



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 273 061**

(51) Int. Cl.:

C07J 41/00 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61P 5/24 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **03784154 .1**

(86) Fecha de presentación : **01.08.2003**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1525215**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **27.04.2005**

(54) Título: **Agentes moduladores de receptores de progesterona con actividad antigonadotropa elevada para el control de fertilidad femenina y para la terapia por reemplazo hormonal.**

(30) Prioridad: **02.08.2002 DE 102 36 405**
02.08.2002 US 400065 P

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2007

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

(72) Inventor/es: **Hillisch, Alexander;**
Elger, Walter;
Schubert, Gerd;
Schneider, Birgitt y
Reddersen, Gudrun

(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).

DESCRIPCIÓN

Agentes moduladores de receptores de progesterona con actividad antagonizadora elevada para el control de fertilidad femenina y para la terapia por reemplazo hormonal.

El invento se refiere a agentes moduladores selectivos de receptores de progesterona (SPRM, de Selektive Progesteronrezeptormodulatoren), que se pueden emplear para el tratamiento de trastornos ginecológicos, especialmente para la contracepción femenina hormonal y respectivamente en la terapia por reemplazo hormonal.

La progesterona es segregada durante el ciclo y en el embarazo en grandes cantidades desde el ovario y respectivamente desde la placenta. En cooperación con estrógenos, la progesterona produce modificaciones cíclicas de la mucosa uterina en el ciclo de menstruación. En el embarazo, la progesterona controla la posición de reposo del miometrio y mantiene la función del tejido decidual.

Bajo la influencia de un nivel elevado de progesterona después de la ovulación, la mucosa uterina es transformada a un estado que permite el anidamiento de un embrión (blastocistos).

La progesterona participa de una manera sutil en la regulación de procesos de ovulación. Es conocido que la progesterona, en unión con estrógenos, posee propiedades antioviatorias. Éstas resultan de una inhibición de la secreción hipofisaria de gonadotropinas, que es la condición previa para la maduración de un folículo y para su ovulación. Por otra parte, se puede reconocer que la secreción comparativamente pequeña de progesterona del folículo que madura desempeña un cometido activo para la preparación previa y el desencadenamiento de la ovulación. En este contexto, los mecanismos hipofisarios (la denominada retroacción positiva limitada en el tiempo de la progesterona sobre la secreción de gonadotropinas) desempeñan un cometido considerable (D. Loutradie, Human Reproduction 6, 1991, 1238-1240).

Además, es conocido que la progesterona ejerce una influencia decisiva sobre el endometrio. Mediante la represión de la mitosis, mediada por estrógenos, en el tejido uterino, se inhibe la proliferación endométrica (K. Chwalisz, R.M. Brenner, U. Fuhrmann, H. Hess-Stumpp, W. Elger, Steroids 65, 2000, 741-751).

La contracepción hormonal se puede considerar como una combinación de una estrategia antioviatoria vinculada con el reemplazo de las hormonas endógenas que faltan. La contracepción hormonal convencional consiste en imitar, mediante una combinación de gestágenos y estrógenos, el ciclo natural de la mujer, al inducirse en un ritmo de 28 días una hemorragia por supresión. Dejando aparte su efectividad, este método se distingue por otras ventajas adicionales, que han de verse en una reducción del riesgo cancerígeno, especialmente del cáncer de ovario y respectivamente del endometrio, y respectivamente en su influencia positiva sobre el sistema cardiovascular.

Una desventaja de la contracepción hormonal convencional está vinculada con la administración de dosis relativamente altas de estrógenos (entre otros, etinil-estradiol, EE), que son esenciales para un comportamiento regular de hemorragias. Los estrógenos, en particular el etinilestradiol, influyen manifiestamente sobre determinadas funciones hepáticas, tales como p.ej. la síntesis de las proteínas de transporte CBG, SHBG, TBG, angiotensinógeno, además sobre diferentes funciones que desempeñan un cierto cometido en la fisiología de la coagulación sanguínea, así como las lipoproteínas (HDL, LDL).

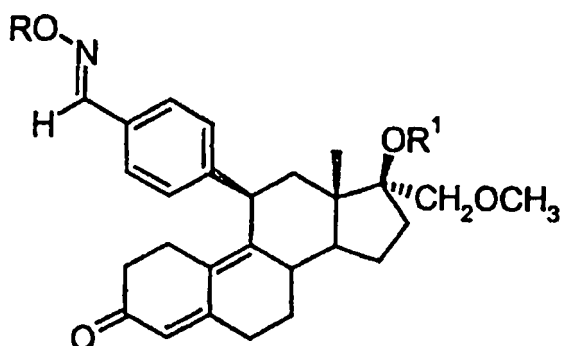
El fuerte efecto estrógeno del EE en el hígado, pero también de los estrógenos naturales durante el embarazo, encuentra su expresión, entre otras cosas, en un riesgo tromboembólico aumentado. También sin conocer en particular los fundamentos patofisiológicos de complicaciones tromboembólicas, se puede partir del hecho de que a los efectos estrógenos hepáticos les corresponde en este contexto un cometido decisivo.

Los agentes moduladores selectivos de receptores de progesterona, que también se denominan mesoprogestinas, son una nueva clase de ligandos de receptores de progesterona (PR de Progesteronrezeptor) que en el receptor de progesterona muestran *in vivo* un efecto tanto agonista como también antagonista.

Esto conduce a una neutralización de la actividad antioviatoria presente tanto en el caso de los agonistas puros de PR como también en el caso de antagonistas puros de PR [Slayden, OD, Chwalisz K y Brenner RM Reversible suppression of menstruation with progesterone antagonists in rhesus macaques. [Supresión reversible de la menstruación con antagonistas de progesterona en macacos rhesus]. Hum Reprod 16:1562-1574, 2001, Elger W, Bartley J, Schneider B, Kaufmann G, Schubert G, Chwalisz K. Endocrine pharmacological characterization of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators with respect to PR-agonistic and antagonistic activity [Caracterización farmacológica endocrina de antagonistas de progesterona y agentes moduladores de receptores de progesterona con respecto a una actividad agonista y antagonista de PR]. Steroids 65, 713-723 (2000)]. Unos efectos inhibidores ausentes o inseguros sobre la ovulación plantean preguntas acerca de la actividad antifétil de las correspondientes mesoprogestinas.

Una característica adicional de las mesoprogestinas es el potencial, reducido y respectivamente ausente en comparación con el compuesto RU 38 468 que actúa casi exclusivamente como antigestágeno, que presentan los compuestos para provocar un aborto.

Los compuestos químicos de la estructura seguidamente mostrada, en la que R puede ser un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo y R¹ puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo o arilo y respectivamente una función acilo eventualmente sustituida, son conocidos como mesoprogestinas:

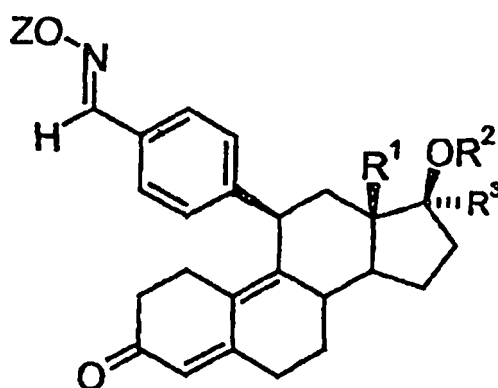


El documento de solicitud de patente internacional WO 01/44267 describe nuevos derivados de 11 β -fenil-estra-4,9-dieno con grupos fluoroalquilo en la cadena lateral aromática y su preparación. Los compuestos, y respectivamente los preparados farmacéuticos que contienen estos compuestos, son eficaces antihormonalmente y por lo tanto son apropiados para el tratamiento de enfermedades que pueden ser influenciadas desfavorablemente por el cortisol y respectivamente por corticoides, para la reducción del cortisol segregado, para la estimulación de la lactación, para el tratamiento de la dismenorrea y de miomas, para el tratamiento de la enfermedad de Cushing y para la maduración de la cervix, para el mejoramiento de las prestaciones cognitivas, para el tratamiento de la endometriosis o para la terapia de reemplazo hormonal (HRT, de Hormon Replacement Therapie).

El documento WO 99/45023 se refiere a ésteres tiólicos del ácido 11 β -benzaldoxima-estra-4,9-dieno-carbónico, sustituidos en S. Los compuestos poseen propiedades antigestágenas simultáneamente con un efecto antiglucocorticoide reducido manifestamente en comparación con el RU 468.

En el documento de patente europea EP 909764 se describen derivados de 11 β -benzaldoxima-9 α ,10 α -epoxi-estra-4-eno con una alta afinidad de fijación con respecto al receptor de progesterona junto con una pequeña afinidad para receptores de glucocorticoides.

Los documentos de patente alemana DE 4332283 y de patente de los EE.UU. US 5693628 se refieren a derivados de 11-benzaldoxima-estra-4,9-dieno de la fórmula general



en la que

R¹ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo,

R² es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo, arilo, aralquilo, alquilarilo, un grupo CONHR⁴, CO₂R⁴ en el que R⁴ puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, arilo, aralquilo o alquilarilo con hasta 10 átomos de carbono,

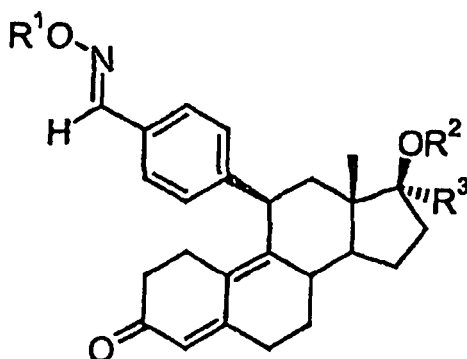
R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo, pudiendo consistir el grupo alquilo en 1-6 átomos de carbono y respectivamente R³ puede significar un radical (CH₂)_nCH₂X con n = 0, 1 ó 2 y X puede significar fluoro, cloro, bromo o yodo, y respectivamente ciano, azido o tiociano o un radical OR⁵ o bien SR⁵.

Z puede significar tanto hidrógeno como también otros diferentes sustituyentes.

Los compuestos 1-(E)-oxima de 4-[17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído y 1-(E)-oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -metil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]-benzaldehído no se mencionan explícitamente.

Los compuestos divulgados se distinguen por un fuerte efecto antigestágeno junto con una actividad glucocorticoide reducida.

En la solicitud de patente alemana DE 1021034 todavía no publicada con anterioridad, se describen esteroides de 17 α -fluoroalquil-11 β -benzaldoxima de la fórmula general,



en la que

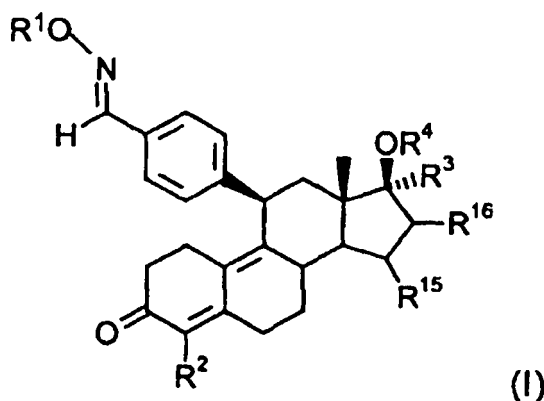
R¹ representa hidrógeno, alquilo de C₁ a C₆, COR⁴, COOR⁴, COSR⁴ o CONHR⁵, en la que R⁴ es alquilo de C₁ a C₆ o arilo sin sustituir o sustituido, y en la que R⁵ es hidrógeno, alquilo de C₁ a C₆ o arilo sin sustituir o sustituido,

R² representa hidrógeno, alquilo de C₁ a C₆ o acilo de C₁ a C₆ y R³ representa un grupo C_nF_{2n+1}, en el que n es = 1, 2 ó 3, o un grupo CH₂(CH₂)_mC_nF_{2n+1} en el que m es = 0 ó 1 y n es = 1, 2 ó 3,

como compuestos eficaces como antigestágenos con un efecto antiglucocorticoide manifiestamente reducido en comparación con el RU 38486.

Es misión del presente invento poner a disposición compuestos para la contracepción femenina, que reúnan en sí mismos las conocidas ventajas de la contracepción convencional y otras ventajas adicionales. El método contraceptivo realizable con los compuestos conformes al invento debe contentarse sin embargo, de manera preferida, sin la adición de estrógenos exógenos. En agentes contraceptivos convencionales, las dosis empleadas de EE son esenciales para la consecución de una represión segura de la función ovárica y para la conservación de un modelo de hemorragias menstruales. Los compuestos conformes al invento deben distinguirse por la supresión o por la reducción de la dosis del componente estrógeno mediante un menor potencial tromboembólico de efectos colaterales. Por medio de los compuestos se debe poder inducir una amenorrea. Al mismo tiempo, se debe evitar una estimulación de la glándula mamaria. Los compuestos especialmente ventajosos deben estar en situación de reprimir efectos tanto estrógenos como también gestágenos en el endometrio. Los compuestos conformes al invento deben inhibir la ovulación y conservar la sustancia ósea en ausencia de estrógenos, ya sea en una mujer posmenopáusica o después de la represión de la secreción premenopáusica de estrógenos.

El problema planteado por esta misión se resuelve, de acuerdo con el presente invento, mediante la utilización de compuestos de la fórmula general I



ES 2 273 061 T3

en la que los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 así como R^{15} y R^{16} poseen los siguientes significados:

R^1 es un átomo de hidrógeno, un radical alcanófilo con 1 a 10 átomos de carbono o un radical benzoílo eventualmente sustituido con 6-10 átomos de carbono o un radical CONHR^5 , siendo

R^5 un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o acilo en cada caso con 1-10 átomos de carbono o un radical alquilarilo o aralquilo en cada caso con 6-10 átomos de carbono,

R^2 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo CF_3 ,

R^3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo CH_2X , en el que

X representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un radical alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono, un radical $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{Y}$ con $n = 0$ ó 1 e Y representa un átomo de halógeno, realizándose que, cuando

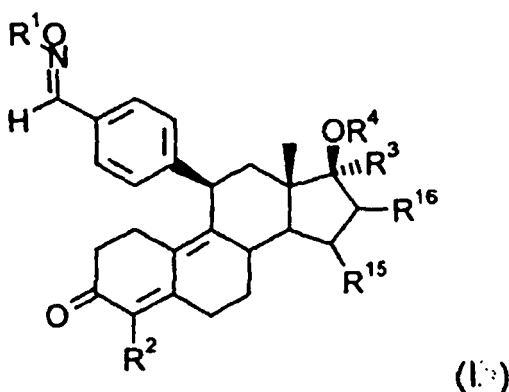
R^2 es un átomo de hidrógeno, R^3 puede significar adicionalmente un grupo $\text{C}_n\text{F}_m\text{H}_o$, siendo $n = 1, 2, 3, 4$ ó 5 , $m > 1$ y $m + o = 2n + 1$.

R^4 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcanófilo en cada caso a base de 1-10 átomos de carbono o un radical benzoílo con 6-10 átomos de carbono o un radical $-\text{CONHR}^5$, poseyendo R^5 el significado arriba indicado,

R^{15} y R^{16} representan átomos de hidrógeno o en común un doble enlace,

así como sus sales farmacéuticamente aceptables,

para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de hemorragias disfuncionales, al tratamiento de la dismenorrea, a la inducción de una amenorrea, al tratamiento de trastornos hormonales en el caso de mujeres posmenopáusicas para el control de la fertilidad femenina y la puesta a disposición de nuevos derivados de 11β -benzaldoxima-estra-4,9-dieno de la fórmula general I



en la que los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 así como R^{15} y R^{16} poseen los siguientes significados:

R^1 es un átomo de hidrógeno, un radical alcanófilo con 1 a 10 átomos de carbono o un radical benzoílo eventualmente sustituido con 6-10 átomos de carbono o un radical CONHR^5 , siendo

R^5 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o acilo en cada caso con 1-10 átomos de carbono o un radical alquilarilo o aralquilo en cada caso con 6-10 átomos de carbono,

R^2 significa un átomo de halógeno o un grupo CF_3 ,

R^3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo CH_2X , en el que X representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un radical alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono, un radical $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{Y}$ con $n = 0$ ó 1 e Y representa un átomo de halógeno, realizándose que, cuando

R^2 es un átomo de halógeno, R^3 puede significar adicionalmente un grupo $\text{C}_n\text{F}_m\text{H}_o$, siendo $n = 1, 2, 3, 4$ ó 5 , $m > 1$ y $m + o = 2n + 1$.

R^4 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcanófilo en cada caso a base de 1-10 átomos de carbono o un radical benzoílo con 6-10 átomos de carbono o un radical $-\text{CONHR}^5$, poseyendo R^5 el significado arriba indicado,

ES 2 273 061 T3

R¹⁵ y R¹⁶ representan átomos de hidrógeno o en común un doble enlace,
así como de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 Además, el presente invento abarca las nuevas sustancias como sustancias activas farmacéuticas, su preparación, su aplicación terapéutica y las formas de administración farmacéuticas, que contienen las nuevas sustancias.

Los compuestos de la fórmula general (I) conformes al invento o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden emplear para la preparación de un medicamento destinado a la utilización en el control de la fertilidad femenina así
10 como para el tratamiento de la endometriosis así como de la miomatosis uterina.

Para la HRT, los compuestos se pueden emplear a solas o en unión con un estrógeno natural (p.ej. estradieno, sus ésteres, estrona, sulfato de estrona, estriol y profármacos de estos estrógenos).

15 R² es preferiblemente un átomo de cloro o bromo.

Para los sustituyentes X e Y, un átomo de halógeno puede significar flúor, cloro o bromo.

