4 átomos de carbono, situado en posición α o β , o

R⁶ y R⁷ en común significan un grupo metileno situado en posición α o β o un enlace adicional.

Z representa de manera preferida un átomo de oxígeno.

En el caso de que Z represente una agrupación =NOR o =NNHSO₂R, R es de manera preferida un átomo de hidrógeno.

Para un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 o respectivamente 3 a 4 átomos de carbono, entra en consideración un grupo metilo, etilo, n-propilo o n-butilo o respectivamente un grupo iso-propilo, iso- o terc.-butilo.

R⁴ es de manera preferida un átomo de hidrógeno.

Como átomo de halógeno R⁴ entra en cuestión un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo; entre éstos se prefiere el cloro.

En el caso de que R⁶ y/o R⁷ sea(n) un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 o respectivamente 3 a 4 átomos de carbono, entra en consideración para éste un grupo metilo, etilo, n-propilo, n-butilo o respectivamente un grupo iso-propilo, iso- o terc.-butilo.

R⁶ y R⁷ representan de manera preferida un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, o en común representan un grupo metileno o un doble enlace.

Los compuestos seguidamente mencionados son especialmente preferidos conforme al invento:

18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-dieno-21,17-carbolactona

18-metil-6 α ,7 α -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona

18-metil-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona

7 α ,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona

7 β ,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona

ES 2 331 322 T3

3-hidroxilamino-18-metil-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona

4-cloro-18-metil-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona

5 7 α -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona,

7 β -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona,

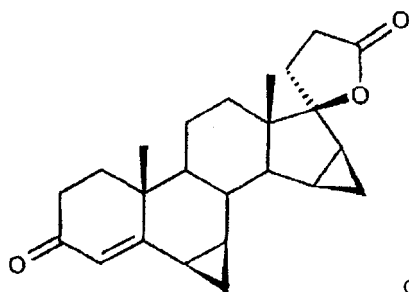
18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-7 α -propil-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17 β -carbolactona

10

18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-7 β -propil-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona.

15 La drospirenona (6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona) es un nuevo gestágeno, que está contenido, por ejemplo, en el agente anticonceptivo oral YASMIN[®] y en el preparado ANGELIQ[®] destinado al tratamiento de trastornos posteriores a la menopausia (ambos de SCHERING AG) (véase el documento de patente alemana DE 30 22 337). A causa de su afinidad comparativamente pequeña con el receptor de gestágenos y de su dosis inhibidora de la ovulación, comparativamente alta, la drospirenona

20



25

drospirenona

30

está contenida en YASMIN[®] en la dosis diaria relativamente alta de 3 mg.

35

La drospirenona se distingue por el hecho de que ella, adicionalmente al efecto gestágeno, dispone de un efecto antagonista de aldosterona (anti-mineral-corticoide) así como de un efecto antiandrógeno. Estas dos propiedades hacen que la drospirenona, en su perfil farmacológico, sea muy similar al gestágeno natural progesterona, el cual, sin embargo, a diferencia de la drospirenona, no está biodisponible por vía oral en un grado suficiente.

40

Por lo tanto, es misión del presente invento poner a disposición unos compuestos que dispongan de una fijación más fuerte al receptor de gestágenos que la drospirenona, y por consiguiente deban de disponer de una potencia gestágena más alta que la de la drospirenona. Esto se debe de manifestar a fin de cuentas en una dosificación diaria menor y debe de conducir a un consumo menor de sustancia del compuesto activo.

45

El problema planteado por esta misión se resuelve mediante la puesta a disposición de las 18-metil-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactonas de la fórmula general I, que aquí se describen. Los compuestos de la fórmula general I (y en particular el Compuesto 3b, véase la parte experimental) han de ser considerados como isómeros de constitución de la drospirenona. Los nuevos compuestos se distinguen, en el ensayo de fijación al receptor de gestágenos mediante utilización de un citosol procedente de un material homogeneizado de útero de coneja y de la 3H-progesterona como sustancia de referencia, por una afinidad más alta para el receptor de gestágenos que la de la drospirenona y por una afinidad comparable con el receptor de mineral-corticoides procedentes de un material homogeneizado de riñón de rata.

