

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 768**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/18** (2006.01)  
**A61P 15/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **09786717 .0**  
96 Fecha de presentación: **27.07.2009**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2323646**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.05.2011**

54 Título: **Uso de inhibidores de esteroide-sulfatasa para el tratamiento del parto antes de término**

30 Prioridad:  
**28.07.2008 EP 08161229**  
**28.07.2008 US 84082 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**13.06.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**13.06.2012**

73 Titular/es:  
**PregLem S.A.**  
**Chemin du Pré-Fleuri 3**  
**1228 Plan-les-Ouates Geneva, CH**

72 Inventor/es:  
**LOUMAYE, Ernest;**  
**CAYRON-ELIZONDO, Valérie y**  
**GOTTELAND, Jean-Pierre**

74 Agente/Representante:  
**de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 382 768 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Uso de inhibidores de esteroide-sulfatasa para el tratamiento del parto antes de término

**Campo de la Invención**

- 5 La presente invención se refiere a un uso de un inhibidor de esteroide-sulfatasa en la fabricación de un medicamento para prevención o inhibición de las contracciones uterinas prematuras. La presente invención se refiere adicionalmente a un método para prevención o tratamiento de las contracciones uterinas prematuras. Específicamente, la presente invención se refiere a inhibidores sulfamato de esteroide-sulfatasa útiles para la preparación de una formulación farmacéutica para prevención o tratamiento del parto antes de término.

**Antecedentes de la Invención**

- 10 El parto antes de término es un problema de salud importante (Slattery et al., Lancet, 2002, 360 (9344), 1489-97). Aunque el parto antes de término puede causarse deliberadamente con el fin de preservar a la madre o al bebé, hasta 50% de partos antes de término son resultado de parto idiopático antes de término, que puede estar precedido o no por rotura espontánea de la membrana (Barros et al., 2006, Obstet. Gynecol., 107 (-5): 1035-41). Dado que el parto antes de término es la causa principal de muerte perinatal, y que los costes asociados con la atención de los niños pequeños nacidos antes de término son inmensos (estimados en los Estados Unidos en 26.200 millones de dólares en total o más de 50.000 dólares por niño nacido antes de término) (Medicine lo., 2007, Institute of Medicina, 398-429).

- La fisiología del parto humano implica "maduración" del cérvix uterino (el proceso por el cual éste cambia desde una estructura firme rígida que es capaz de retener el bebé en el útero, a una estructura blanda más flexible que puede ser abierta pasivamente por las contracciones del miometrio) y la iniciación de contracciones miometriales. Una vez que el cérvix se ha abierto por las contracciones miometriales, el feto es expulsado por contracciones miometriales ayudadas por el esfuerzo de la madre. El parto antes de término parece implicar un proceso similar, por lo que las estrategias terapéuticas para prevenir el parto antes de término se han enfocado en la prevención de la iniciación de las contracciones miometriales (v.g. terapia profiláctica con progesterona), inhibición de las contracciones miometriales después que las mismas se han hecho clínicamente aparentes (tocólisis), prevención de la apertura cervical prematura (utilizando usualmente una sutura: cerclaje cervical) o estrategias para prevenir las secuelas adversas asociadas con la rotura de la membrana fetal (terapia con antibióticos). Aunque estos tratamientos aportan cierta ayuda a la reducción del riesgo de parto antes de término, no se ha demostrado concluyentemente que ninguno de ellos mejore la mortalidad o morbilidad perinatal. De hecho, la "terapia" más eficaz disponible actualmente para el tratamiento del parto antes de término es la administración de glucocorticoides a fin de mejorar la maduración de los pulmones del feto antes del nacimiento: aunque esto no tiene efecto alguno sobre la probabilidad del parto antes de término, reduce la mortalidad perinatal, el síndrome de dificultad respiratoria y la hemorragia intraventricular, con ratios de probabilidad típicas de 0,45-0,6 en los bebés tratados *in utero* comparados con los no tratados.

- En muchos animales, tales como ovejas y cabras, el momento del parto está regulado por el eje hipofisario-adrenal del feto. Los niveles crecientes de glucocorticoides, producidos por la glándula adrenal del feto en respuesta a la ACTH fetal creciente, causan un aumento en la ratio estrógeno/progesterona que conduce directamente a la estimulación de factores (tales como la prostaglandina F<sub>2α</sub>) que causan contracciones uterinas y como consecuencia el parto. El papel crucial de la glándula adrenal en estos animales ha sido demostrado por estudios que muestran que inyecciones fetales de ACTH inducen el parto, y que la hipofisectomía o adrenalectomía fetal retardan el parto indefinidamente.