Cuando no se define con mayor detalle, en el sentido del presente invento, en el caso de un radical arilo, que
20 eventualmente puede estar sustituido, se trata de un radical fenilo, 1- ó 2-naftilo, siendo preferido el radical fenilo. Cuando no se menciona expresamente, un arilo incluye siempre también un radical heteroarilo. Ejemplos de un radical heteroarilo son el radical 2-, 3- ó 4-piridinilo, el radical 2- ó 3-furilo, el radical 2- ó 3-tienilo, el radical 2- ó 3-pirrolilo, el radical 2-, 4- ó 5-imidazolilo, el radical pirazinilo, el radical 2-, 4- ó 5-pirimidinilo o el radical 3- ó 4-piridazinilo.

25 Dentro de los radicales alquilo han de entenderse radicales alquilo de cadena lineal o ramificada, saturados o insaturados. Como representantes de grupos alquilo de cadena lineal o ramificada con 1-5 y respectivamente con 1-10 átomos de carbono, hay que mencionar por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo, decilo; se prefieren metilo, etilo, propilo e isopropilo.

30 Se prefieren los compuestos, en los que R¹ significa un átomo de hidrógeno, R² representa un átomo de hidrógeno, cloro o bromo y R³ puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo CH₂X, representando X un átomo de flúor, cloro o bromo o un grupo hidroxilo. Los sustituyentes R⁴, R¹⁵ y R¹⁶ tienen los significados indicados en la fórmula general I.

35 Se prefieren los compuestos, en los que R⁴ es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono.

Se prefieren especialmente los compuestos mencionados a continuación y respectivamente sus utilizaciones conformes al invento:

- 40 1-(E)-oxima de 4-[4'-bromo-17β-hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído,
1-(E)-oxima de 4-[4'-bromo-17β-hidroxi-17α-metil-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído,
45 1-(E)-oxima de 4-[4'-bromo-17β-hidroxi-17α-trifluorometil-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]-benzaldehído,
1-(E)-oxima de 4-[17α-bromometil-17β-hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído,
1-(E)-oxima de 4-[17β-hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído,
50 1-(E)-oxima de 4-[17β-acetoxi-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído,
1-(E)-oxima de 4-[17β-acetoxi-4'-bromo-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído,
55 1-(E)-O-acetil-oxima de 4-[17β-acetoxi-4'-bromo-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído,
1-(E)-oxima de 4-[17β-benzoiloxi-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído,
1-(E)-oxima de 4-[17β-(N-etilamino)carboniloxi-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído,
60 1-(E)-[N-(etilamino)-carbonil]oxima de 4-[17β-hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]-benzaldehído,
1-(E)-[N-(etilamino)-carbonil]oxima de 4-[17β-metoxi-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído,
65 1-(E)-oxima de 4-[17β-metoxi-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído,
1-(E)-oxima de 4-[4'-bromo-17β-metoxi-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído,

ES 2 273 061 T3

1-(E)-oxima de 4-[17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9,15-trien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[17 β -metoxi-3-oxoestra-4,9,15-trien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -metil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[4'-cloro-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]-benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[4'-cloro-17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[17 α -fluorometil-17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[4'-bromo-17 α -fluorometil-17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[4'-bromo-17 α -clorometil-17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[4'-bromo-17 α -bromometil-17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[4'-cloro-17 β -metoxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[4'-cloro-17 α -clorometil-17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[17 β -etoxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[17 β -isopropiloxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[17 β -benciloxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[17 β -metoxi-4'-trifluorometil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[4'-cloro-17 β -hidroxi-17 α -metil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-[O-(etilamino)carbonil]oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -metil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-[O-(etilamino)carbonil]oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -hidroximetil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído.

Para la formación de sales farmacéuticamente compatibles de los compuestos conformes al invento de la fórmula general I entran en consideración como ácidos inorgánicos, entre otros, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y como ácidos orgánicos, entre otros, ácido acético, ácido propiónico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido benzoico, ácido ascórbico, ácido oxálico, ácido salicílico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido cinámico y ácido metano-sulfónico.

Los compuestos se distinguen por una suave actividad andrógena y simultáneamente por una actividad antigona-dotropa mejorada. Para los compuestos más semejantes estructuralmente, que son conocidos a partir del estado de la técnica mencionado al comienzo, no se describió hasta ahora ninguna actividad andrógena. Las sustancias conformes al invento, de acuerdo con la fórmula general I, constituyen además unos compuestos que tienen una actividad agonista en el receptor de progesterona, que está mejorada con respecto a compuestos conocidos.

Caracterización biológica de los compuestos conformes al invento

Las sustancias de la fórmula general I conformes al invento se ensayaron en los siguientes modelos:

Ensayos de fijación a receptores

Medición de la afinidad de fijación a receptores

La afinidad de fijación a receptores se determinó mediante fijación competitiva de una hormona marcada con ^3H (trazadora) que se fija específicamente, y del compuesto que se ha de ensayar, a receptores en el citosol procedente de órganos diana animales. En tal caso se pretendieron una saturación de los receptores y un equilibrio de la reacción.

La trazadora y concentraciones crecientes del compuesto que se ha de ensayar (el competidor) se incubaron conjuntamente a 0-4°C durante 18 h con la fracción de citosol que contenía receptores. Después de una separación de la trazadora no fijada con una suspensión de carbono y dextrano se midió para cada concentración de la porción de la trazadora que está fijada a receptores y a partir de la serie de concentraciones se determinó la CI_{50} (concentración inhibidora del 50%). Como cociente de los valores de CI_{50} de la sustancia de referencia y del compuesto a ensayar (x 100%) se calculó la afinidad de fijación molar relativa (RBA, de Relative Bindungsaffinität) (RBA de la sustancia de referencia = 100%).

ES 2 273 061 T3

Para los tipos individuales de receptores, se escogieron las siguientes condiciones de incubación.

Receptor de progesterona

5 El citosol del útero de un conejo cebado con estradiol, homogeneizado en un tampón TED (20 mM de Tris-HCl, de pH 7,4, 1 mM de etilen-diamina-tetraacetato, 2 mM de ditioneitol) con 250 mM de sacarosa, conservado a -30°C. Trazadora: ³H-ORG 2058, 5 nM; sustancia de referencia: progesterona.

Receptor de glucocorticoides

10 El citosol del timo de una rata adrenalectomizada, los timos se conservaron a -30°C; tampón: TED. Trazadora: ³H-dexametasona, 20 nM; sustancia de referencia: dexametasona.

Receptor de andrógenos

15 El citosol de la próstata de una rata castrada; las próstatas se conservaron a -30°C; tampón: TED con 10% de glicerol así como 2 μ M de acetona de triamcinolona. Trazadora: ³H-metribolona 4 nM; sustancias de referencia: metribolona (RU 1881) y respectivamente 5 α -dihidro-testosterona.

TABLA 1

Ej .	R ₂	Oxima	17 β	17 α	PR ¹⁾	GR ²⁾	AR ³⁾
1	H	H	OH	H	26	3	a) 17 b) 24
2	H	H	OH	CH ₃	95	12	a) 16 b) 23
3	H	H	OCOCH ₃	H	20	12	n.d.
4	H	H	OCONHET	H	13	11	a) 2,9 b) 4,5
5	H	H	OCH ₃	H	159	14	a) 21 b) 32
6	Br	H	OH	CH ₃	106	0,76	a) 14 b) 22
7	Br	H	OCH ₃	H	110	0,69	a) 8,7 b) 13,2
8	Br	H	OH	CF ₃	87	1,8	a) 7,8 b) 11,8

Ej.	R ₂	Oxima	17 β	17 α	PR ¹⁾	GR ²⁾	AR ³⁾
9	H	CONHEt	OH	CH ₃	161	25	a) 15 b) 23
10	H	H	OH	CH ₂ Br	21	3	a) 0,6 b) 0,9
11	H	CONHEt	OH	H	34	10	a) 10 b) 15
12 ⁴⁾	H	H	OH	H	38	5	a) 22 b) 34
13	Br	H	OCOCH ₃	H	45	0,35	a) 6 b) 10
14	Br	COCH ₃	OCOCH ₃	H	23	0,3	a) 6 b) 10
15	H	H	OC ₂ H ₅	H	143	17	a) 13 b) 21
16	H	H	OCOPh	H	8	3	a) 1,4 b) 2,2
17	H	H	OPh	H	31	8	a) 2 b) 3
19	Br	H	OH	H	51	0,5	a) 9 b) 16
20	H	CONHEt	OH	CH ₂ OH	12	5	a) 4 b) 7
¹⁾ Progesterona = 100 %, ²⁾ Dexametasona = 100 %, ³⁾ a) contra RU 1881 (17 β -hidroxi-17 α -metil-estra-4,9,11- trien-3-ona) y b) contra dihidrotestosterona (DHT), n.d. = no determinado, ⁴⁾ doble enlace adicional en 15,16.							

Evaluación de los efectos antifértiles de las sustancias en la fase de perinidación de una rata

La determinación de las actividades antagonistas de progesterona se efectuó con ratas femeninas adultas en el ensayo de inhibición de la nidación.

La inhibición del receptor de progesterona conduce en el embarazo muy precoz de una rata a fuertes efectos antifértiles. Las propiedades agonistas parciales de PR que presentan las sustancias no debilitan los efectos negativos sobre el embarazo en esta fase del suceso de reproducción (nidación) (Elger W, Bartley J, Schneider B, Kaufmann G, Schubert G, Chwalisz K. Endocrine pharmacological characterization of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators with respect to PR-agonistic and antagonistic activity [Caracterización farmacológica endocrina de antagonistas de progesterona y de agentes moduladores de receptores de progesterona con respecto a una actividad agonista y antagonista de PR]. Steroids 65, 713-723 (2000)). A diferencia de los antagonistas puros de PR, las sustan-

ES 2 273 061 T3

cias conformes al invento no tienen ningún efecto inhibitor, o tienen efectos inhibidores fuertemente reducidos, sobre el embarazo, en el sentido de una capacidad reducida o suprimida de provocar contracciones de parto.

El principio del experimento se describe de la siguiente manera: La progesterona conserva el embarazo en todos los estadios. Correspondientemente, se puede esperar de los antagonistas competitivos de progesterona un efecto abortivo precoz.

Unas ratas hembras (de la raza Schoe: WIST Tierzucht GmbH Schönwalde) con un peso de 180-200 g se sometieron diariamente a un control del ciclo y se aparearon en el proestro. El comienzo del embarazo se comprobó mediante una detección de espermatozoides en el frotis vaginal en el día posterior al coito (= día 1 del embarazo = d1 p.c.).

Desde los días 5°-7° del embarazo se inyectaron por vía subcutánea diariamente las sustancias de ensayo. En el día 9° se efectuó la toma de frotis vaginales, a continuación los animales se sometieron a autopsia y se extirparon los úteros.

La retroformación de implantes y sitios patológicos, hemorrágicos y de otro tipo de nidación anormal fueron valorados como un aborto y se representan en la Tabla 2.

TABLA 2

Sustancia	Dosificación mg / animal /día	Tasa de los animales con inhibición completa de la nidación
Testigo con vehículo	0,2 ml de benzoato de bencilo + aceite de ricino (1+4)	0/5
RU 38 486	0,3 1,0 3,0	0/5 2/5 5/5
Ejemplo 1	1,0 3,0 10,0	0/5 0/5 5/5
Ejemplo 2	0,03 0,1 0,3 1,0	0/4 0/5 2/5 5/5
Ejemplo 5	1,0	0/4
Ejemplo 6	1,0	5/5

Los resultados de estas investigaciones muestran que las mesoprogestinas conformes al invento poseen propiedades antagonistas de PR.

Ensayo antiluteolítico/ensayo de inhibición de la ovulación en una cobaya con ciclo

La comprobación de las sustancias en cuanto a una actividad agonista de progesterona y respectivamente antagonista de progesterona se efectuó en el ensayo antiluteólisis con cobayas hembras adultas después de una aplicación por vía subcutánea.

El principio del experimento se expone de la siguiente manera: La retroformación de los cuerpos lúteos (amarillos) en el ciclo no fértil se efectúa en el caso de cobayas mediante prostaglandinas ($\text{PGF}_2\alpha$), que pone en libertad el útero. En el embarazo persisten los cuerpos lúteos (amarillos), puesto que el embrión inhibe la secreción de prostaglandinas por el útero [Elger W, Bartley J, Schneider B, Kaufmann G, Schubert G, Chwalisz K. Endocrine pharmacological characterization of progesterone antagonists and progesterone receptor modulators with respect to PR-agonistic and antagonistic activity [Caracterización farmacológica endocrina de antagonistas de progesterona y agentes moduladores de receptores de progesterona con respecto a una actividad agonista y antagonista de PR]. Steroids 65, 713-723 (2000)]. En el ciclo, la progesterona estimula la secreción de $\text{PGF}_2\alpha$ desde el útero. Los puros antagonistas de PR inhiben completamente esta función (inhibición de la luteólisis). La presente disposición experimental hace posible registrar la inhibición de la liberación uterina de prostaglandinas como efecto antiluteolítico mediante determinaciones del contenido de progesteronas en el suero entre los días d0; d6/d7/d8 y d10-d18. Al mismo tiempo, la inhibición de la ovulación se puede determinar mediante valoración histológica de los cuerpos lúteos en el ovario (nuevos cuerpos lúteos = ovulación).

Cobayas hembras (de la raza Schoe: DH Tierzucht GmbH Schönwalde) con un peso de 500 g se trataron por vía subcutánea en la dosis de 10 mg/animal/día desde el día 10 hasta el día 17 diariamente con las sustancias a comprobar y respectivamente con las sustancias de comparación onapristón y RU 486. El grupo testigo recibió el vehículo de las sustancias, mezcla de benzoato de bencilo y aceite de ricino. El volumen de aplicación fue de 0,2 ml/animal/día, cada grupo abarcaba 5 animales de ensayo.

En los días 10, 12, 14, 16 y 18 se extrajo sangre para la determinación del contenido de progesterona a partir del plexo venoso retroorbital. A las 24 horas después de la última aplicación, los animales se sometieron a autopsia. Los resultados se representan en las Figuras 1 y 2.

Las sustancias con afinidad para los PR y AR, que inhiben la ovulación, pero no la retroformación de los cuerpos lúteos son mesoprogestinas conformes al invento.

Determinación de las propiedades andrógenas y antigonadotrópicas de las sustancias en el ensayo de Hershberger con ratas infantiles

La determinación de las propiedades andrógenas se efectuó en el ensayo de Hershberger con ratas machos infantiles después de una aplicación por vía subcutánea durante 7 días.

El principio del experimento se representa de la siguiente manera: La función y el tamaño de las glándulas sexuales accesorias (vesículas seminales y próstatas) y del *Musculus levator ani* son dependientes de la presencia de andrógenos.

Una castración conduce correspondientemente a la atrofia de estos órganos. Si después de la castración se reemplaza con un andrógeno (propionato de testosterona) mediante el aumento de peso de las glándulas accesorias se pueden sacar conclusiones sobre una actividad andrógena de las sustancias.

Animales infantiles machos (de la raza Mol: WIST Tierzucht GmbH Schönwalde) con un peso de 40-50 g fueron orquiectomizados (ORX). Un grupo testigo permaneció sin castrar, pero fue operado aparentemente (SHO). Los grupos testigos ORX y SHO (n/grupo = 10 animales) recibieron aplicado el vehículo de la sustancia de ensayo mezcla de benzoato de bencilo y aceite de ricino. El propionato de testosterona (patrón) y la sustancia de ensayo se aplicaron por vía subcutánea en las dosis de 0,1; 1,0 y 10 mg/animal/día, volumen de aplicación 0,2 ml/animal/día.

A las 24 horas después de la 7ª aplicación, los animales se sometieron a autopsia. Los resultados se representan en las Figuras 3, 4, 5 y 6.

Las sustancias con un efecto agonista de AR y de disminución de LH/FSH en este ensayo y con propiedades agonistas y antagonistas de PR, son mesoprogestinas conformes al invento.

Determinación de los efectos estrógenos y osteoprotectores de las sustancias en ratas adultas

La comprobación en cuanto a una actividad estrógena y osteoprotectora después de una aplicación por vía subcutánea durante 28 días, se efectuó con ratas hembras que tenían una edad de 6 meses (de la raza Shoe: WIST, Tierzucht GmbH Schönwalde). Los animales fueron ovariectomizados y provistos de unas bombas osmóticas (Alzet) para la aplicación continua por vía subcutánea de las sustancias de ensayo. Los animales fueron sometidos a autopsia en el día 29.

Para la determinación de las propiedades estrógenas de las sustancias se averiguó el peso del útero. La densidad ósea se determinó mediante una QCT (de Quantitativer Computertomographie = tomografía computerizada cuantitativa) en las tibias extirpadas. Los resultados se representan en las Figuras 7 y 8.

- 5 Los resultados de estas investigaciones muestran que las sustancias conformes al invento actúan por sí mismas de una manera osteoprotectora.

Determinación del efecto gestágeno de las sustancias

- 10 La comprobación en cuanto a una actividad gestágena y antigestágena se efectuó con conejos infantiles en el ensayo de McPhail.

- 15 El principio se representa de la siguiente manera: En la cooperación de estrógenos y de progesterona, el endometrio es preparado previamente para la implantación del óvulo fecundado. Se llega en tal caso a modificaciones totalmente características en el endometrio, que son reconocibles manifiestamente en los conejos. Los estrógenos producen una proliferación. El efecto de los gestágenos se inicia tan pronto como el endometrio está proliferado. Los gestágenos producen una denominada conversión transformadora del endometrio.