50

La fijación al receptor de gestágenos es en este caso sorprendentemente hasta cinco veces más fuerte que la de la drospirenona.

55

Los compuestos conformes al invento se distinguen sorprendentemente por una actividad gestágena fuerte y son muy fuertemente eficaces en el ensayo de conservación del embarazo en una rata después de una aplicación por vía subcutánea.

60

Realización del ensayo de conservación del embarazo en una rata

65

En ratas embarazadas la eliminación de los cuerpos lúteos (corpora lutea) o la castración induce un aborto. Mediante la aportación endógena de progestinas (gestágenos) en combinación con una dosis apropiada de un estrógeno, se consigue la conservación del embarazo. El ensayo de conservación del embarazo en ratas ovariectomizadas (a las que se ha extirpado el ovario) sirve para la determinación de la actividad gestágena periférica de un compuesto.

ES 2 331 322 T3

Las ratas, durante el proestro, son apareadas durante una noche. El apareamiento se controla a la mañana del día siguiente a éste mediante la peritación de un frote vaginal. La presencia de espermatozoides es valorada en este caso como el día 1 de un embarazo incipiente. En el día 8 del embarazo, los animales son ovariectomizados mediante anestesia con éter. El tratamiento con un compuesto de ensayo y con un estrógeno exógeno (estróna, 5 µg/kg/día) es realizado por vía subcutánea una vez por día desde el día 8 hasta el día 15 o el día 21 del embarazo. La primera aplicación en el día 8 se realiza 2 horas antes de la castración. Los animales testigos intactos reciben exclusivamente un vehículo.

10 Valoración

Al final del ensayo (día 15 o día 21) los animales son sacrificados bajo una atmósfera de CO₂ y se recuentan los fetos vivos (fetos con corazón latiente) y los sitios de implantación (resorciones tempranas y fetos muertos inclusive una autólisis y placentas atrofiadas) en ambos cuernos uterinos. En el día 22 se pueden investigar los fetos además en cuanto a malformaciones. En úteros sin fetos ni sitios de implantación, el número de los sitios de nidación se determina mediante una tinción con una solución al 10% de sulfuro de amonio. La tasa de conservación del embarazo es calculada como un cociente del número de los fetos vivos y del número total de sitios de nidación (tanto fetos resorbidos y muertos como también sitios de nidación). Para la sustancia de ensayo 18-metil-6α,7α-15β,16β-dimetilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona (compuesto 3a, véase la parte experimental) se determinó en tal caso una dosis conservadora del embarazo (DE₅₀) de 120 µg/kg/día. Para la drospirenona este valor es de 3,5 mg/kg/día.

Los compuestos conformes al invento de la fórmula general I disponen de una actividad gestágena muy fuerte con una fijación simultáneamente débil al receptor de andrógenos (disociación).

Además, se encontró que los compuestos conformes al invento muestran un efecto natriurético retenedor del potasio (anti-mineral-corticoide) en ratas adrenalectomizadas.

A causa de su actividad gestágena, los nuevos compuestos de la fórmula general I se pueden utilizar a solas o en combinación con un estrógeno en preparados farmacéuticos destinados a la contracepción.

A causa de su favorable perfil de efectos, los compuestos conformes al invento son especialmente bien apropiados para el tratamiento de trastornos premenstruales, tales como dolores de cabeza, desazones depresivas, retención de agua y mastodinia.

La dosificación de los compuestos conformes al invento en preparados para la contracepción deben ser de 0,01 a 5 mg, de manera preferida de 0,01 a 2 mg por día.

La dosis diaria en el caso del tratamiento de trastornos previos a la menstruación (pre-menstruales) está situada en aproximadamente 0,1 a 20 mg.

Los componentes, sustancias activas gestágenas y estrógenas, se aplican, en preparados destinados a la contracepción, preferiblemente en común por vía oral. La dosis diaria es administrada preferiblemente una sola vez.

Como estrógenos entran en cuestión estrógenos sintéticos, preferiblemente el etinil-estradiol, pero también el mestranol.