- El control del parto humano está menos claro. Las teorías actuales sugieren que la iniciación del parto es el resultado de una "cascada" de parto en la cual los factores que mantienen la quietud uterina (tales como progesterona, prostaciclina, óxido nítrico y relaxina) se eliminan, y aquéllos que promueven las contracciones uterinas (tales como estrógenos, prostaglandinas, oxitocina y conexina 43, la proteína principal de las uniones de la abertura miometrial) se incrementan (Norwitz et al., 1999, The New England Journal of Medicina, 341, 660-666). Aunque la glándula adrenal del feto parece importante en el parto humano, su papel como orquestador clave está menos claro, dado que el parto puede ocurrir de modo relativamente normal cuando la glándula hipófisis fetal está ausente (anencefalia) o las glándulas adrenales del feto son hipoplásticas. Adicionalmente, no se ha demostrado consistentemente en el parto humano un aumento en los niveles estrógeno/progesterona en el suero.

- 50 El parto antes de término puede surgir por la iniciación prematura de procesos fisiológicos normales, pero puede ser desencadenado también por infección y/o inflamación intrauterinas.

- La esteroide-sulfatasa o esteril-sulfatasa (STS) es una enzima microsómica que cataliza la hidrólisis de los sulfatos de aril- y alquil-esteroides (Reed et al., 2005, Endocr. Rev., 26 (2), 171-202) que tiene un papel esencial en la regulación de la formación de esteroides biológicamente activos. La misma es particularmente crucial para la producción local de estrógenos y andrógenos activos por la conversión de sus precursores sistémicos circulantes sulfatados, a saber sulfato de estrona (E1S) y sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS), respectivamente. Tanto la estrona

como la deshidroepiandrosterona pueden convertirse en esteroides con propiedades estrogénicas (es decir, estradiol y androstenodiol).

La STS ha sido clonada, expresada (Stein et al., 1987, J. Biol. Chem., 264:13865-13872; Yen et al., 1987, Cell, 49:443-454) y le ha sido asignado el número de enzima EC 3.1.6.2. La STS ha sido identificada como implicada en cierto número de condiciones de enfermedad. Se ha encontrado que una deficiencia total en STS produce ictiosis. De acuerdo con algunos investigadores, la deficiencia en STS está bastante extendida en Japón. *Sakura et al.*, (Sakura et al., 1997, J. Inherit. Metab. Dis., 20 (6): 807-10) han informado también que las enfermedades alérgicas - tales como el asma bronquial, la rinitis alérgica, o la dermatitis atópica - pueden estar asociadas con una eficiencia en esteroide-sulfatasa. Además de estados de enfermedad que pueden estar desencadenados por una falta total de actividad de STS, un nivel incrementado de actividad de STS puede desarrollar también condiciones de enfermedad. A modo de ejemplo, existe evidencia clara que respalda un papel de la STS en el crecimiento y la metástasis del cáncer de mama. Por esta razón, se están desarrollando actualmente inhibidores de STS (STS-I) para el tratamiento del cáncer de mama, endometrio y próstata y para el tratamiento de enfermedades de la piel dependientes de andrógenos tales como el acné, la alopecia y el hirsutismo. Varias clases de quimiotipos de STS-I que se han desarrollado se revisan en Horvath et al., 2005, Expert Opin. Ther. Patents, 15 (11), 1541-1553.

Debido a la grave amenaza para el embrión y los costes considerables asociados con la atención a los niños nacidos antes de término, sería sumamente deseable desarrollar nuevos agentes activos que prevengan el parto antes de término. Esta necesidad se amplifica adicionalmente por datos recientes que sugieren un aumento en las tasas de parto antes de término en los países más desarrollados hasta 8-12% (LanghrdT-Roos et al., 2006, Bmj. 332-(7547), 937-9).

### **Sumario de la Invención**

La presente invención está dirigida hacia inhibidores de la esteroide-sulfatasa útiles en el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos de contracción uterina prematura tales como el parto antes de término. Particularmente, la invención se refiere a inhibidores sulfamato de la esteroide-sulfatasa útiles en la inhibición y/o reducción de las contracciones uterinas prematuras.

Un primer aspecto de la invención proporciona un uso de un inhibidor de la esteroide-sulfatasa o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un derivado farmacéuticamente activo del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos de contracción uterina prematura.

Un segundo aspecto de la invención se refiere a un método para prevención y/o tratamiento de trastornos de contracción uterina prematura en un paciente. El método comprende administrar un inhibidor de la esteroide-sulfatasa, o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado farmacéuticamente activo del mismo en un paciente que se encuentra en necesidad de ello.

Un tercer aspecto de la invención se refiere a un inhibidor de la esteroide-sulfatasa, así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo y derivados farmacéuticamente activos del mismo, para uso en la prevención y/o el tratamiento de trastornos de contracción uterina prematura.

Otras características y ventajas de la invención se deducirán de la descripción detallada que sigue.