- 20 Conejos infantiles (New Zealand white, criador: Harlan Winkelmann) con un peso de 700-900 g recibieron como cebadura durante 6 días (d1-d6) una vez por día: 17β -benzoato de estradiol ($5 \mu\text{g}/\text{animal}/\text{día}$ en 0,2 ml, s.c. (vía subcutánea)). En el día d7 del experimento comenzó la aplicación de las sustancias de ensayo así como de las sustancias comparativas progesterona y RU 486 una vez por día durante 7 días por vía subcutánea en el seno de una mezcla de benzoato de bencilo y aceite de ricino. Un grupo testigo recibió diariamente una aplicación del vehículo (mezcla de benzoato de bencilo y aceite de ricino).

- 25 En el día d14 se terminó el experimento. Se efectuaron primeramente la extracción de sangre y a continuación la autopsia.

- 30 La multiplicación de estructuras secretorias del endometrio, que es típica del efecto gestágeno, se valora en los preparados histológicos de acuerdo con la escala de McPhail (estadio, 1-4; 0 = ningún efecto, 4 = efecto total). Los resultados se representan en las Figuras 9, 10 y 11.

- 35 Las sustancias con un efecto agonista de AR, que debilitan el efecto de la progesterona en este ensayo pero que por sí mismas provocan efectos análogos a los de progesterona en el endometrio, son mesoprogestinas conformes al invento.

Preparados farmacéuticos e indicaciones

- 40 Los compuestos de la fórmula general I constituyen un nuevo tipo de mesoprogestinas tanto con un efecto agonista en el receptor de progesterona como también con una actividad antgonadotropa mejorada y andrógena más suave después de una aplicación por vía peroral. Con esto se descubrieron unas formas, que hasta ahora no eran posibles, de un tratamiento hormonal. El presente invento abarca las nuevas sustancias como sustancias activas farmacéuticas, su preparación, su aplicación terapéutica y las formas farmacéuticas de administración, que contienen las nuevas sustancias. Las nuevas mesoprogestinas aquí descritas y respectivamente sus sales farmacéuticamente aceptables pueden servir tanto sin estrógenos como también mediando adición de estrógenos naturales, tales como estradiol o sus ésteres, en bajas dosis, para la preparación de medicamentos, que se pueden emplear en el control de la fertilidad femenina en la terapia por reemplazo hormonal femenino y para el tratamiento de enfermedades ginecológicas tales como endometriosis, útero miomatoso, hemorragias disfuncionales y la dismenorrea. Los estrógenos pueden pasar a emplearse en este contexto también en forma de sus sulfamatos. Acerca de la preparación y de las propiedades farmacológicas especiales de los sulfamatos, véase J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 55, 395-403 (1995); Exp. Opinion, Invest. Drugs 7, 575-589 (1998). Los nuevos agentes moduladores de receptores de progesterona son apropiados, mediante su alta actividad antiovlatoria, para una contracepción preferiblemente exenta de estrógenos o con una dosis reducida de estrógenos de la mujer. El control de las hemorragias se tomó a su cargo, al contrario que los contraceptivos convencionales, por el componente de mesoprogestina/gestágeno de los compuestos conformes al invento. La meta del tratamiento es la inducción de una amenorrea. El componente estrógeno tiene en estos preparados la misión de evitar un déficit de estrógeno. De esta manera, los compuestos conformes al invento no se deben combinar con el EE, sino que pueden administrarse preferiblemente sin estrógenos o en combinación con pequeñas dosis de estrógenos naturales (p.ej. estradiol, sus ésteres, estrona, sulfato de estrona, estriol y profármacos de estos estrógenos).

- 60 Mediante el ciclo natural y respectivamente bajo la contracepción hormonal con un agente contraceptivo combinado (tratamiento con estrógenos y gestágenos) se provoca una elevación y una disminución constantes del estado hormonal femenino. Con esto puede estar vinculado un manifiesto aumento del riesgo de enfermar de cáncer de mama, o de un carcinoma de ovario o endometrio [Coutinho, E.M. y Segal, S. *Is Menstruation Obsolete? [¿Es obsoleta la menstruación?]*, Oxford University Press (1999)]. Los clásicos gestágenos estimulan al tejido mamario de una mujer [Isaksson, E., von Schoultz, E., Odland, V., y colaboradores. Effects of oral contraceptives on breast epithelial proliferation [Efectos de contraceptivos orales contra la proliferación epitelial de una mama], *Breast Cancer Res Treat* 65; 163-169 (2001)].

El espectro de propiedades hormonales de las sustancias conformes al invento inhibe, por el contrario, la proliferación en la mama. Los andrógenos tienen un efecto manifiestamente inhibitor sobre la proliferación de la glándula mamaria, y correspondientemente las sustancias conformes al invento tienen ventajas especiales a este respecto.

- 5 La utilización de las sustancias conformes al invento para la preparación de medicamentos destinados a su empleo como contraceptivos hace posible, por lo tanto, un concepto totalmente nuevo de la contracepción, en el que el riesgo de cáncer de mama se restringe manifiestamente. Junto a esto, en el caso de mujeres premenopáusicas se puede ajustar el estado de una amenorrea reversible sin los indicios negativos de un déficit de estrógenos, puesto que con frecuencia se conserva una secreción basal de estrógenos también en el caso de una ovulación inhibida dependiente de la dosis.
- 10 Un método contraceptivo exento de estrógenos o con una dosis reducida de estrógenos conduce a su vez a que se puedan reducir manifiestamente los efectos colaterales conocidos, tales como complicaciones tromboembólicas.

- Las sustancias conformes al invento, y respectivamente sus sales farmacéuticamente compatibles, se pueden emplear asimismo como componentes individuales. La utilización en baja dosis de estrógenos, preferiblemente naturales,
- 15 tales como estradiol y sus ésteres, conduce a una posición de reposo de los ovarios y del endometrio, lo cual contribuye a una reducción de fenómenos indeseados de proliferación en los tejidos mencionados.

- En comparación con los convencionales productos hormonales de HRT, una característica importante es la ausencia de cualesquiera hemorragias. Junto a esto, mediante las sustancias conformes al invento a través de su actividad
- 20 andrógena se sustituye el efecto favorable de andrógenos ováricos sobre el sistema nervioso central (SNC) y las funciones metabólicas. A diferencia de los gestágenos, los compuestos conformes al invento no estimulan a los tejidos glandulares de las mamas.

- La ventaja especial de los compuestos conformes al invento en lo que se refiere al tratamiento de enfermedades ginecológicas, tales como endometriosis, útero miomatoso, hemorragias disfuncionales y la dismenorrea, se encuentra en su efecto antifértil aumentado en comparación con compuestos, que no poseen ninguna actividad andrógena. Mediante la actividad antiovlutoria elevada de los compuestos conformes al invento se excluyen embarazos bajo el
- 25 tratamiento de enfermedades ginecológicas con mesoprogesterinas.

- Los compuestos de la fórmula general I conformes al invento y sus sales por adición de ácidos se adecuan para la preparación de composiciones y preparados farmacéuticos/os. Las composiciones farmacéuticas y respectivamente los medicamentos contienen como sustancia activa por lo menos uno o varios de los compuestos de la fórmula general I conformes al invento o sus sales por adición de ácidos, eventualmente en combinación con otras sustancias eficaces farmacológicamente. La preparación de los medicamentos se efectúa de un modo conocido, pudiéndose utilizar las
- 30 sustancias coadyuvantes farmacéuticas conocidas y usuales así como los demás agentes de vehículo y diluyentes usuales.

- Como tales sustancias de vehículo y coadyuvantes entran en cuestión por ejemplo las que se recomiendan y respectivamente indican en las siguientes citas bibliográficas como sustancias coadyuvantes para farmacia, cosmética y sectores colindantes: Ullmann's Enzyklopädie der technischen Chemie [Enciclopedia de Ullmann de la química técnica], 4, 1953, 1-39; J. Pharm. Sciences, 52, 1963, 918 y siguientes; H.v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete [Sustancias coadyuvantes para farmacia y sectores colindantes]; Pharm. ind, 2, 1961, 72 y siguientes; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Diccionario de las sustancias coadyuvantes para farmacia, cosmética y sectores colindantes], Cantor KG, Aulendorf in Württemberg
- 40 1971.

- La formulación de los preparados farmacéuticos sobre la base de los nuevos compuestos se efectúa de una manera conocida de por sí, en la que la sustancia activa se elabora con las sustancias de vehículo, los materiales de carga y relleno, los agentes influyentes sobre la desintegración, los agentes aglutinantes, los agentes retenedores de la humedad, los agentes de deslizamiento y lubricantes, los agentes absorbentes, los agentes diluyentes, correctores del sabor, agentes colorantes, etc., que son habituales en la galénica, y se transforman en la forma de aplicación deseada. En este caso hay que hacer mención de la obra Remington's Pharmaceutical Science, 15ª edición Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980).
- 50

- Los preparados preferidos consisten en una forma de presentación que es apropiada para la aplicación por vía oral. Tales formas de presentación son por ejemplo tabletas, tabletas con películas, grageas, cápsulas, píldoras, polvos, soluciones o suspensiones o también formas de depósito (liberación retardada).
- 55

- Los compuestos de la fórmula general conformes al invento y respectivamente las composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos uno de los compuestos conformes al invento, se aplican preferentemente por vía oral.
- 60

- Las correspondientes tabletas se pueden obtener por ejemplo mediante mezcladura de la sustancia activa con sustancias coadyuvantes conocidas, por ejemplo agentes diluyentes inertes, tales como dextrosa, azúcar, sorbita, manita, poli(vinil-pirrolidona), agentes disgregantes tales como almidón de maíz o ácido algínico, agentes aglutinantes tales como almidones o gelatinas, agentes de deslizamiento o lubricantes tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para conseguir un efecto de liberación retardada (de depósito), tales como carboxilpolimetileno, carboxilmetil-celulosa, acetato-ftalato de celulosa o un poli(acetato de vinilo). Las tabletas pueden consistir también en varias capas.
- 65

De manera correspondiente, se pueden preparar grageas mediante revestimiento de núcleos preparados de una manera análoga a las tabletas con agentes usualmente utilizados en revestimientos de grageas, por ejemplo una poli (vinil-pirrolidona) o goma laca, goma arábiga, talco, óxido de titanio o azúcares. En tal caso, también la envoltura de las grageas puede consistir en varias capas, pudiéndose utilizar las sustancias coadyuvantes más arriba mencionadas en el caso de las tabletas.

Las soluciones o suspensiones con los compuestos de la fórmula general I conformes al invento pueden contener adicionalmente agentes mejoradores del sabor, tales como sacarina, ciclamato o azúcares así como, p.ej., sustancias aromatizantes tales como vainillina o extracto de naranja. Además, ellas pueden contener sustancias coadyuvantes de suspensión tales como carboximetil-celulosa de sodio o sustancias conservantes tales como p-hidroxi-benzoatos.

Las cápsulas que contienen compuestos de la fórmula general I se pueden preparar, por ejemplo, mezclando el compuesto de la fórmula general I con un vehículo inerte tal como lactosa o sorbita y encapsulándolos dentro de cápsulas de gelatina.

Dosificación

La cantidad de los compuestos, que se ha de administrar, fluctúa dentro de un amplio intervalo y puede cubrir cualquier cantidad eficaz.

Dependiendo del efecto que se haya de conseguir y del tipo de la administración, la cantidad del compuesto que se ha de administrar puede abarcar un intervalo de 0,01 a 50 mg. En un ser humano, una dosis diaria recomendada está situada en el intervalo de 0,05 a 10 mg.

Dosificaciones apropiadas para los compuestos conformes al invento son las de 0,1 a 10 mg.

Los compuestos conformes al invento se administran de un modo continuo, preferiblemente desde una vez por día hasta una vez por semana.

Los compuestos conformes al invento son apropiados para aplicaciones vaginales, intrauterinas y subcutáneas en apropiados sistemas de vehículo (elastómeros).

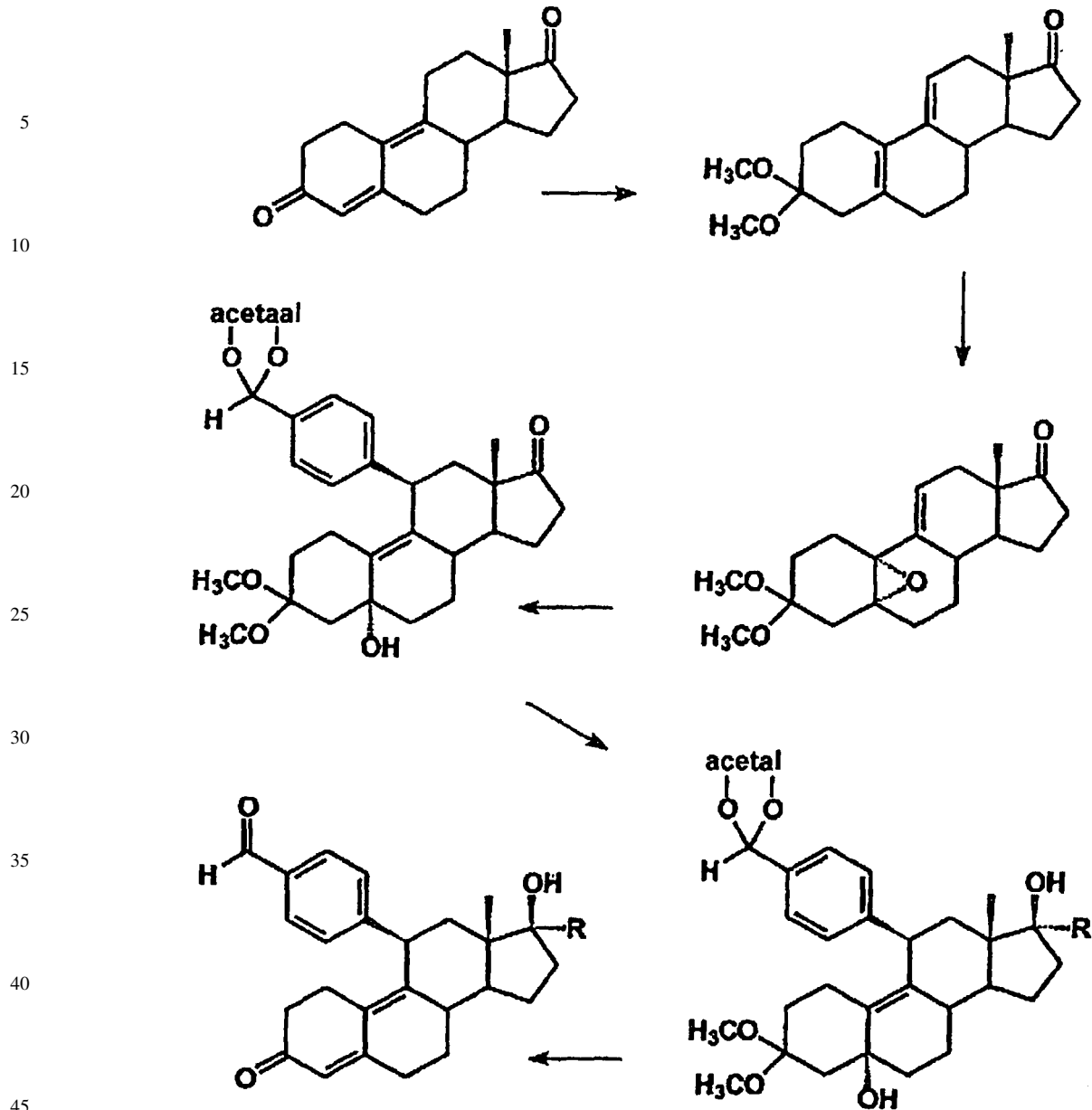
Según las circunstancias, esta forma de presentación permite unas dosificaciones más bajas que las que arriba se han indicado.

El invento abarca asimismo los compuestos de la fórmula general I conformes al invento como sustancia activa terapéutica en común con sustancias coadyuvantes y/o sustancias de vehículo farmacéuticamente compatibles y aceptables.

Asimismo, el invento abarca composiciones farmacéuticas, que contienen uno de los compuestos farmacéuticamente activos conformes al invento o una mezcla de éstos o una sal farmacéuticamente compatible así como sustancias coadyuvantes y sustancias de vehículo farmacéuticamente compatibles.

Los compuestos de la fórmula general I se pueden preparar como seguidamente se describe:

El acceso a los derivados de 11β -benzaldoxima-estra-4,9-dieno de la fórmula general I, conformes al invento, se efectúa a través de la 3,3-dimetoxi-estra-5(10),9(11)-dien-17-ona [Pierdet A., Vignau M. FR 5183 (1966)], que es transformada con H_2O_2 , en presencia de hexafluoro-acetona, en la 3,3-dimetoxi- $5\alpha,10\alpha$ -epoxiestr-9(11)-en-17-ona [Costerousse G., Teutsch G., documento de patente europea EP 5100 (1979); Teutsch G., Ojasoo T., Raynaud J.P.: J. Steroid Biochem. 31, **1988**, 549-565]. La introducción de la agrupación de 11β -benzaldehído se efectúa mediante una reacción de Grignard con el correspondiente acetal de bromo-benzaldehído. Después de una funcionalización en el C-17, el acetal de 11β -benzaldehído es hidrolizado y a continuación oximado (véase el Esquema de fórmulas 1):



Esquema de fórmulas 1

La introducción de los sustituyentes R₂ en el C-4 se efectúa de acuerdo con métodos habituales en cada caso después de haber introducido la función de benzaldehído. El sustituyente cloro es introducido con N-cloro-succinimida en el seno de tetrahydrofurano, el bromo es introducido de una manera análoga con N-bromo-succinimida. La sustitución en C-4 con un grupo CF₃ se lleva a cabo tal como se ha descrito por Fei y colaboradores (X.S. J. Fei y colaboradores, Chem. Soc. Perkin Trans 1, **1998**, 1139-1142).

Los siguientes Ejemplos sirven para la explicación más detallada del invento, sin limitarlo a ellos.