El estrógeno es administrado en una cantidad diaria que corresponde a la de 0,01 a 0,04 mg del etinil-estradiol.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I se pueden emplear también en preparados farmacéuticos destinados al tratamiento de trastornos pre-, peri- y post-menopáusicos así como en preparados para la terapia por sustitución de hormonas (HRT).

Como estrógenos en tales preparados pasan a utilizarse en primer término ciertos estrógenos naturales, sobre todo el estradiol o sus ésteres, el valerato de estradiol o también ciertos estrógenos conjugados (CEEs = Conjugated Equine Estrogens = estrógenos equinos conjugados), tal como están contenidos en el preparado PREMARIN®.

La formulación de los preparados farmacéuticos sobre la base de los nuevos compuestos se efectúa de una manera de por sí conocida, elaborando la sustancia activa, eventualmente en combinación con un estrógeno, con las sustancias de vehículo, con los agentes diluyentes eventualmente con los agentes correctores del sabor que son usuales en la galénica, etc., y transformándola en la forma de aplicación deseada.

Para la aplicación preferida por vía oral entran en cuestión en particular tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, suspensiones o soluciones.

Para la aplicación por vía parenteral son apropiadas en particular unas soluciones oleosas, tales como por ejemplo soluciones en aceite de sésamo, aceite de ricino y aceite de semillas de algodón. Con el fin de elevar la solubilidad, se pueden añadir agentes solubilizantes, tales como por ejemplo benzoato de bencilo o alcohol bencílico.

ES 2 331 322 T3

También es posible incorporar las sustancias conformes al invento en un sistema transdérmico, y por consiguiente aplicarlas por vía transdérmica.

Los nuevos compuestos de la fórmula general I se preparan conforme al invento tal como se describe seguidamente.
5 La ruta de síntesis para las nuevas 18-metil-6,7-15,16-dimetil-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactonas según el Esquema 1 parte, por ejemplo, del Compuesto 1 (documento DE 3402329).

La introducción de un doble enlace en Δ^6 se efectúa por ejemplo a través de una bromación de la 3,5-dienamina o mediante una bromación modificada de un diénol-éter así como una subsiguiente separación del bromuro de hidrógeno (véase, p.ej. Fried, J.A. Edwards, *Organic Reactions in Steroid Chemistry [Reacciones orgánicas en la química de los esteroides]*, von Nostrand Reinhold Company **1972**, páginas 265-374).