Ejemplo 1

1(E)-oxima de 4-(17β-hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il)benzaldehído

115 mg de 4-(17β-hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il)benzaldehído se disuelven en 2 ml de piridina y se hacen reaccionar en porciones con 23 mg de hidrocloreto de hidroxilamina a 23°C. Después de 2 horas, se diluye con una mezcla de hielo y agua, el precipitado se filtra con succión, se lava con agua y se seca. Se obtienen 100 mg de la 1(E)-oxima de 4-(17β-hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il)benzaldehído, que se purifica mediante cromatografía preparativa en capas en presencia de gel de sílice, PF₂₅₄₊₃₆₆, con una mezcla de tolueno y acetona 4:1 y se recrystaliza a partir de acetato de etilo.

ES 2 273 061 T3

Punto de fusión: de 150 a 153°C (en acetato de etilo)

$\alpha_D = +280^\circ$ (CHCl_3)

5 Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 [δ , ppm]: 0,42 (s, 3H, H-18), 3,68 (t, 1H, H-17 α), 4,38 (d, J = 6,9 Hz, 1H, H-11 α), 5,79 (s, 1H, H-4), 7,21 y 7,49 (m, 4H, sistema A,A',B,B' de los protones aromáticos), 7,78 (s, 1H, NOH), 8,11 (s, 1H, CH=N-).

Preparación del compuesto de partida

10

Etapla 1

15 A una solución de Grignard (preparada a partir de 1,6 g de magnesio y 17,7 g del neopentil-cetal de 4-bromo-benzaldehído en 100 ml de THF) se le añaden a -20°C 426 mg de CuCl , se agita durante 10 min y se añaden a esto gota a gota 5 g de 3,3-dimetoxi-5 α ,10 α -epoxi-estr-9-en-17-ona en 25 ml de THF anhidro. A 0°C se agita posteriormente durante 1,5 horas y se descompone con una solución acuosa de cloruro de amonio. Después de haber añadido acetato de etilo, las fases se separan. La fase orgánica se lava con una solución acuosa de cloruro de amonio y agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación bajo presión reducida. El jarabe de color claro es purificado en presencia de gel de sílice con un gradiente de mezclas de tolueno y acetato de etilo. Se obtienen 3,24 g de un producto

20 bruto. Por recristalización a partir de una mezcla de terc.-butil-metil-éter y n-hexano, se aísla la 3,3-dimetoxi-11 β -[4-(5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)fenil]-5 α -hidroxi-estr-9-en-17-ona en forma de cristales incoloros.

Punto de fusión: de 194 a 202°C (en una mezcla de terc.-butil-metil-éter y n-hexano)

25 $\alpha_D = +64^\circ$ (CHCl_3)

Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 [δ , ppm]: 0,46 (s, 3H, H-18), 0,80 y 1,31 (2s, en cada caso 3H, 2 x CH_3), 3,20 y 3,33 (2s, en cada caso 3H, OCH_3), 3,63-3,79 (m, 4H, CH_2), 4,30 (d, J = 6,9 Hz, 1H, H-11 α), 4,66 (s, 1H, OH), 5,35 (s, 1H, PhH cetal), 7,24 y 7,41 (2d, 4H, sistema A,A', B,B' de los protones aromáticos).

30

Etapla 2

35 2,1 g de 3,3-dimetoxi-11 β -[4-(5,5-dimetil-1,3-dioxan-2-il)fenil]-5 α -hidroxi-estr-9-en-17-ona se disuelven en 25 ml de una mezcla de metanol y THF (1:1, v/v = volumen/volumen) y se reducen a 23°C con 303 mg de borohidruro de sodio. Después de 45 minutos se introduce en agua con agitación y la fase acuosa se extrae múltiples veces con cloruro de metileno. La fase orgánica se seca y se evapora bajo presión reducida. El producto bruto [neopentil-cetal de 4-(3,3-dimetoxi-5 α ,17 β -dihidroxi-estr-9-en-11 β -il)benzalaldehído] se disuelve en 25 ml de acetona, se agita durante 8 horas con 2 ml de agua y 283 mg de ácido p-tolueno-sulfónico a la temperatura ambiente. Después de esto, se vierte en agua y se filtra con succión el precipitado. La purificación del producto bruto se efectúa mediante una cromatografía

40 con un gradiente de mezclas de tolueno y acetona en presencia de gel de sílice. Se obtienen 1,1 g de 4-(17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzalaldehído.

Punto de fusión: de 197 a 200°C (en acetona)

45 $\alpha_D = +225^\circ$ (CHCl_3)

Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 [δ , ppm]: 0,40 (s, 3H, H-18), 3,68 (t, 1H, J = 9,0 Hz, H-17 α), 4,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-11 α), 5,80 (s, 1H, H-4), 7,38 (d, 2H, J = 8,1 Hz protones aromáticos), 7,81 (d, 2H, J = 6,6 Hz, protones aromáticos), 9,98 (s, 1H, CH=O).

50

Ejemplo 2

1(E)-oxima de 4-(17 β -hidroxi-17 α -metil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzalaldehído

55 428 mg de 4-(17 β -hidroxi-17 α -metil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzalaldehído se hacen reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 1 en el seno de piridina con 148 mg de hidrocloreto de hidroxilamina a 23°C. El producto bruto se purifica mediante una cromatografía preparativa en capas en presencia de gel de sílice, $\text{PF}_{254+366}$, con una mezcla de tolueno y acetona 4:1 y se recristaliza a partir de terc.-butil-metil-éter.

60 Punto de fusión: de 154 a 160°C [en terc.-butil-metil-éter]

$\alpha_D = +224^\circ$ (CHCl_3)

65 Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 [δ , ppm]: 0,53 (s, 3H, H-18), 1,27 (s, 3H, 17 α - CH_3), 4,42 (d, J = 6,9 Hz, 1H, H-11 α), 5,79 (s, 1H, H-4), 7,22 y 7,50 (m, 4H, sistema A,A', B,B' de los protones aromáticos), 7,79 (s, 1H, NOH), 8,11 (s, 1H, CH=N-).

Preparación del compuesto de partida

A partir de 3,3-dimetoxi-5 α ,10 α -epoxi-estr-9-en-17-ona se introduce con el etilén-acetol de 4-bromo-benzaldehído, por medio de una reacción de Grignard de acuerdo con el Ejemplo 1 Etapa 1, el grupo de etilen-acetal de 11 β -benzaldehído. A continuación, el producto bruto en el seno de THF se añade gota a gota a una solución de Grignard (preparada a partir de 2,43 g de magnesio y 6,4 ml de cloruro de metilo en 25 ml de terc.-butil-metil-éter). Después de 2 horas, la solución de Grignard se descompone con una solución acuosa de cloruro de amonio y mediante extracción, después de un tratamiento usual, se aísla el etilen-acetal de 4-(3,3-dimetoxi-5 α ,17 β -dihidroxi-17 α -metil-estr-9-en-11 β -il)benzaldehído.

El producto bruto se disuelve en 15 ml de acetona, se mezcla con 0,5 ml de agua y 150 mg de ácido p-tolueno-sulfónico y se hidroliza de acuerdo con el Ejemplo 1 para formar el 4-(17 β -hidroxi-17 α -metil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído y se purifica por cromatografía.

Punto de fusión: de 160 a 164°C (en acetona)

$$\alpha_D = +211^\circ (\text{CHCl}_3)$$

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,50 (s, 3H, H-18), 1,28 (s, 3H, 17 α -CH₃), 4,48 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-11 α), 5,80 (s, 1H, H-4), 7,38 (d, 2H, J = 8,1 Hz, protones aromáticos), 7,81 (d, 2H, J = 6,6 Hz, protones aromáticos), 9,98 (s, 1H, CH=O).

Ejemplo 3

1-(E)-oxima de 4-(17 β -acetoxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído

450 mg de 4-(17 β -acetoxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído se hacen reaccionar en el seno de piridina con 75 mg de hidrocloreto de hidroxilamina, de acuerdo con el Ejemplo 1. El producto bruto se purifica mediante cromatografía preparativa en capas en presencia de gel de sílice, PF₂₅₄₊₃₆₆, y se recristaliza a partir de acetona.

Punto de fusión: de 130 a 135°C (en acetona)

$$\alpha_D = +204^\circ (\text{CHCl}_3)$$

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,47 (s, 3H, H-18), 2,03 (s, 3H, COCH₃), 4,35 (d, J = 6,9 Hz, 1H, H-11 α), 4,63 (t, 1H, H-17 α), 5,79 (s, 1H, H-4), 7,21, 7,50 (2d, 4H, sistema A,A', B,B' de los protones aromáticos), 7,64 (s, 1H, NOH), 8,11 (s, 1H, CH=N-).

Preparación del compuesto de partida

437 mg de 4-(17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído se acetilan con 6 ml de una mezcla de anhídrido de ácido acético y piridina 1:1, a la temperatura ambiente en el transcurso de 3 horas. Por adición de una mezcla de hielo y agua se precipita un producto bruto, que se purifica por recristalización a partir de acetona. Se obtienen 226 mg de 4-(17 β -acetoxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído.

Punto de fusión: de 188 a 191°C (en acetona)

$$\alpha_D = +202^\circ (\text{CHCl}_3);$$

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,44 (s, 3H, H-18), 2,04 (s, 3H, COCH₃), 4,40 (d, J = 6,9 Hz, 1H, H-11 α), 4,63 (t, 1H, J = 8,1 Hz, H-17 α), 5,80 (s, 1H, H-4), 7,37 (d, 2H, J = 8,1 Hz, protones aromáticos), 7,80 (d, 2H, J = 8,1 Hz, protones aromáticos), 9,98 (s, 1H, CH=O).

Ejemplo 4

1-(E)-oxima de 4-[17 β -(N-etilamino)carboniloxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído

500 mg de 4-(17 β -(N-etilamino)carboniloxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído se hacen reaccionar con hidrocloreto de hidroxilamina en el seno de piridina de acuerdo con el Ejemplo 1, y se purifican por cromatografía. Se obtienen 318 mg como una espuma incolora a partir de acetona.

$$\alpha_D = +218^\circ (\text{CHCl}_3)$$

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,43 (s, 3H, H-18), 1,15 (t, 3H, J = 7,2 Hz, CH₂CH₃), 3,23 (t, J = 6,6 Hz, 17 α H), 4,35 (d, 1H, J = 7,2 Hz, H-11 α), 4,6 (m, NHCH₂), 5,79 (s, 1H, H-4), 7,21 (d, 2H, J = 7,8 Hz, protones aromáticos), 7,50 (d, 2H, J = 7,8 Hz, protones aromáticos), 7,9 (s, 1H, NOH), 8,11 (s, 1H, CH=N-).

ES 2 273 061 T3

Preparación del compuesto de partida

870 mg de 4-(17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído (Ejemplo 1) se calientan a reflujo durante 8 h en 30 ml de tolueno con 2,4 ml de isocianato de etilo. Se enfría, se añaden 6 ml de NH₃ acuoso, se agita durante 1 h a la temperatura ambiente, y se extrae múltiples veces con CH₂Cl₂. La fase orgánica se lava con condiciones neutras, se seca sobre Na₂SO₄, y evaporado en vacío, el residuo se purifica por cromatografía. Se obtienen 530 mg de 4-[17 β -(N-etilamino)-carboniloxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído como una espuma de color claro, que se emplea directamente en la oximación.

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,41 (s, 3H, H-18), 1,14, 1,18 (2t, 3H, J = 7,2, 7,8 Hz, CH₂CH₃), 3,22 (t, J = 6,6 Hz, 17 α H), 4,41 (d, 1H, J = 7,8 Hz, H-11 α), 4,59 (t, J = 7,8 Hz, NHCH₂), 5,80 (s, 1H, H-4), 7,37 (d, 2H, J = 8,1 Hz, protones aromáticos), 7,81 (d, 2H, J = 8,1 Hz, protones aromáticos), 9,98 (s, 1H, CH=O).

Ejemplo 5

1(E)-oxima de 4-(17 β -metoxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)-benzaldehído

De una manera análoga a la del Ejemplo 1 a partir de 4-(17 β -metoxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído y de hidrocloreuro de hidroxilamina en el seno de piridina.

Punto de fusión: de 111 a 113°C (en acetona)

$\alpha_D = +262^\circ$ (CHCl₃)

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,43 (s, 3H, H-18), 3,25 (t, 1H, J = 8,0 Hz, 17 α -H), 3,34 (s, 3H, OCH₃), 4,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-11 α), 5,78 (s, 1H, H-4), 7,20 (d, 2H, J = 8,8 Hz, protones aromáticos), 7,48 (d, 2H, J = 8,4 Hz, protones aromáticos), 8,09 (s, 1H, CH=N-).

Preparación del compuesto de partida

A partir de 3,3-dimetoxi-5 α ,10 α -epoxi-estr-9-en-17-ona se introduce, con el dimetil-acetal de 4-bromo-benzaldehído a través de una reacción de Grignard de acuerdo con el Ejemplo 1 Etapa 1, una agrupación de dimetil-acetal de 11 β -benzaldehído y a continuación se reduce la función 17-ceto con borohidruro de sodio según el Ejemplo 1.

5,26 g del dimetil-acetal de 4-(3,3-dimetoxi-5 α ,17 β -dihidroxi-estr-9-en-11 β -il)benzaldehído se disuelven en 50 ml de tolueno, se mezclan con 3,37 g de terc.-butanolato de potasio y a continuación con 1,9 ml de yoduro de metilo. Después de 4 h, se diluye con agua y la fase orgánica se lava en condiciones neutras con una solución acuosa de cloruro de amonio y con agua, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío.

El aceite de color amarillo del dimetil-acetal de 4-(5 α -hidroxi-3,3,17 β -trimetoxi-estr-9-en-11 β -il)-benzaldehído se disuelve en 50 ml de acetona, se mezcla con 650 mg de ácido p-tolueno-sulfónico y se agita durante 12 h a la temperatura ambiente. Se vierte en 0,4 l de una mezcla de hielo y agua, precipitando el 4-(17 β -metoxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)-benzaldehído como un producto incoloro, que se filtra con succión y se lava en condiciones neutras. Después de una purificación por cromatografía en columna en presencia de gel de sílice, se obtiene un producto bruto, que se recrystaliza a partir de acetona.

Punto de fusión: de 133 a 135°C (en acetona)

$\alpha_D = +244^\circ$ (CHCl₃)

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,40 (s, 3H, H-18), 3,25 (t, 1H, J = 8,0 Hz, 17 α -H), 3,33 (s, 3H, OCH₃), 4,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-11 α), 5,78 (s, 1H, H-4), 7,37 (d, 2H, J = 8,0 Hz, protones aromáticos), 7,79 (d, 2H, J = 8,4 Hz, protones aromáticos), 9,96 (s, 1H, CH=O).

Ejemplo 6

1(E)-oxima de 4-(4'-bromo-17 β -hidroxi-17 α -metil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído

De una manera análoga a la del Ejemplo 1 a partir de 4-(4'-bromo-17 β -hidroxi-17 α -metil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído y de hidrocloreuro de hidroxilamina en el seno de piridina.

Punto de fusión: 157°C (con descomposición, en un éter)

$\alpha_D = +175^\circ$ (CHCl₃)

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,53 (s, 3H, H-18), 1,25 (s, 3H, 17 α -CH₃), 4,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-11 α), 7,17 y 7,47 (2d, 4H, J = 8,0 Hz, sistema A,A', B,B' de los protones aromáticos), 8,08 (s, 1H, CH=N-).

Preparación del compuesto de partida

781 mg de 4-(17 β -hidroxi-17 α -metil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído se disuelven en 25 ml de tetrahidrofurano y se mezclan con 356 mg de N-bromo-succinimida. La mezcla se agita a la temperatura ambiente durante 2 h, después de esto se vierte en 200 ml de una mezcla de hielo y agua. El precipitado se separa por filtración, se lava en condiciones neutras y se seca. Después de haber purificado mediante cromatografía preparativa en capas, se obtienen 475 mg de 4-(4'-bromo-17 β -hidroxi-17 α -metil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)-benzaldehído como una espuma, que se emplea directamente en la oximación de una manera análoga a la del Ejemplo 1 con hidrocloreuro de hidroxil-amonio en el seno de piridina.

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,52 (s, 3H, H-18), 1,27 (s, 3H, 17 α -CH₃), 3,21 (2t, 1H, OH), 4,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-11 α), 7,34 y 7,79 (2d, 4H, J = 8,0 Hz, sistema A,A', B,B' de los protones aromáticos), 9,96 (s, 1H, CH=O).

*Ejemplo 7**1(E)-oxima de 4-(4'-bromo-17 β -metoxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído*

La preparación se realiza análogamente a la del Ejemplo 1 a partir de 4-(4'-bromo-17 β -metoxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído con hidrocloreuro de hidroxilamina en el seno de piridina.

Punto de fusión: 145°C con descomposición (en terc.-butil-metil-éter)

$\alpha_D = +198^\circ$ (CHCl₃)

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,44 (s, 3H, H-18), 3,26 (t, 1H, H-17 α), 3,34 (s, 3H, OCH₃), 4,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H-11 α), 7,17 y 7,47 (2d, 4H, J = 8 Hz, sistema A,A', B,B' de los protones aromáticos), 8,08 (s, 2H, =NOH y CH=N-).

Preparación del compuesto de partida

De una manera análoga a la del Ejemplo 6 a partir de 4-(17 β -metoxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído con N-bromo-succinimida en el seno de THF, espuma de color amarillo pálido, que se emplea directamente en la oximación.

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,42 (s, 3H, H-18), 3,26 (t, 1H, H-17 α), 3,33 (s, 3H, OCH₃), 4,40 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-11 α), 7,34 y 7,79 (2d, 4H, J = 8 Hz, sistema A,A', B,B' de los protones aromáticos), 9,96 (s, 1H, CH=O).

*Ejemplo 8**1(E)-oxima de 4-(4'-bromo-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído*

La preparación se realiza análogamente a la del Ejemplo 1 a partir de 4-(4'-bromo-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído y de hidrocloreuro de hidroxilamina en el seno de piridina.

Punto de fusión: de 198 a 203°C (en un éter y n-hexano)

$\alpha_D = +154^\circ$ (CHCl₃)

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,60 (s, 3H, H-18), 3,22 (2t, 1H, OH), 4,44 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-11 α), 7,17 y 7,48 (2d, 4H, J = 8,0 y 8,8 Hz, sistema A,A', B,B' de los protones aromáticos), 7,88 (s, 1H NOH), 8,09 (s, 1H, CH=N-).

*Preparación de los compuestos de partida**4-(4'-bromo-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído*

Preparado de una manera análoga a la del Ejemplo 6 a partir de 4-(17 β -hidroxi-17 α -trifluorometil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído con N-bromo-succinimida en el seno de THF, espuma de color amarillo pálido, que se emplea directamente en la oximación.

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,59 (s, 3H, H-18), 3,22 (2t, 1H, OH), 4,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H-11 α), 7,35 y 7,80 (2d, 4H, J = 8,4 Hz, sistema A,A', B,B' de los protones aromáticos), 9,96 (s, 1H, CH=O).

ES 2 273 061 T3

4-[17β-hidroxi-17α-(1,1,1-trifluorometil)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído

1 g de 3,3-dimetoxi-11β-{[4-(1,1-etilendioxi)metil]-fenil}-5α-hidroxi-estr-9-en-17-ona se disuelve en 30 ml de THF absoluto, se mezcla con 1,0 g de un tamiz molecular de 3A y se agita bajo argón durante 30 minutos. Se enfría a 0°C, se añaden gota a gota 1,5 ml de trifluorometil-trimetil-silano, se agita posteriormente durante 10 h minutos y luego se añade 1 g de fluoruro de tetrabutyl-amonio. Después de 10 a 5°C la solución de reacción se descompone por adición de 10 ml de HCl 1 N. Se deja llegar hasta la temperatura ambiente, se añaden en cada caso 100 ml de agua y de acetato de etilo, las fases se separan, la fase orgánica se lava en condiciones neutras, se seca sobre sulfato de sodio, la fase orgánica se separa por filtración y se concentra por evaporación en vacío. Después de haber añadido acetona, quedan 1,05 g de cristales de color amarillo. La recrystalización a partir de acetona y el tratamiento con terc.-butil-metil-éter proporcionan 480 mg de 4-[17β-hidroxi-17α-(1,1,1-trifluorometil)-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído.

Punto de fusión: de 284 a 292°C (en acetona)

$\alpha_D = +221^\circ$ (CHCl₃)

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ, ppm]: 0,58 (s, 3H, H-18), 4,51 (d, 1H, J = 7,1 Hz, H-11α), 5,81 (s, 1H, H-4), 7,38 (d, 2H, J = 8,3 Hz, protones aromáticos), 7,81 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 9,97 (s, 1H, CH=O).

Ejemplo 9

1-(E)-[O-(etilamino)-carbonil]oxima de 4-[17β-hidroxi-17α-metil-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il]benzaldehído

De una manera análoga a la del Ejemplo 4, a partir de 1(E)-oxima de 4-(17β-hidroxi-17α-metil-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il)benzaldehído con isocianato de etilo en tolueno.

Punto de fusión: de 178 a 183°C (en una mezcla de acetona y n-hexano)

$\alpha_D = +264^\circ$ (CHCl₃)

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ, ppm]: 0,52 (s, 3H, H-18), 1,24 (t, 3H, CH₂CH₃), 1,62 (s, 3H, CH₃), 3,38 (m, 2H, CH₂), 4,45 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-11α), 5,80 (s, 1H, H-4), 6,24 (t, 1H, NH), 7,28 (d, 2H, J = 8,4 Hz, protones aromáticos), 7,59 (d, 2H, J = 8,1 Hz, protones aromáticos), 8,30 (s, 1H, CH=N-).

Ejemplo 10

1(E)-oxima de 4-(17α-bromometil-17β-hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il)benzaldehído

La preparación se realiza de una manera análoga a la del Ejemplo 1 a partir de 4-(17α-bromometil-17β-hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il)benzaldehído con hidroxilamina en el seno de piridina.

Punto de fusión: de 107 a 109°C (en acetona)

$\alpha_D = +161^\circ$ (CHCl₃)

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ, ppm]: 0,63 (s, 3H, H-18), 3,60 (d, 2H, J = 10,4 Hz, CH₂), 3,79 (d, 2H, J = 9,6 Hz, CH₂), 4,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-11α), 5,80 (s, 1H, H-4), 7,18 y 7,48 (2d, 4H, J = 8,4 Hz, sistema A,A', B,B' de los protones aromáticos), 8,09 (s, 1H, CH=N-), 8,27 (s, 1H, NOH).

LC/MS: 484,0 (M⁺ + H)

Preparación del compuesto de partida

5 mmol del etilen-acetal de 4-(3,3-dimetoxi-5α-hidroxi-17-oxoestr-9-en-11β-il)benzaldehído se hacen reaccionar según Corey, E.J. Chaykowsky, J. (J.Am.Chem.Soc. **1962**, 84, 3782) en el seno de DMF con 10 mmol de yoduro de trimetil-sulfonio y 10 mmol de terc.-butanolato de potasio a la temperatura ambiente en el transcurso de 3 horas, para formar el espiroepóxido. 1,98 g del etilen-acetal de 4-(3,3-dimetoxi-5α-hidroxi-17(S)-espiro-epoxi-estr-9-en-11β-il)benzaldehído se disuelven en 30 ml de dimetilformamida y se enfrían a aproximadamente 0°C. Después de haber añadido 5 ml de ácido bromhídrico, se agita todavía durante 10 min a 0°C y luego se deja que la tanda llegue a la temperatura ambiente. Después de 1 h, la mezcla de reacción se introduce con agitación en 400 ml de una solución acuosa de bicarbonato de sodio, separándose un precipitado de color amarillo pálido, que se filtra con succión, se lava en condiciones neutras y se seca. Se obtienen 1,69 g de 4-(17α-bromometil-17β-hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11β-il)benzaldehído, que se purifica por cromatografía. Se obtiene una espuma incolora, que se emplea directamente en la oximación.

LC/MS: 469,0 (M⁺ + H)

ES 2 273 061 T3

Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 [δ , ppm]: 0,61 (s, 3H, H-18), 2,33 (s, 1H, OH), 3,60 y 3,78 (2d, 2H, $J = 10,4$ Hz y $J = 10,0$ Hz, CH_2), 4,49 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H, H-11 α), 5,80 (s, 1H, H-4), 7,36 y 7,80 (2d, 4H, $J = 8,0$ Hz, sistema A,A', B,B' de los protones aromáticos), 9,96 (s, 1H, CH=O).

5 Ejemplo 11

1-(E)-[O-(etilamino)-carbonil]oxima de 4-[17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído

De una manera análoga a la del Ejemplo 4, a partir de la 1(E)-oxima de 4-(17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído con 3 equivalentes de isocianato de etilo en el seno de una mezcla (3:1) de tolueno y acetona.

Punto de fusión: a partir de 127°C con descomposición (en acetato de etilo)

$\alpha_D = +263^\circ$ (CHCl_3)

15

Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 [δ , ppm]: 0,42 (s, 3H, H-18), 1,24 (t, 3H, CH_2CH_3), 1,74 (s, 1H, OH), 3,68 (t, 1H, H-17 α), 4,11 (q, 2H, $\Sigma J = 21,6$ Hz, CH_2Me), 4,40 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H, H-11 α), 5,78 (s, 1H, H-4), 6,24 (t, 1H, NH), 7,27 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, protones aromáticos), 7,59 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz, protones aromáticos), 8,29 (s, 1H, CH=N-).

20 Ejemplo 12

1(E)-oxima de 4-(17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9,15-trien-11 β -il)benzaldehído

De una manera análoga a la del Ejemplo 1, a partir del 4-(17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9,15-trien-11 β -il)-benzaldehído con hidrocloreuro de hidroxilamina en el seno de piridina.

Punto de fusión: de 229 a 231°C (en acetona)

$\alpha_D = +298^\circ$ (CHCl_3)

30

Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 [δ , ppm]: 0,54 (s, 3H, H-18), 1,63 (s, 1H, OH), 4,36 (s, 1H, 17 α), 4,43 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H-11 α), 5,72 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz, protón olefínico), 5,79 (s, 1H, H-4), 5,93 (d, 1H, $J = 6,4$ Hz, protón olefínico), 7,19 y 7,48 (2d, 4H, $J = 8,4$ y $8,8$ Hz, sistema A,A', B,B' de los protones aromáticos), 7,61 (s, 1H, NOH), 8,09 (s, 1H, CH=N-).

35

Preparación del compuesto de partida

4,8 g de 3,3-dimetoxi-11 β -[4-(1,1-etilendioxi)-metil]fenil}-5 α -hidroxi-estr-9-en-17-ona se disuelven en 180 ml de THF. A -70°C se añaden gota a gota mediando protección con argón, consecutivamente, 15 ml de una solución 2 M de diisopropil-amiduro de litio en el seno de una mezcla de THF, heptano y etilbenceno y 5,1 ml de trimetil-clorosilano. Se deja llegar a la temperatura ambiente, se introduce con agitación en una solución acuosa de bicarbonato de sodio, se extrae con acetato de etilo y se trata de la manera que es usual. El etilen-acetal de 4-(3,3-dimetoxi-5 α -hidroxi-17-trimetilsililoxi-estra-9,15-dien-11 β -il)benzaldehído se aísla como una espuma de color amarillo. 6,1 g del producto bruto se disuelven en 50 ml de acetonitrilo, se mezclan con 2,47 g de acetato de paladio(II), se agitan durante 4 horas a la temperatura ambiente, se filtran a través de Kieselgur (tierra de infusorios), se concentran por evaporación, se cromatografían y se recrystalizan a partir de terc.-butil-metil-éter.

961 mg del etilen-acetal de 4-(3,3-dimetoxi-5 α -hidroxi-17-oxoestra-9,15-dien-11 β -il)benzaldehído obtenido de esta manera se disuelven en 5 ml de metanol, se enfrían a -10°C, se mezclan con 30 mg de bicarbonato de sodio y a continuación con 745 mg de $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ y con 348 mg de borohidruro de sodio en 20 ml de metanol. Se introduce con agitación, después de 20 minutos, en una mezcla de hielo y agua, se filtra con succión el etilen-acetal de 4-(5 α ,17 β -dihidroxi-3,3-dimetoxi-estra-9,15-dien-11 β -il)benzaldehído, se lava posteriormente con agua y la sustancia se disuelve con acetona. Después de haber añadido 1 ml de agua y 150 mg de ácido p-tolueno-sulfónico, los grupos protectores se separan, y después de 2 horas se introduce con agitación en una mezcla de hielo y agua. Se filtra con succión, se seca y después de la cromatografía se recrystaliza el 4-(17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9,15-trien-11 β -il)benzaldehído a partir de acetona.

Punto de fusión: de 180 a 183°C (en acetona)

$\alpha_D = +162^\circ$ (CHCl_3)

60

Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 [δ , ppm]: 0,53 (s, 3H, H-18), 1,63 (s, 1H, OH), 4,37 (s, 1H, H-17 α), 4,50 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz, H-11 α), 5,72 (d, 1H, protón olefínico), 5,80 (s, 1H, H-4), 5,93 (d, 1H, $J = 7,67$ Hz, protón olefínico), 7,36 y 7,80 (2d, 4H, $J = 8,0$ Hz y $8,8$ Hz, sistema A,A', B, B' de los protones aromáticos), 9,96 (s, 1H, CH=O).

65

ES 2 273 061 T3

Ejemplo 13

1-(E)oxima de 4-(17 β -acetoxi-4'-bromo-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído

5 528 mg de 4-(4'-bromo-17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído se acetilan de acuerdo con el Ejemplo 3 y a continuación se oximan de acuerdo con el Ejemplo 1.

Punto de fusión: 158-161°C (con descomposición, en acetona)

10 $\alpha_D = +155^\circ$ (CHCl₃)

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,48 (s, 3H, H-18), 2,04 (s, 3H, COCH₃), 4,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H-11 α), 4,62 (t, 1H, J = 7,6 Hz, H-17 α), 7,16 y 7,49 (2d, 4H, J = 8,0 y 8,8 Hz, sistema A,A', B,B' de los protones aromáticos), 7,92 (s, 1H, NOH), 8,10 (s, 1H, CH=N-).

15

Ejemplo 14

1-(E)-O-acetil-oxima de 4-(17 β -acetoxi-4'-bromo-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído

20

100 mg de 1-[E]-oxima de 4-(17 β -acetoxi-4'-bromo-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído se acetilan de acuerdo con el Ejemplo 3.

Punto de fusión: de 114 a 118°C (con una mezcla de dietiléter y n-hexano)

25

$\alpha_D = +147^\circ$ (CHCl₃)

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,45 (s, 3H, H-18), 2,03 y 2,23 (2s, 2 x 3H, 2x COCH₃), 4,37 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-11 α), 4,62 (t, 1H, J = 8,4 Hz, H-17 α), 7,22 y 7,65 (2d, 4H, J = 8,0 Hz, sistema A,A', B,B' de los protones aromáticos), 8,32 (s, 1H, CH=N-).

30

Ejemplo 15

35 *1(E)-oxima de 4-(17 β -etoxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)-benzaldehído*

A partir de 4-(17 β -etoxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído con hidrocloreuro de hidroxilamina en el seno de piridina de acuerdo con Ejemplo 1.

40 Punto de fusión: de 100 a 103°C (en acetona)

$\alpha_D = +256^\circ$ (CHCl₃)

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,44 (s, 3H, H-18), 1,71 (t, 3H, CH₂CH₃), 3,33 (t, 1H, J = 8,0 Hz, 17 α -H), 3,5 (m, 2H, CH₂CH₃), 4,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H, H-11 α), 5,77 (s, 1H, H-4), 7,20 (d, 2H, J = 8,0 Hz, protones aromáticos), 7,48 (d, 2H, J = 8,4 Hz, protones aromáticos), 7,69 (s, 1H, NOH), 8,10 (s, 1H, CH=N-).

45

Preparación del compuesto de partida

50 De una manera análoga a la del Ejemplo 5 a partir del neopentil-acetal de 4-(3,3-dimetoxi-5 α ,17 β -dihidroxi-estr-9-en-11 β -il)benzaldehído y de bromuro de etilo y de terc.-butanolato de potasio en el seno de THF, para dar el neopentil-acetal de 4-(3,3-dimetoxi-17 β -etoxi-5 α -hidroxi-estr-9-en-11 β -il)benzaldehído.

Punto de fusión: de 161 a 168°C (en metanol)

55

$\alpha_D = +15^\circ$ (CHCl₃)

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,36 (s, 3H, H-18), 0,86 y 1,03 (2s, en cada caso 3H, 3-acetal CH₃), 1,14 (t, 3H, CH₂CH₃), 3,26 (t, 1H, J = 8,0 Hz, 17 α -H), 3,3 (2s, 6H, 2x OCH₃), 3,48 a 3,57 (m, 6H, 3 x CH₂), 4,22 (d, 1H, H-11 α), 4,39 [s, 1H, CH-(OR)₂], 5,35 (s, 1H, OH), 7,21 (d, 2H, J = 8,0 Hz, protones aromáticos), 7,31 (d, 2H, J = 8,4 Hz, protones aromáticos).

60

La subsiguiente hidrólisis para dar el 4-(17 β -etoxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído.

65 Punto de fusión: de 149 a 152°C (en terc.-butil-metil-éter)

$\alpha_D = +216^\circ$ (CHCl₃)

ES 2 273 061 T3

Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 [δ , ppm]: 0,42 (s, 3H, H-18), 1,16 (t, 3H, CH_3 de etilo), 3,31 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz, $17\alpha\text{-H}$), 3,48 (q, 2H, CH_2CH_3), 4,40 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-11 α), 5,78 (s, 1H, H-4), 7,37 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, protones aromáticos), 7,80 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, protones aromáticos), 8,96 (s, 1H, $\text{CH}=\text{O}$).

5 Ejemplo 16

1(E)-oxima de 4-(17 β -benzoíloxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído

De una manera análoga a la del Ejemplo 3 a partir de 4-(17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído y de cloruro de benzoílo en el seno de piridina, y por subsiguiente oximación con hidrocloreto de hidroxilamina en el seno de piridina de acuerdo con el Ejemplo 1.

Punto de fusión: de 132 a 133°C (en acetona)

15 $\alpha_D = +219^\circ$ (CHCl_3)

Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 [δ , ppm]: 0,61 (s, 3H, H-18), 4,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-11 α), 4,89 (t, 1H, $17\alpha\text{-H}$), 5,79 (s, 1H, H-4), 7,19 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, protones aromáticos), 7,40-7,55 (m, 5H, aromático), 7,99 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, protones aromáticos), 8,09 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N-}$).

20 Ejemplo 17

1(E)-oxima de 4-(17 β -benciloxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído

25 De una manera análoga a la del Ejemplo 1 a partir de 4-(17 β -benciloxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído y de hidrocloreto de hidroxilamina en el seno de piridina.

Punto de fusión: de 103 a 109°C (en acetona)

30 Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 [δ , ppm]: 0,51 (s, 3H, H-18), 3,42 (t, $J = 8,0$ Hz, H-17 α), 4,33 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-11 α), 4,49 (q, 2H, PhCH_2), 5,76 (s, 1H, H-4), 7,19 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, protones aromáticos), 7,25-7,34 (m, 5H, aromático), 7,48 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, protones aromáticos), 8,09 s, 1H, $\text{CH}=\text{N-}$).