15

Esquema 1

20

25

30

35

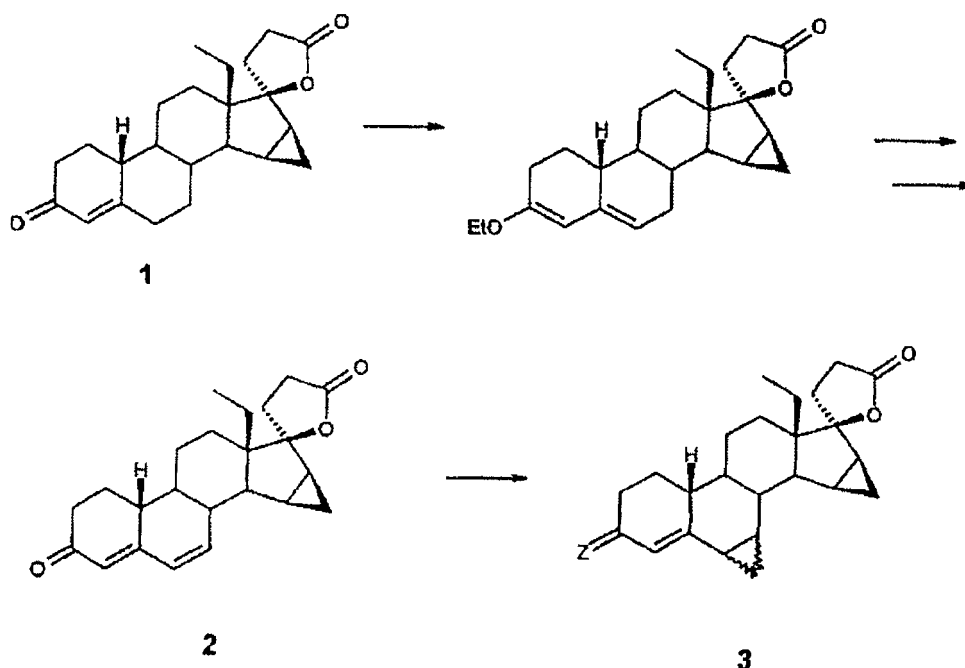
40

45

50

60

65



La bromación de un diénol-éter se puede efectuar p.ej. de una manera análoga a la prescripción de J.A. Zderic, Humberto Carpio, A. Bowers y Carl Djerassi en *Steroids [Esteroides]* 1, 233 (1963). La separación del bromuro de hidrógeno se consigue por medio de un calentamiento del compuesto de 6-bromo con reactivos de carácter básico, tales como p.ej. LiBr o Li₂CO₃, en el seno de disolventes apróticos tales como dimetil-formamida a unas temperaturas de 50-120°C o sino calentando los compuestos de 6-bromo en el seno de un disolvente, tal como colidina o lutidina, para dar el Compuesto 2 (Ejemplo 1).

El Compuesto 2 se transforma luego, mediante una metilación del doble enlace en Δ^6 de acuerdo con procedimientos conocidos, p.ej. con el metiluro de dimetil-sulfoxonio (véanse, p.ej. los documentos de solicitudes de patentes alemanas DE-A 11 83 500, DE-A 29 22 500, el documento de solicitud de patente europea EP-A 0.019.690, y el documento de patente de los EE.UU. US-A 4.291.029; E. J. Corey y M. Chaykovsky, *J.Am.Chem.Soc.* 84, 867 (1962)), en un Compuesto 3, obteniéndose una mezcla de los isómeros α y β (Compuestos 3a/3b) (la relación es dependientes de los substratos utilizados y está situada en aproximadamente 1:1), que puede ser separada en los isómeros individuales p.ej. por cromatografía.

La introducción de un sustituyente R⁴ puede efectuarse por ejemplo, partiendo de un compuesto de la Fórmula 3, tratando por una epoxidación del doble enlace en Δ^4 con peróxido de hidrógeno en condiciones alcalinas y por una conversión química de los epóxidos resultantes en el seno de un disolvente apropiado con ácidos de la fórmula general H-R⁴, pudiendo -R⁴ ser un átomo de halógeno o un pseudohalógeno, o haciendo reaccionar con cantidades catalíticas de un ácido inorgánico, y eventualmente haciendo reaccionar los compuestos de 4-bromo de la fórmula general I, que se han obtenido (siendo R⁴ = bromo) con el éster metílico de ácido 2,2-fluoro-2-(fluoro-sulfonil)acético en el seno de dimetil-formamida en presencia de yoduro de cobre(I).

ES 2 331 322 T3

La introducción de un grupo 6-metileno se puede efectuar por ejemplo partiendo de un derivado de 3-amino-3,5-dieno por una reacción con formalina en el seno de una solución alcohólica mediando formación de un grupo 6 α -hidroximetilo y por una subsiguiente separación de agua en condiciones ácidas, p.ej. con ácido clorhídrico en una mezcla de dioxano y agua. La separación de agua se puede efectuar, sin embargo, también intercambiando primeramente el grupo hidroxilo por un mejor grupo lábil y luego eliminando a éste. Como grupos lábiles son apropiados p.ej. el mesilato, tosilato o benzoato (véanse los documentos DE-A 34 02 3291, EP-A 0.150.157, US-A 4.584.288; K. Nickisch y colaboradores *J. Med. Chem.* 34, 2464 (1991)).

Otra posibilidad adicional para la preparación de los compuestos de 6-metileno consiste en la reacción directa de las 3-cetonas insaturadas en 4(5) con acetales del formaldehído, en presencia de acetato de sodio, con p.ej. oxiclورو de fósforo o pentacloruro de fósforo en el seno de apropiados disolventes, tales 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 la preparación de compuestos de la fórmula general 1, en los cuales R⁶ es igual a metilo y R⁶ y R⁷ forman en común un enlace adicional.

Para esto se puede utilizar p.ej. un procedimiento que ha sido descrito por D. Burn y colaboradores, en *Tetrahedron* 21, 1619 (1965), en el cual se consigue una isomerización del doble enlace por medio de un calentamiento de los compuestos de 6-metileno en el seno de etanol con un catalizador de 5% de paladio sobre carbón, que había sido tratado previamente o bien con hidrógeno o por calentamiento con una pequeña cantidad de ciclohexeno. La isomerización puede efectuarse también con un catalizador no tratado previamente, cuando a la mezcla de reacción se le añade una pequeña cantidad de ciclohexeno. La aparición de pequeñas proporciones de productos hidrogenados puede ser impedida por medio de una adición de un exceso de acetato de sodio.

La preparación de derivados de 6-metil-4,6-dien-3-ona se puede efectuar, sin embargo, también directamente (véase K. Annen, H. Hofmeister, H. Laurent y R. Wiechert, *Lieb. Ann.* 712 (1983)).

Los compuestos, en los cuales R⁶ representa una función α -metilo, se pueden preparar a partir de los compuestos de 6-metileno mediante una hidrogenación en condiciones apropiadas. Los mejores resultados (hidrogenación selectiva de la función exo-metileno) se consiguen mediante una hidrogenación con transferencia (E.A. Brande, R.P. Linstead y P.W.D. Mitchell, *J. Chem. Soc.* 3578 (1954)). Si los derivados de 6-metileno se calientan en el seno de un disolvente apropiado, tal como p.ej. etanol, en presencia de un donante de hidruro, tal como p.ej. ciclohexeno, entonces se llega en unos muy buenos rendimientos a derivados de 6 α -metilo. Unas pequeñas proporciones de un compuesto de 6 β -metilo se pueden isomerizar en condiciones ácidas (véase p.ej. B. D. Burn, D. N. Kirk y V. Petrow, *Tetrahedron* 1619 (1965)).

También es posible la preparación deliberada de compuestos de 6 β -alquilo. Para esto, las 3-cetonas insaturadas en 4(5) se hacen reaccionar p.ej. con etilenglicol, o con ortoformiato de trimetilo en diclorometano en presencia de cantidades catalíticas de un ácido (p.ej. ácido p-tolueno-sulfónico) para dar los correspondientes 3-cetales. Durante esta cetalización en se isomeriza el doble enlace existente en la posición 5(6). Una epoxidación selectiva de este doble enlace en 5(6) se consigue p.ej. mediante utilización de perácidos orgánicos, p.ej. ácido m-cloro-perbenzoico, en el seno de disolventes apropiados tales como diclorometano. Alternativamente a esto, la epoxidación puede efectuarse también con peróxido de hidrógeno en presencia de p.ej. hexacloro-acetona o 3-nitro-trifluoro-acetofenona. Los 5,6 α -epóxidos formados se pueden luego abrir axialmente mediando utilización de correspondientes halogenuros de alquil-magnesio o compuestos de alquil-litio. Se llega de esta manera a compuestos de 5 α -hidroxi-6 β -alquilo. La separación del grupo protector 3-ceto se puede efectuar, mediando conservación de la función 5 α -hidroxi, por tratamiento en condiciones ácidas suaves (ácido acético o ácido clorhídrico 4 N a 0°C). La eliminación en condiciones básicas de la función 5 α -hidroxi, p.ej. con una solución acuosa diluida de hidróxido de sodio, proporciona los compuestos de 3-ceto-4-eno con un grupo 6-alquilo situado en posición β . Alternativamente a esto, el desdoblamiento de un cetal proporciona en condiciones más drásticas (con ácido clorhídrico acuoso u otro ácido fuerte) los correspondientes compuestos de 6 α -alquilo.