Preparación del compuesto de partida

35 790 mg del neopentil-cetal de [4-(3,3-dimetoxi)-5 α ,17 β -dihidroxi-estr-9-en-11 β -il)benzaldehído] se hacen reaccionar en 15 ml de tolueno con 1 ml de bromuro de bencilo en presencia de 675 mg de terc.-butanolato de potasio, de acuerdo con el Ejemplo 5. El producto bruto se hidroliza en 8 ml de acetona con 100 mg de ácido p-tolueno-sulfónico en el transcurso de 3 horas para dar el 4-(17 β -benciloxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído.

40 Punto de fusión: de 83 a 87°C (en acetona)

45 Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 [δ , ppm]: 0,48 (s, 3H, H-18), 3,42 (t, 1H, H-17 α), 4,39 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-11 α), 4,52 (q, 2H, $J = 12,0$ Hz, $J = 35,6$ Hz, CH_2Ph), 5,77 (s, 1H, H-4), 7,29-7,35 (m, 5H, aromático), 7,36 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, protones aromáticos), 7,80 (d, 2H, $J = 8,0$ Hz, protones aromáticos), 9,96 (s, 1H, $\text{CH}=\text{O}$).

Ejemplo 18

1(E)-[(N-etil)carbonil]oxima de 4-(17 β -metoxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído

50 De una manera análoga a la del Ejemplo 1, a partir de la 1(E)-oxima de 4-(17 β -metoxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído con isocianato de etilo en el seno de tolueno.

Punto de fusión: de 175 a 176°C

55 $\alpha_D = +291^\circ$ (CHCl_3)

60 Espectro de ^1H -RMN en CDCl_3 [δ , ppm]: 0,42 (s, 3H, H-18), 1,23 (t, 3H, etilo), 3,25 (t, 1H, H-17 α), 3,34 (s, 3H, OCH_3), 3,37 (q, 2H, CH_2CH_3), 4,38 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, H-11 α), 5,78 (s, 1H, H-4), 6,21 (t, 1H, NH), 7,26 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz, protones aromáticos), 7,58 (s, 2H, $J = 8,0$ Hz, protones aromáticos), 8,28 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N-}$).

Ejemplo 19

1(E)-oxima de 4-(4'-bromo-17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído

65 De una manera análoga a la del Ejemplo 1, a partir de 4-(4'-bromo-17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)-benzaldehído y de hidrocloreto de hidroxilamina en el seno de piridina.

ES 2 273 061 T3

Punto de fusión: a partir de 273°C (con descomposición, en un éter)

$\alpha_D = +209^\circ$ (CHCl₃)

- 5 Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,44 (s, 3H, H-18), 3,68 (t, 1H, H-17 α), 4,36 (d, J = 6,8 Hz, 1H, H-11 α), 7,17 y 7,47 (2d, 4H, J = 8,0 Hz, sistema A,A', B,B' de los protones aromáticos), 8,09 (s, 1H, CH=N-), 8,35 (s, 1H, NOH).

Preparación del compuesto de partida

- 10 El 4-(17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)-benzaldehído se hace reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 5 en el seno de THF con NBS para dar el 4-(4'-bromo-17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il)benzaldehído y se purifica por cromatografía. El producto purificado se emplea directamente en la oximación.

- 15 Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,52 (s, 3H, H-18), 1,27 (s, 3H, 17 α -CH₃), 3,21 (2t, 1H, OH), 4,41 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-11 α), 7,34 y 7,79 (2d, 4H, J = 8,0 Hz, sistema A,A', B,B' de los protones aromáticos), 9,96 (s, 1H, CH=O).

Ejemplo 20

- 20 *1(E)-[O-(etilamino)carbonil]-oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -hidroximetil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído*

- 25 1,5 g de la 1(E)-[O-(etilamino)carbonil]oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(tetrahidropiranoóxi)metil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído se disuelven en 30 ml de ácido acético glacial y se agitan durante 24 h a 50°C días. A continuación se incorpora con agitación en una solución acuosa de NaHCO₃, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se evapora en vacío y el residuo cristalino (1,33 g) se purifica mediante cromatografía de resolución súbita en presencia de gel de sílice con una mezcla de tolueno y acetona.

- 30 Punto de fusión: de 164 a 166°C (en acetona)

$\alpha_D = +258^\circ$ (CHCl₃)

- 35 Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ + D₂O [δ , ppm]: 0,55 (s, 3H, H-18), 1,23 (t, 3H, CH₂CH₃), 1,62 (s, 3H, CH₃), 3,37 (m, 2H, CH₂), 3,35 y 3,79 (2d, 2H, J = 10,8 Hz, CH₂OH), 4,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-11 α), 5,78 (s, 1H, H-4), 7,26 (d, 2H, J = 8,0 Hz, protones aromáticos), 7,58 (d, 2H, J = 8,0 Hz, protones aromáticos), 8,28 (s, 1H, CH=NOR).

Preparación del compuesto de partida

- 40 Etapa 1

De una manera análoga a la del Ejemplo 9, se transforma el etilen-acetal de 4-(3,3-dimetoxi-5 α -hidroxi-17-oxoestr-9-en-11 β -il)benzaldehído en el etilen-acetal de 4-(3,3-dimetoxi-5 α -hidroxi-17(S)-espiro-epoxi-estr-9-en-11 β -il)benzaldehído.

- 45 19,4 g del etilen-acetal de 4-(3,3-dimetoxi-5 α -hidroxi-17(S)-espiro-epoxi-estr-9-en-11 β -il)benzaldehído se disuelven en 250 ml de N-metil-2-pirrolidona. Se añaden gota a gota 145 ml de NaOH acuoso 2 N, se calienta a 100°C durante 2 h, se enfría y se introduce gota a gota en 250 ml de una solución acuosa al 10% de NH₄Cl. Después de haber extraído con acetato de etilo, la fase orgánica se lava en condiciones neutras, se seca y se evapora bajo vacío. Se obtienen 19,5 g (rendimiento 65%) del etilen-acetal de 4-(3,3-dimetoxi-5 α -17 β -dihidroxi-17 α -hidroximetil-estr-9-en-11 β -il)benzaldehído como un producto bruto. El espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ + D₂O [δ , ppm]: 0,47 (s, 3H, H-18), 3,21 y 3,22 (2s, en cada caso 3H, OCH₃), 3,40 y 3,74 (2d, 2H, J = 10,8 Hz, CH₂OH), 4,07 (m, 4H, etilen acetal), 4,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H, H-11 α), 5,76 (s, 1H, acetal de benzaldehído), 7,23 (d, 2H, J = 8,0 Hz, protones aromáticos), 7,37 (d, 2H, J = 8,0 Hz, protones aromáticos).

- 55 Este producto se disuelve en 120 ml de tetrahidrofurano, se mezcla con 12 ml de agua y con 5,3 g de ácido p-tolueno-sulfónico. Se agita durante 4 h a la temperatura ambiente. A continuación, la solución se neutraliza con una solución acuosa de NaHCO₃ y se aíslan con acetato de etilo, de acuerdo con el procedimiento de tratamiento usual, 8,5 g de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(hidroximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído como una espuma de color amarillo claro, la cual se purifica por cromatografía de resolución súbita (rendimiento 65%).

Punto de fusión: de 116 a 123°C (en acetona)

$\alpha_D = +185^\circ$ (CHCl₃)

- 65 Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,60 (s, 3H, H-18), 3,43 y 3,79 (2d, 2H, J = 10,8 Hz, CH₂OH), 4,32 (d, J = 7,4 Hz, 1H, H-11 α), 5,74 (s, 1H, H-4), 6,67 (d, 2H, J = 8,0 Hz, protones aromáticos), 7,00 (d, 2H, J = 8,0 Hz, protones aromáticos), 9,98 (CHO).

Etapa 2

5,4 g de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(hidroximetil)-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído se hacen reaccionar en el seno de 50 ml de cloruro de metileno con 16,9 ml de 3,4-dihidro-2H-pirano y 335 mg de 4-toluenosulfonato de piridinio en el transcurso de 1 h a la temperatura ambiente. A continuación, la solución se introduce con agitación en 100 ml de una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrae con cloruro de metileno, la solución orgánica se lava en condiciones neutras, se seca sobre Na₂SO₄, se separa por filtración y el disolvente se concentra por evaporación en vacío. Se obtienen 7,3 g de una mezcla de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(tetrahidropiraniloxi)-metil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído y de 4-[17 β -tetrahidropiraniloxi,17 α -tetrahidropiraniloxi)-metil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído. Después de una cromatografía con resolución súbita en presencia de gel de sílice con un gradiente de mezclas de tolueno y acetona, se aíslan 4,7 g de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(tetrahidropiraniloxi)metil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído.

Pureza LC/MS: 491 (M⁺ + 1) 99% de área (mezcla de isómeros, THP-monoéter 87% y 12%)

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,53 (s, 3H, H-18), 4,44 (d, J = 6,4 Hz, 1H, H-11 α), 4,56 y 4,60 (2t, 2H, CH₂OH), 5,79 (s, 1H, H-4), 7,36 (d, 2H, J = 8,0 Hz, protones aromáticos), 7,79 (d, 2H, J = 8,0 Hz, protones aromáticos), 9,95 (CHO).

Etapa 3

De una manera análoga a la del Ejemplo 1, a partir de 4,75 g de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(tetrahidroxipiraniloxi)-metil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído y 603 mg del hidrocloreuro de hidroxilamina en 45 ml de piridina, se obtienen 4,8 g de oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(tetrahidropiraniloxi)metil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]-benzaldehído, que se purifican por cromatografía de resolución súbita en presencia de gel de sílice con un gradiente de mezclas de tolueno y acetona.

Pureza LC/MS: 491 (M⁺ + 1) 99% de área (mezcla de isómeros, THP-monoéter -93% y 6%)

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,88 (s, 3H, H-18), 4,44 (d, J = 6,4 Hz, 1H, H-11 α), 4,55 y 4,60 (2t, 2H, CH₂OH), 5,77 (s, 1H, H-4), 7,19 (d, 2H, J = 8,4 Hz, protones aromáticos), 7,46 (d, 2H, J = 8,4 Hz, protones aromáticos), 8,09 (CH=NOH).

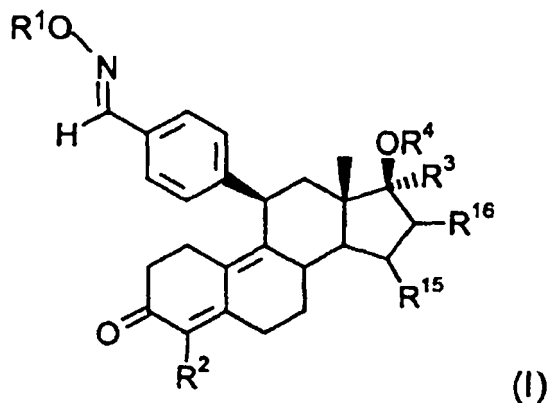
Etapa 4

De una manera análoga a la del Ejemplo 4, a partir de 1,32 g de la oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(tetrahidroxipiraniloxi)metil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído con isocianato de etilo en el seno de tolueno, se obtienen 1,54 g de la 1-(E)-[O-(etilamino)-carbonil]oxima de 4-[17 β -hidroxi-17 α -(tetrahidropiraniloxi)metil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído como un producto bruto, que se emplean en la etapa final sin purificación ulterior.

Espectro de ¹H-RMN en CDCl₃ [δ , ppm]: 0,55 (s, 3H, H-18), 1,23 (t, 3H, CH₂CH₃), 3,4 (m, 2H, CH₂CH₃), 4,44 (m, 1H, H-11 α), 4,6 y 4,90 (2m, 2H, CH₂OR), 5,77 (s, 1H, H-4), 6,22 (s, 1H, NH), 7,26 (d, 2H, J = 8,4 Hz, protones aromáticos), 7,57 (d, 2H, J = 8,4 Hz, protones aromáticos), 8,29 (CH=NOR).

REIVINDICACIONES

1. Utilización de compuestos de la fórmula general I



en la que los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 así como R^{15} y R^{16} poseen los siguientes significados:

R^1 es un átomo de hidrógeno, un radical alcanófilo con 1 a 10 átomos de carbono o un radical benzoílo eventualmente sustituido con 6-10 átomos de carbono o un radical CONHR^5 , siendo

R^5 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o acilo en cada caso con 1-10 átomos de carbono o un radical alquilarilo o aralquilo en cada caso con 6-10 átomos de carbono,

R^2 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo CF_3 ,

R^3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo CH_2X , en el que X representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un radical alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono, un radical $(\text{CH}_2)_n$ CH_2Y con $n = 0$ ó 1 e Y representa un átomo de halógeno, realizándose que, cuando

R^2 es un átomo de halógeno, R^3 puede significar adicionalmente un grupo $\text{C}_n\text{F}_m\text{H}_o$, siendo $n = 1, 2, 3, 4$ ó 5 , $m > 1$ y $m + o = 2n + 1$.

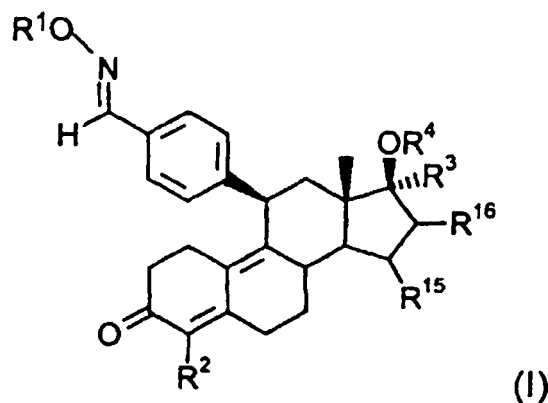
R^4 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcanófilo en cada caso a base de 1-10 átomos de carbono o un radical benzoílo con 6-10 átomos de carbono o un radical $-\text{CONHR}^5$, poseyendo R^5 el significado arriba indicado,

R^{15} y R^{16} representan átomos de hidrógeno o en común un doble enlace,

y de sus sales farmacéuticamente aceptables,

para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de hemorragias disfuncionales.

2. Utilización de compuestos de la fórmula general I



ES 2 273 061 T3

en la que los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 así como R^{15} y R^{16} poseen los siguientes significados:

R^1 es un átomo de hidrógeno, un radical alcanofilo con 1 a 10 átomos de carbono o un radical benzoilo eventualmente sustituido con 6-10 átomos de carbono o un radical CONHR^5 , siendo

R^5 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o acilo en cada caso con 1-10 átomos de carbono o un radical alquilarilo o aralquilo en cada caso con 6-10 átomos de carbono,

R^2 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo CF_3 ,

R^3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo CH_2X , en el que X representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un radical alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono, un radical $(\text{CH}_2)_n$ CH_2Y con $n = 0$ ó 1 e Y representa un átomo de halógeno, realizándose que, cuando

R^2 es un átomo de halógeno, R^3 puede significar adicionalmente un grupo $\text{C}_n\text{F}_m\text{H}_o$, siendo $n = 1, 2, 3, 4$ ó 5, $m > 1$ y $m + o = 2n + 1$.

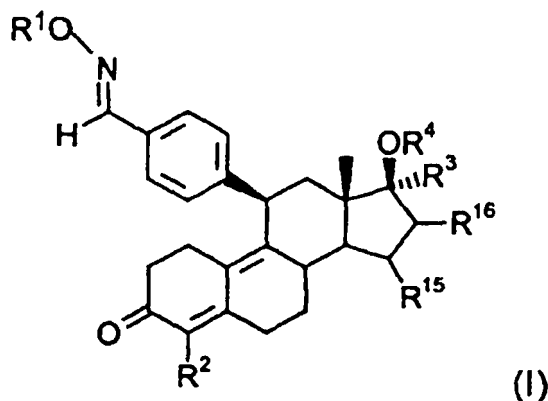
R^4 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcanofilo en cada caso a base de 1-10 átomos de carbono o un radical benzoilo con 6-10 átomos de carbono o un radical $-\text{CONHR}^5$, poseyendo R^5 el significado arriba indicado,

R^{15} y R^{16} representan átomos de hidrógeno o en común un doble enlace,

y de sus sales farmacéuticamente aceptables,

para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de la dismenorrea.

3. Utilización de compuestos de la fórmula general I



en la que los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 así como R^{15} y R^{16} poseen los siguientes significados:

R^1 es un átomo de hidrógeno, un radical alcanofilo con 1 a 10 átomos de carbono o un radical benzoilo eventualmente sustituido con 6-10 átomos de carbono o un radical CONHR^5 , siendo

R^5 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o acilo en cada caso con 1-10 átomos de carbono o un radical alquilarilo o aralquilo en cada caso con 6-10 átomos de carbono,

R^2 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo CF_3 ,

R^3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo CH_2X , en el que X representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un radical alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono, un radical $(\text{CH}_2)_n$ CH_2Y con $n = 0$ ó 1 e Y representa un átomo de halógeno, realizándose que, cuando

R^2 es un átomo de halógeno, R^3 puede significar adicionalmente un grupo $\text{C}_n\text{F}_m\text{H}_o$, siendo $n = 1, 2, 3, 4$ ó 5, $m > 1$ y $m + o = 2n + 1$.