Los compuestos obtenidos de la fórmula general I, en los cuales Z representa un átomo de oxígeno, pueden ser transformados, en caso deseado, por reacción con el hidrocloreuro de hidroxilamina en presencia de una amina terciaria a unas temperaturas comprendidas entre -20 y +40°C, en sus correspondientes oximas (fórmula general I con Z en el significado de =NOH, pudiendo el grupo hidroxilo estar situado en posición sin o anti). Unas apropiadas bases terciarias son, por ejemplo, trimetil-amina, trietil-amina, piridina, N,N-dimetil-amino-piridina, 1,5-diaza-biciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) y 1,5-diaza-biciclo[5.4.0]undec-5-eno (DBU), siendo preferida la piridina. Esto se realiza de una manera análoga a como se describe en el documento de solicitud de patente internacional WO 98/24801 para la preparación de correspondientes derivados con 3-oxiimino de la drospirenona.

La eliminación del grupo 3-oxo para la preparación de un producto final de la fórmula general I con Z en el significado de dos átomos de hidrógeno, puede efectuarse por ejemplo de acuerdo con la prescripción indicada en el documento DE-A 28 05 490, por desdoblamiento en condiciones reductoras de un tioacetal del compuesto 3-ceto.

Los siguientes Ejemplos sirven para la explicación más detallada del invento.

ES 2 331 322 T3

Ejemplo 1

18-Metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-dieno-21,17-carbolactona

5 A una solución de 11,0 g de 18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4-eno-21,17-carbolactona (documento DE 3402329) en 110 ml de dioxano se le añadieron 11 ml del éster trietílico de ácido o-fórmico así como 11 ml de una mezcla de dioxano y ácido sulfúrico (12+0,42). Se obtuvieron 14,4 g de la 3-etoxi-18-metil-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17-pregna-3,5-dieno-21,17-carbolactona como un producto bruto. Ésta se disolvió en 380 ml de acetona, se reunió con 2,3 ml de piridina, 10,3 g de acetato de sodio, 28 ml de agua así como 7,6 g de N-bromo-succinimida, y se agitó durante 0,5 horas a la temperatura de un baño de hielo. A continuación, se introdujo con agitación en una mezcla de hielo y agua, el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, el precipitado se recogió en diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío. Se obtuvieron 17 g de 6-bromo-18-metil-3-oxo-15 β ,16 β -metilen-19-nor-17-pregna-4-eno-21,17-carbolactona como un producto bruto. Éste se disolvió en 170 ml de dimetil-formamida, se agitó durante una hora a 100°C con 6,65 g de bromuro de litio así como 15 7,87 g de carbonato de litio. A continuación se introdujo con agitación en una mezcla de hielo y agua, el precipitado se separó por filtración, se lavó con agua, el precipitado se recogió en diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró por evaporación en vacío. Después de una cromatografía en presencia de gel de sílice con una mezcla de hexano y acetona, se obtienen 6,5 g de la 18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-dieno-21,17-carbolactona (Compuesto 2 en el Esquema 1) con el punto de fusión de 187°C.

Ejemplo 2

18-Metil-6 α ,7 α -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4-eno-21,17-carbolactona

25 Una solución de 5,8 g de 18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-dieno-21,17-carbolactona en 200 ml de dimetil-sulfóxido se reunió con 9,06 g de yoduro de trimetil-sulfoxonio y con 1,613 g de hidruro de sodio (suspensión al 55% en un aceite), y se agitó a la temperatura ambiente bajo argón durante 20 horas. A continuación, se introdujo con agitación en una mezcla de hielo y agua, se ajustó a un carácter débilmente ácido, el precipitado se separó por filtración, el precipitado se recogió en diclorometano, se lavó con agua, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró por evaporación en vacío, y se cromatografió en presencia de gel de sílice con una mezcla de hexano y acetona. Después de una recristalización de la fracción III a partir de una mezcla de 2-propanol y acetona, se obtuvieron 30 0,8 g de la 18-metil-6 α ,7 α -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4-eno-21,17-carbolactona (Compuesto 3a) en forma de cristales con el punto de fusión de 262°C [α]_D = +89,7° (en metanol, c = 10,15 mg/ml).

Ejemplo 3

18-Metil-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4-eno-21,17-carbolactona

40 De acuerdo con el método del Ejemplo 2, después de la cromatografía se obtuvieron como fracción IV 0,9 g de la 18-metil-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4-eno-21,17-carbolactona (compuesto 3b) como un material sólido con el punto de fusión de 189-190°C [α]_D = -121,4° (en cloroformo, c = 10,7 mg/ml) y [α]_D = +137,9° (en metanol, c = 10,63 mg/ml).

Ejemplo 4

7 α ,18-Dimetil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4-eno-21,17-carbolactona

50 A una solución de 0,4 g de 18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-eno-21,17-carbolactona en 7 ml de tetrahidrofurano se le añadieron a la temperatura ambiente 12 mg de cloruro de cobre-I, y se agitó durante 10 minutos, antes de que se enfriase a -15°C, se mezclase con 75 mg de cloruro de aluminio, se agitase durante 30 minutos a esta temperatura, se reuniese gota a gota con 0,8 ml de una solución de bromuro de metil-magnesio (3 M en dietil-éter), y se agitase durante una hora a -10°C. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se reunió con ácido clorhídrico 4 N a -10°C y se agitó durante 1,5 horas a la temperatura ambiente, se vertió sobre agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró por evaporación en vacío y se cromatografió en presencia de gel de sílice con una mezcla de hexano y acetato de etilo. Después de una recristalización de la fracción I se obtuvieron 55 182 mg del compuesto 7 α ,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4-eno-21,17-carbolactona en forma de cristales con el punto de fusión de 250°C. [α]_D = 53,1 +/- 0,3° (en cloroformo, c = 10,3 mg/ml).

Ejemplo 5

7 β ,18-Dimetil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4-eno-21,17-carbolactona

65 De acuerdo con el método del Ejemplo 4, después de la cromatografía se obtuvieron como fracción II 36 mg de la 7 β ,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4-eno-21,17-carbolactona como un material sólido con el punto de fusión de 226°C. [α]_D = 9,0 +/- 0,5° (en cloroformo, c = 10,2 mg/ml).

ES 2 331 322 T3

Ejemplo 6

7 α -Etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona

5 A una solución de 0,5 g de 18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4,6-eno-21,17-carbolactona en 10 ml de tetrahidrofurano se le añadieron a la temperatura ambiente 15 mg de cloruro de cobre-I y se agitó durante 10 minutos antes de que se enfriase a -15°C, se reuniere con 93 mg de cloruro de aluminio, se agitase durante 30 minutos a esta temperatura, se reuniere gota a gota con 1,0 ml de una solución de bromuro de etil-magnesio (3 M en dietil-
10 éter), y se agitase durante 1 hora a -10°C. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se reunió con 3 ml de ácido clorhídrico 2 N a -10°C, se agitó durante 0,5 horas a la temperatura ambiente, se vertió sobre agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró por evaporación en vacío, y se cromatografió en presencia de gel de sílice con una mezcla de hexano y acetato de etilo. Después de una recrystalización de la fracción I se obtuvieron 180 mg de la 7 α -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona en forma de cristales con el punto de fusión de 205-208°C. $[\alpha]_D = 34,4 \pm 0,3^\circ$ (en cloroformo, c = 10,3 mg/ml).

15

Ejemplo 7

7 β -Etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona

20

De acuerdo con el método del Ejemplo 6, después de la cromatografía se obtuvieron como fracción II 110 mg de la 7 β -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona en forma de un material sólido con el punto de fusión de 169-171°C. $[\alpha]_D = +30,8 \pm 0,5^\circ$ (en cloroformo, c = 10,1 mg/ml).

25

Ejemplo 8

18-Metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-7 α -propil-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona

30 A una solución de 0,5 g de 18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-dieno-21,17-carbolactona en 10 ml de tetrahidrofurano se le añadieron a la temperatura ambiente 15 mg de cloruro de cobre-I y se agitó durante 10 minutos antes de que se enfriase a -15°C, se reuniere con 93 mg de cloruro de aluminio, se agitase durante 30 minutos a esta temperatura, se reuniere gota a gota con 1,5 ml de una solución de bromuro de propil-magnesio (2 M en tetrahidrofurano) y se agitase durante una hora a -10°C. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se reunió con
35 3 ml de ácido clorhídrico 2 N a -10°C, se agitó durante 0,5 horas a la temperatura ambiente, se vertió sobre agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de sodio, se concentró por evaporación en vacío, y se cromatografió en presencia de gel de sílice con una mezcla de hexano y acetato de etilo. Después de una recrystalización de la fracción I se obtuvieron 177 mg de la 18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-7 α -propil-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona en forma de cristales con el punto de fusión de 167,5°C. $[\alpha]_D = +31,2 \pm 0,3^\circ$ (en cloroformo, c = 10,1 mg/ml).