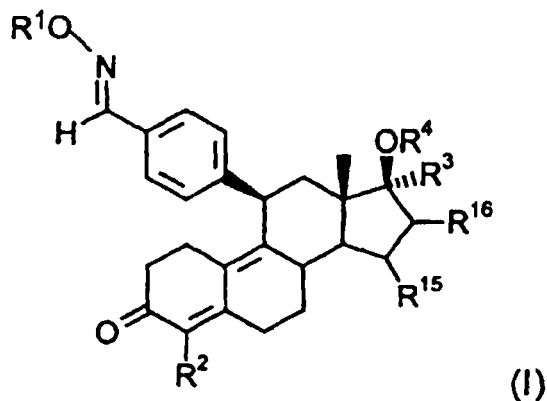
R^4 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcanofilo en cada caso a base de 1-10 átomos de carbono o un radical benzoilo con 6-10 átomos de carbono o un radical $-\text{CONHR}^5$, poseyendo R^5 el significado arriba indicado,

R^{15} y R^{16} representan átomos de hidrógeno o en común un doble enlace,

y de sus sales farmacéuticamente aceptables,

para la preparación de medicamentos destinados a la inducción de una amenorrea.

4. Utilización de compuestos de la fórmula general I



en la que los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 así como R^{15} y R^{16} poseen los siguientes significados:

R^1 es un átomo de hidrógeno, un radical alcanoilo con 1 a 10 átomos de carbono o un radical benzoilo eventualmente sustituido con 6-10 átomos de carbono o un radical CONHR^5 , siendo

R^5 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o acilo en cada caso con 1-10 átomos de carbono o un radical alquilarilo o aralquilo en cada caso con 6-10 átomos de carbono,

R^2 significa un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno o un grupo CF_3 ,

R^3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo CH_2X , en el que X representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un radical alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono, un radical $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{Y}$ con $n = 0$ ó 1 e Y representa un átomo de halógeno, realizándose que, cuando

R^2 es un átomo de halógeno, R^3 puede significar adicionalmente un grupo $\text{C}_n\text{F}_m\text{H}_o$, siendo $n = 1, 2, 3, 4$ ó 5 , $m > 1$ y $m + o = 2n + 1$.

R^4 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcanoilo en cada caso a base de 1-10 átomos de carbono o un radical benzoilo con 6-10 átomos de carbono o un radical $-\text{CONHR}^5$, poseyendo R^5 el significado arriba indicado,

R^{15} y R^{16} representan átomos de hidrógeno o en común un doble enlace,

y de sus sales farmacéuticamente aceptables,

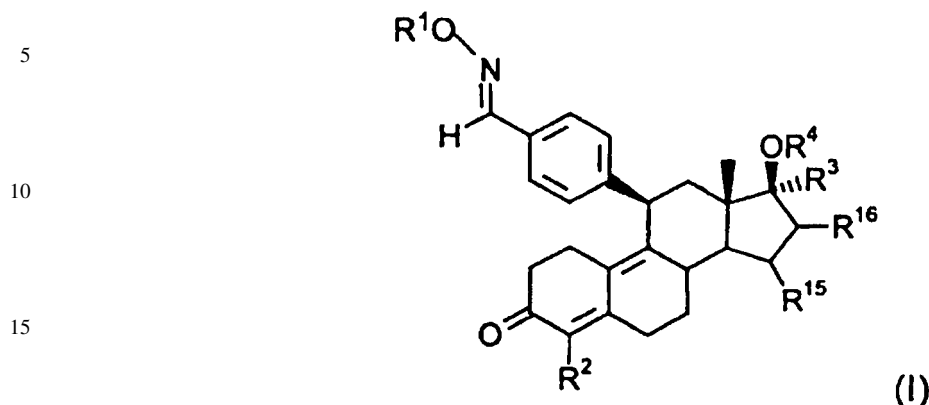
para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de trastornos hormonales en el caso de mujeres posmenopáusicas.

5. Utilización de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 2, en combinación con por lo menos un estrógeno natural o sintético en baja dosificación o sus profármacos.

6. Utilización de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizada** porque el estrógeno se emplea en forma del 3-sulfamato.

7. Utilización de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizada** porque el 3-sulfamato de estrógeno es el sulfamato de 17β -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-ilo.

8. Compuestos de la fórmula general I



20 en la que los radicales R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 así como R^{15} y R^{16} poseen los siguientes significados:

R^1 es un átomo de hidrógeno, un radical alcanóilo con 1 a 10 átomos de carbono o un radical benzoílo eventualmente sustituido con 6-10 átomos de carbono o un radical CONHR^5 , siendo

25 R^5 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o acilo en cada caso con 1-10 átomos de carbono o un radical alquilarilo o aralquilo en cada caso con 6-10 átomos de carbono,

R^2 significa un átomo de halógeno o un grupo CF_3 ,

30 R^3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo CH_2X , en el que

X representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un radical alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono, un radical $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{Y}$ con $n = 0$ ó 1 e Y representa un átomo de halógeno, realizándose que, cuando

35 R^2 es un átomo de halógeno, R^3 puede significar adicionalmente un grupo $\text{C}_n\text{F}_m\text{H}_o$, siendo $n = 1, 2, 3, 4$ ó 5, $m > 1$ y $m + o = 2n + 1$.

40 R^4 significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcanóilo en cada caso a base de 1-10 átomos de carbono o un radical benzoílo con 6-10 átomos de carbono o un radical $-\text{CONHR}^5$, poseyendo R^5 el significado arriba indicado,

R^{15} y R^{16} representan átomos de hidrógeno o en común un doble enlace,

45 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 8, en los que R^2 es un átomo de cloro o bromo.

50 10. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 8, en los que R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo CH_2X , en el que X puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un radical alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono, un radical $(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{Y}$ con $n = 0$ ó 1 e Y puede ser un átomo de halógeno,

y X y/o Y pueden ser fluoro, cloro o bromo.

55 11. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizados** porque R^4 es un átomo de hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 4 átomos de carbono.

60 12. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 8, en los que R^1 significa un átomo de hidrógeno, R^2 representa un átomo de cloro o de bromo y R^3 puede ser un átomo de hidrógeno, un grupo metilo o un grupo CH_2X , representando X un átomo de flúor, cloro o bromo o un grupo hidroxilo.

13. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 8, a saber

65 1-(E)-oxima de 4-[4'-bromo-17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[4'-bromo-17 β -hidroxi-17 α -metil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[4'-bromo-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]-benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[17 β -acetoxi-4'-bromo-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-O-acetil-oxima de 4-[17 β -acetoxi-4'-bromo-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[4'-bromo-17 β -metoxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[4'-cloro-17 β -hidroxi-17 α -trifluorometil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]-benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[4'-bromo-17 α -fluorometil-17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[4'-bromo-17 α -clorometil-17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[4'-bromo-17 α -bromometil-17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[4'-cloro-17 β -metoxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[4'-cloro-17 α -clorometil-17 β -hidroxi-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

1-(E)-oxima de 4-[17 β -metoxi-4'-trifluorometil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído,

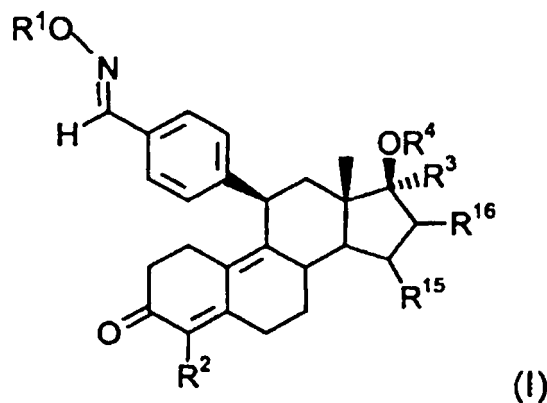
1-(E)-oxima de 4-[4'-cloro-17 β -hidroxi-17 α -metil-3-oxoestra-4,9-dien-11 β -il]benzaldehído.

14. Preparados farmacéuticos que contienen por lo menos un compuesto de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 8, así como un vehículo farmacéuticamente compatible.

15. Utilización de los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una las reivindicaciones 8 a 13, para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de la endometriosis así como de la miomatosis uterina.

16. Utilización de compuestos de la fórmula general I de acuerdo con una de las reivindicaciones 8 a 13, para la preparación de medicamentos destinados al control de la fertilidad femenina.

17. Utilización de compuestos de la fórmula general I



en la que los radicales R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ así como R¹⁵ y R¹⁶ poseen los siguientes significados:

R¹ es un átomo de hidrógeno, un radical alcanofilo con 1 a 10 átomos de carbono o un radical benzofilo eventualmente sustituido con 6-10 átomos de carbono o un radical CONHR⁵, siendo

R⁵ es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o acilo en cada caso con 1-10 átomos de carbono o un radical alquilarilo o aralquilo en cada caso con 6-10 átomos de carbono,

R² significa un átomo de hidrógeno,

R³ significa un átomo de hidrógeno o un grupo CH₂X, en el que X representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un radical alquilo con 1 ó 2 átomos de carbono, un radical (CH₂)ₙ CH₂Y con n = 0 ó 1 e Y representa un átomo de halógeno, realizándose que, cuando

R² es un átomo de halógeno, R³ puede significar adicionalmente un grupo CₙFₘHₒ, siendo n = 1, 2, 3, 4 ó 5, m > 1 y m + o = 2n + 1.

ES 2 273 061 T3

R⁴ significa un átomo de hidrógeno, un radical alquilo o alcanofilo en cada caso a base de 1-10 átomos de carbono o un radical benzoílo con 6-10 átomos de carbono o un radical -CONHR⁵, poseyendo R⁵ el significado arriba indicado,

R¹⁵ y R¹⁶ representan átomos de hidrógeno o en común un doble enlace,

y de sus sales farmacéuticamente aceptables,

para la preparación de medicamentos destinados al control de la fertilidad femenina.

18. Utilización de acuerdo con la reivindicación 16 ó 17 en combinación con por lo menos un estrógeno natural o sintético en baja dosificación o sus profármacos.

19. Utilización de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizado** porque el estrógeno se emplea en forma del 3-sulfamato.

20. Utilización de acuerdo con la reivindicación 19, **caracterizado** porque el 3-sulfamato de estrógeno es el sulfamato de 17 β -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-ilo.