40

Ejemplo 9

45 *18-Metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-7 β -propil-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona*

De acuerdo con el método del Ejemplo 8, después de la cromatografía, se obtuvieron como fracción II 105 mg de la 18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-7 β -propil-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona como un material sólido con el punto de fusión de 90,9°C. $[\alpha]_D = +27,4 \pm 0,4^\circ$ (en cloroformo, c = 10,3 mg/ml).

50

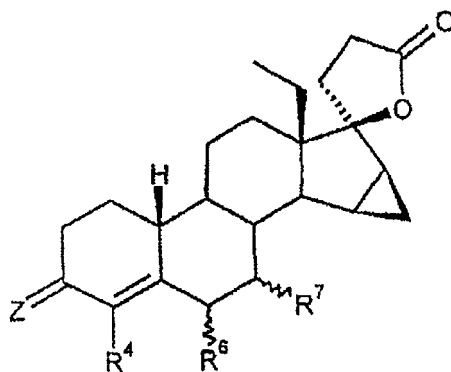
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. 18-metil-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactonas de la fórmula general I



fórmula 1

en la que

Z significa un átomo de oxígeno, dos átomos de hidrógeno, una agrupación =NOR o =NNHSO₂R, siendo R un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 o respectivamente 3 a 4 átomos de carbono,

R⁴ significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo metilo o un grupo trifluorometilo,

R⁶ y/o R⁷ pueden estar situados en posición α o β e, independientemente uno de otro, significan un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 o respectivamente 3 a 4 átomos de carbono, o

R⁶ significa un átomo de hidrógeno y R⁷ significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada con 1 a 4 o respectivamente 3 a 4 átomos de carbono, situado en posición α o β , o

R⁶ y R⁷ en común significan un grupo metileno situado en posición α o β o un enlace adicional.

2. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que Z representa un átomo de oxígeno.

3. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que Z representa una agrupación =NOR o =NNHSO₂R, y R representa en ella un átomo de hidrógeno.

4. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R⁴ es un átomo de hidrógeno.

5. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R⁴ es un átomo de cloro.

6. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R⁶ representa un átomo de hidrógeno y R⁷ representa un grupo metilo.

7. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R⁶ representa un átomo de hidrógeno y R⁷ representa un grupo propilo.

8. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R⁶ y R⁷ representan en común un grupo metileno.

9. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R⁶ y R⁷ representan en común un doble enlace.

10. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, a saber:

18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregna-4,6-dieno-21,17-carbolactona

18-metil-6 α ,7 α -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona

ES 2 331 322 T3

18-metil-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona

7 α ,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona

5 7 β ,18-dimetil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona

3-hidroxilamino-18-metil-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona

10 4-cloro-18-metil-6 β ,7 β -15 β ,16 β -dimetilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona

7 α -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona,

7 β -etil-18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona,

15 18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-7 α -propil-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona

18-metil-15 β ,16 β -metilen-3-oxo-7 β -propil-19-nor-17-pregn-4-eno-21,17-carbolactona.

20 11. Preparados farmacéuticos que contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 así como un vehículo farmacéuticamente inocuo.

12. Preparados farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 11, que además contienen por lo menos un estrógeno.

25 13. Preparados farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 12, que contienen etinil-estradiol.

14. Preparados farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 12, que contienen un estrógeno natural.

30 15. Preparados farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 14, que contienen estradiol.

16. Preparados farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 14, que contienen valerato de estradiol.

35 17. Preparados farmacéuticos de acuerdo con la reivindicación 14, que contienen por lo menos un estrógeno conjugado.

40

45

50

55

60

65