Figura 1

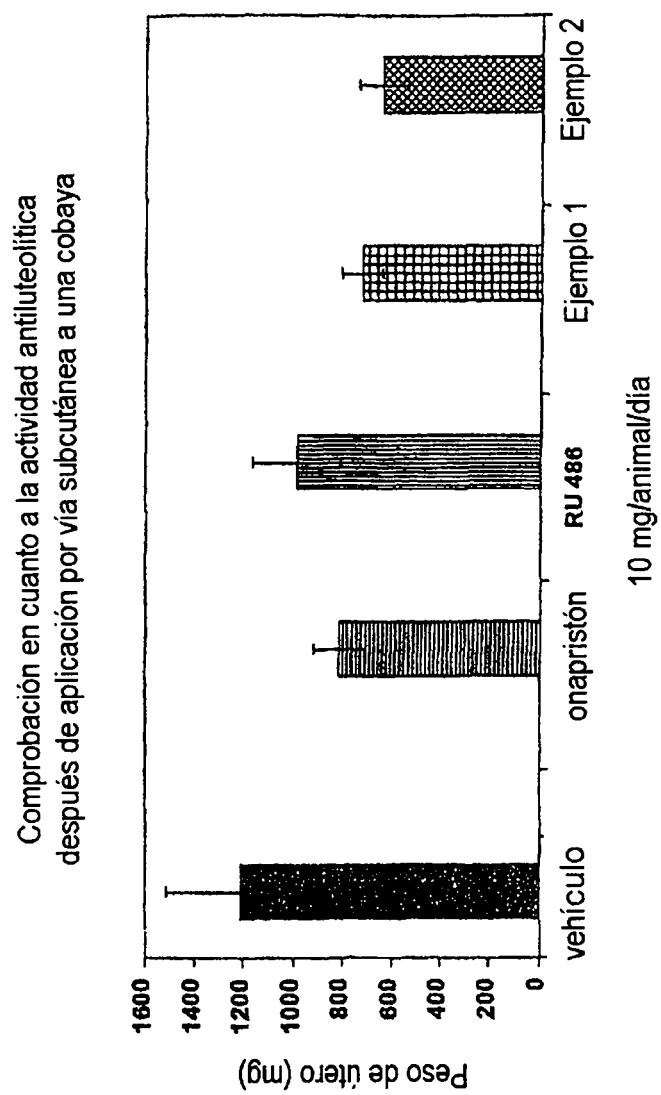


Figura 2

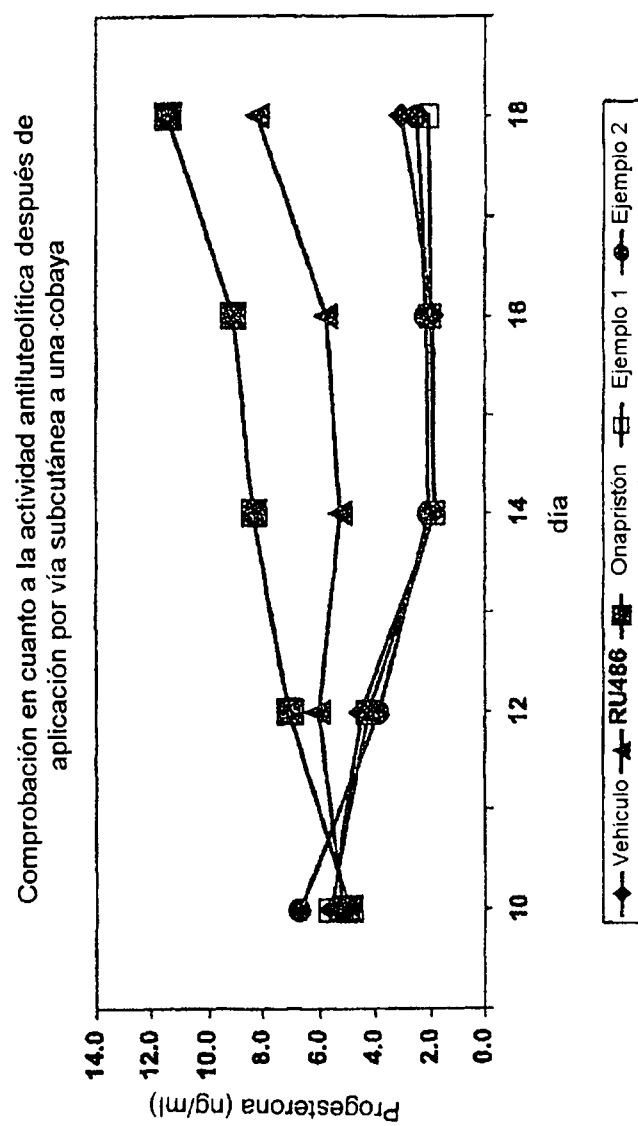


Figura 3

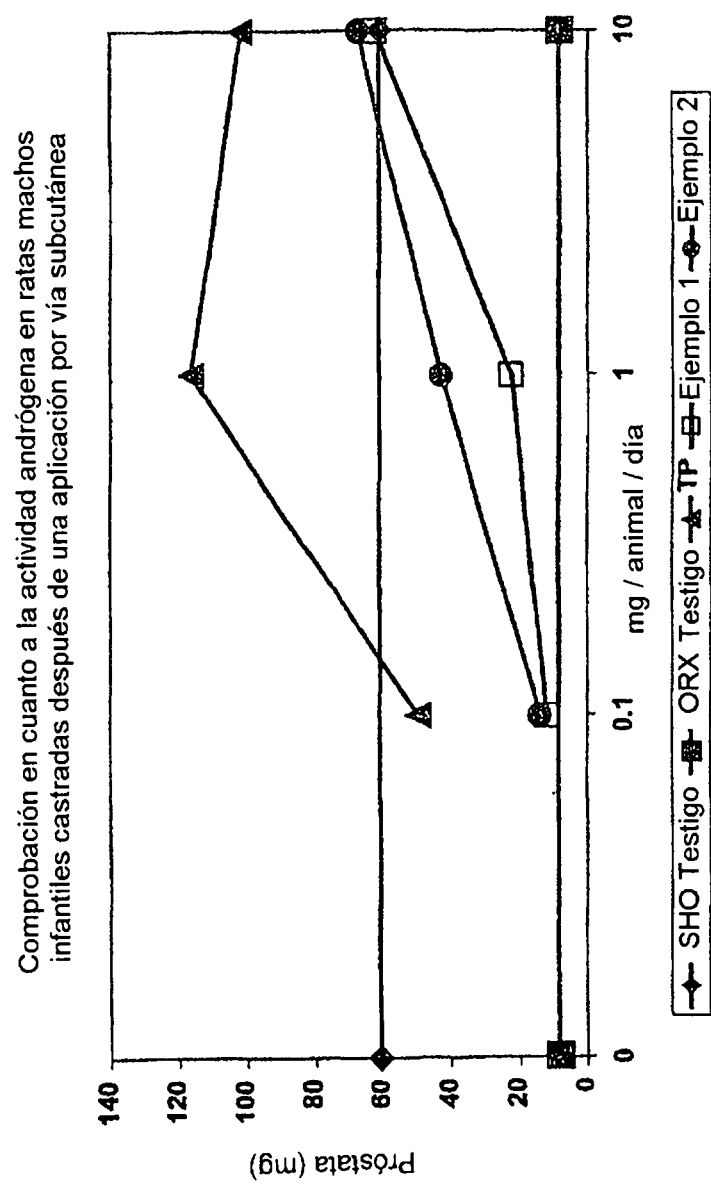


Figura 4

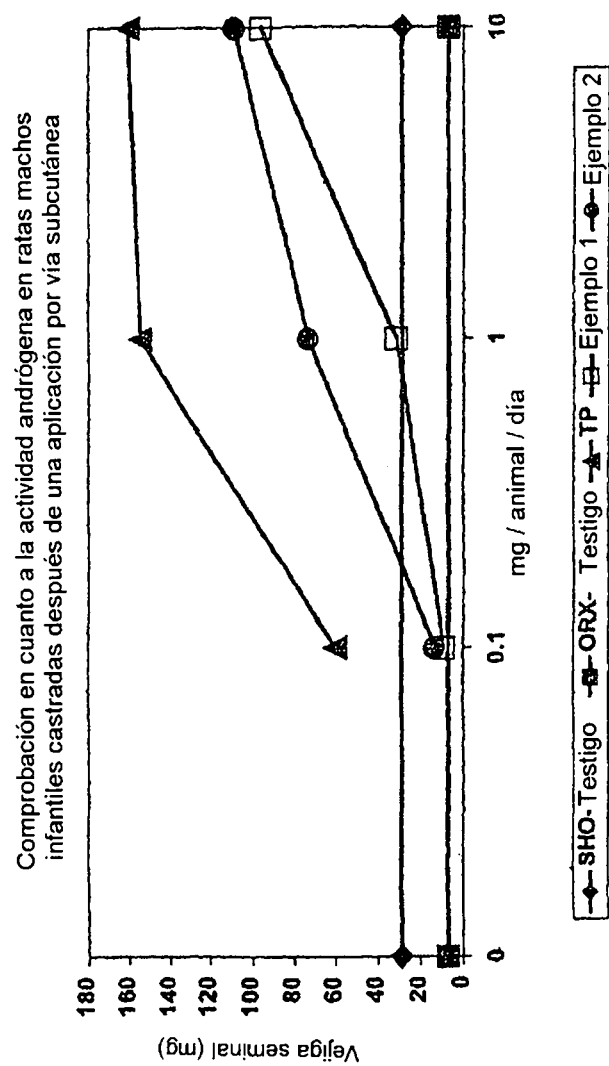


Figura 5

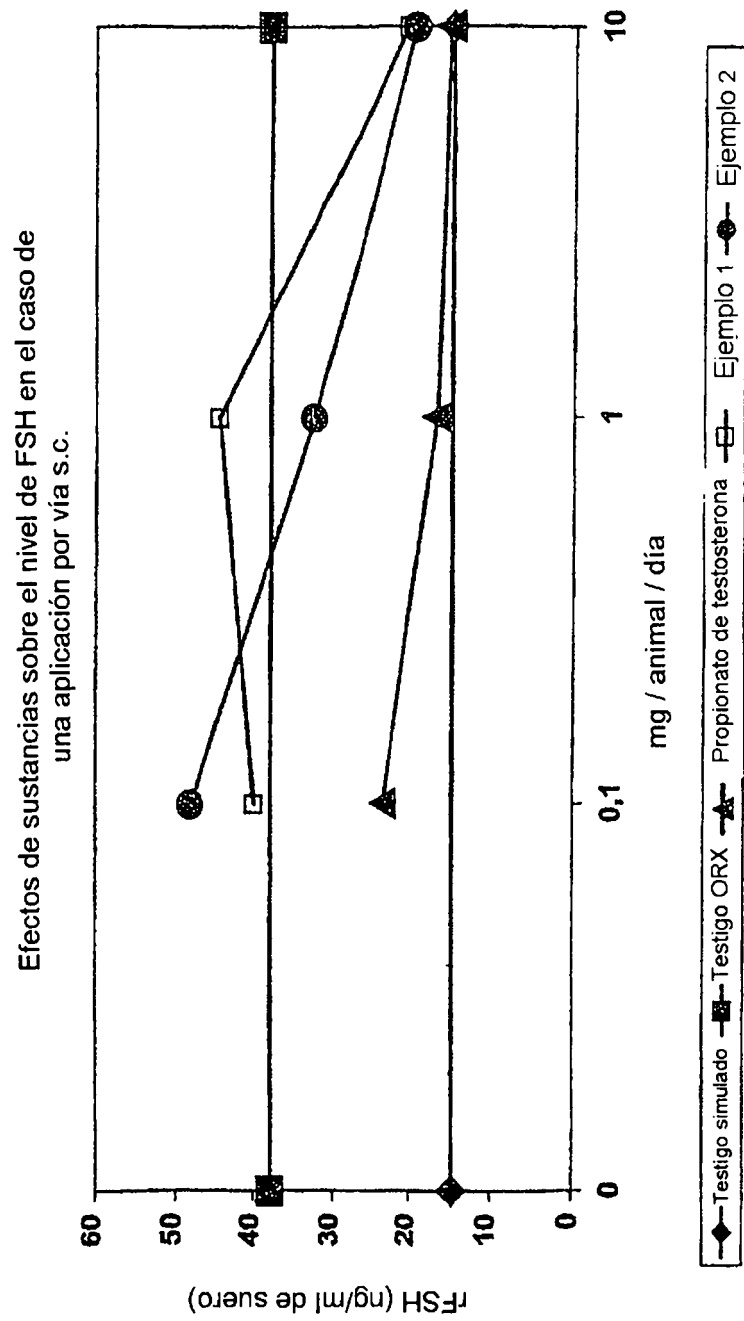


Figura 6

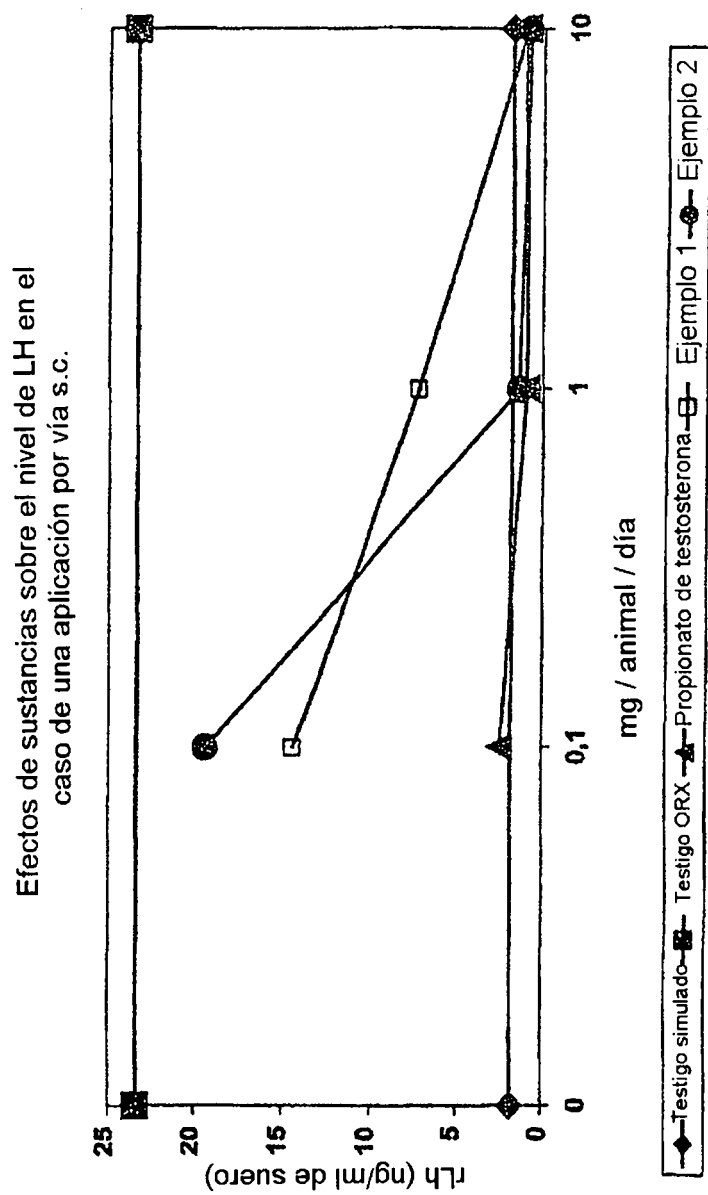


Figura 7

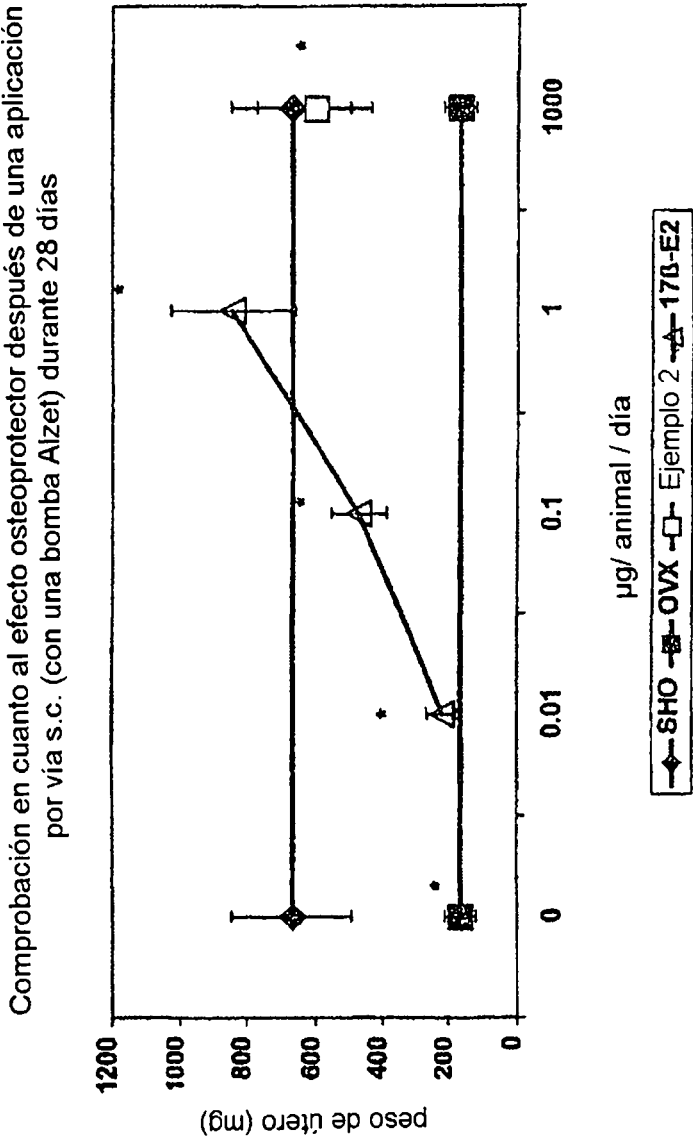


Figura 8

Comprobación en cuanto al efecto
osteoprotector después de una aplicación por vía s.c.

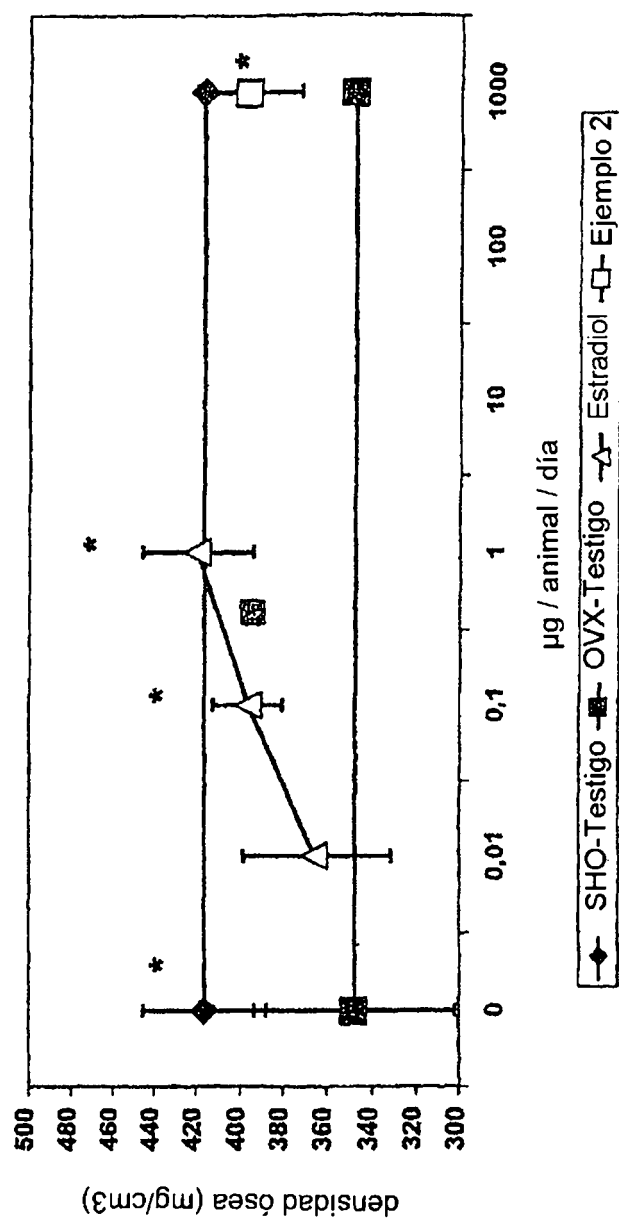


Figura 9

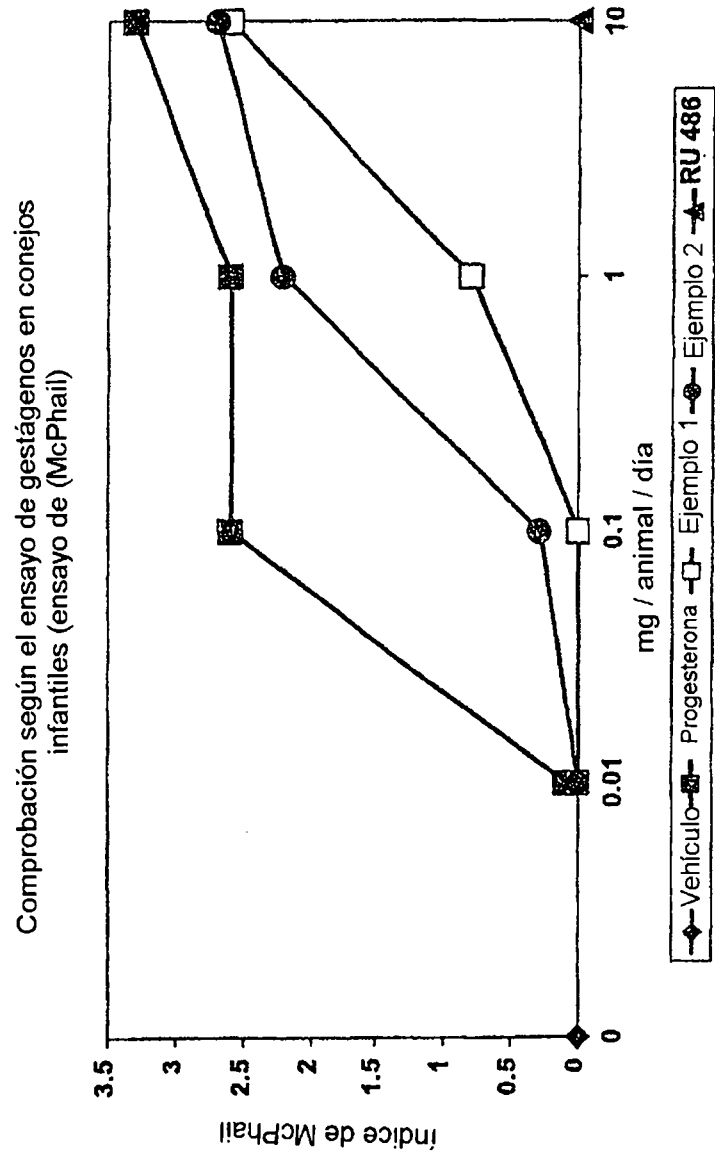


Figura 10

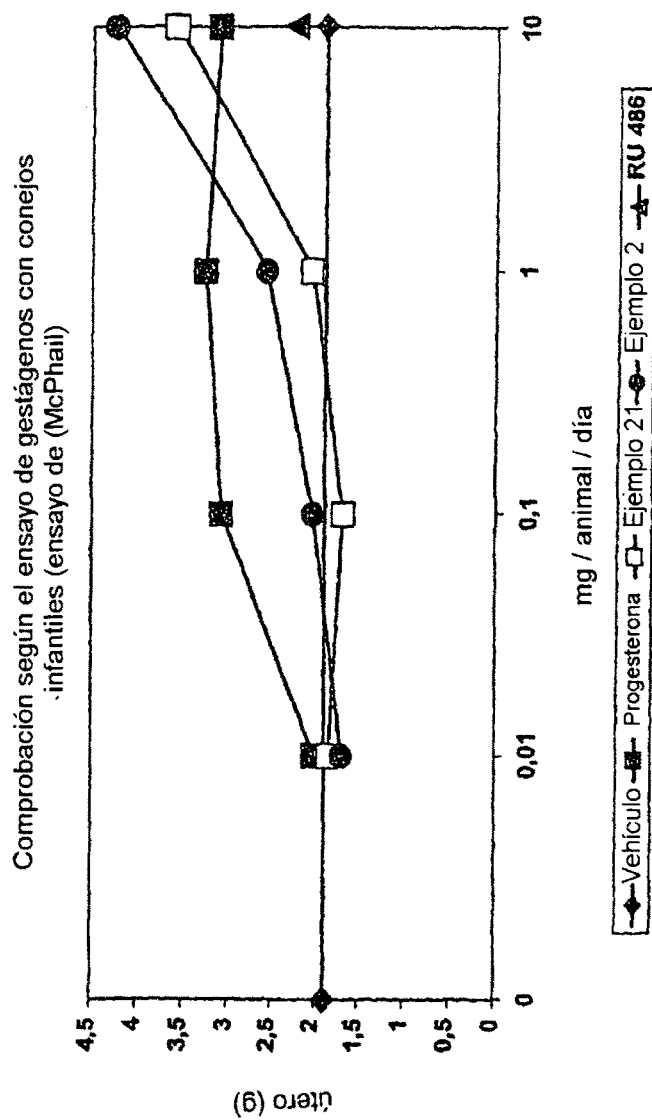


Figura 11