### **Descripción Detallada de la Invención**

Los párrafos siguientes proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que constituyen los compuestos de acuerdo con la invención y están destinados a ser aplicados uniformemente a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a no ser que una definición establecida expresamente en otro sentido proporcione una definición más amplia.

El término "alquilo" cuando se utiliza solo o en combinación con otros términos, comprende un alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> de cadena lineal o ramificado que se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 20 átomos de carbono. Este término se ilustra por grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, i-butilo, t-butilo, n-pentilo, 1-etilpropilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 2,2-dimetilpropilo, n-hexilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, n-heptilo, 2-metilhexilo, 3-metilhexilo, 4-metilhexilo, 5-metilhexilo, n-heptilo, n-octilo, n-nonilo, n-decilo, tetrahidrogeranilo, n-dodecilo, n-tridecilo, n-tetradecilo, n-pentadecilo, n-hexadecilo, n-octadecilo, n-nonadecilo, y n-eicosanilo y análogos. Preferiblemente, éstos incluyen alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub>, más preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, de modo especialmente preferible alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, que, por analogía, se refieren respectivamente a grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 9 átomos de carbono, grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 6 átomos de carbono y grupos alquilo monovalentes que tienen 1 a 4 átomos de carbono. Particularmente, aquéllos incluyen alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>.

El término "alquenilo", cuando se utiliza solo o en combinación con otros términos, comprende un alquenilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> de cadena lineal o ramificado. Particularmente, los mismos incluyen alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, que se refiere a grupos que tienen 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos uno o dos sitios de insaturación alquenilo. El mismo puede tener cualquier número disponible de enlaces dobles en cualesquiera posiciones disponibles, y la configuración del enlace doble puede ser la configuración (E) o (Z). Este término se ilustra por grupos tales como vinilo, alilo, isopropenilo, 1-

- propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-heptenilo, 1-octenilo, geranilo, 1-decenilo, 1-tetradecenilo, 1-octadecenilo, 9-octadecenilo, 1-eicosenilo, y 3, 7, 11, 15-tetrametil-1-hexadecenilo, y análogos. Preferiblemente, éstos incluyen alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, más preferiblemente alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. Entre otros, se prefieren especialmente vinilo o etenilo (-CH=CH<sub>2</sub>), n-2-propenilo (alilo, -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), isopropenilo, 1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, y 3-metil-2-butenilo y análogos.
- El término "alquinilo" cuando se utiliza solo o en combinación con otros términos, comprende un alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>20</sub> de cadena lineal o ramificado. El mismo puede tener cualquier número disponible de enlaces triples en cualesquiera posiciones disponibles. Este término se ilustra por grupos tales como grupos alquinilo que pueden tener un número de carbonos de 2 a 20, y opcionalmente un enlace doble, tales como etinilo (-C≡CH), 1-propinilo, 2-propinilo (propargilo: -CH<sub>2</sub>C≡CH), 2-butinilo, 2-penteno-4-inilo, y análogos. Particularmente, éstos incluyen alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, más preferiblemente alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> y análogos. Preferiblemente, los mismos incluyen alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que hace referencia a grupos que tienen 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos uno o dos sitios de insaturación alquinilo.
- El término "heteroalquilo" se refiere a alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, preferiblemente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, en donde al menos un átomo de carbono ha sido reemplazado con un heteroátomo seleccionado de O, N o S, con inclusión de 2-metoxi-etilo y análogos.
- El término "arilo" hace referencia a un grupo carbocíclico insaturado aromático de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo (v.g. fenilo) o anillos múltiples condensados (v.g., indenilo, naftilo). Arilo incluye fenilo, naftilo, antrilo, fenantrenilo y análogos.
- El término "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo" hace referencia a grupos arilo que tienen un sustituyente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, con inclusión de metil-fenilo, etil-fenilo y análogos.
- El término "aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente arilo, con inclusión de 3-fenilpropanilo, bencilo y análogos.
- El término "heteroarilo" se refiere a un grupo monocíclico heteroatómico, o un grupo bicíclico o tricíclico heteroatómico de anillos condensados. Ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen piridilo, pirrolilo, pirimidinilo, furilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazinilo, 1,2,3-triazinilo, benzofurilo, [2,3-dihidro]benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, isobenzotienilo, indolilo, isoindolilo, 3H-indolilo, bencimidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinolizínilo, quinazolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, naftiridinilo, pirido[3,4-b]piridilo, pirido[3,2-b]piridilo, pirido[4,3-b]piridilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrazolilo, 5,6,7,8-tetrahydroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolilo, purinilo, pteridinilo, carbazolilo, xantenilo o benzoquinolilo, opcionalmente sustituidos.
- El término "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo" se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, con inclusión de metil-furilo y análogos.
- El término "heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente heteroarilo, con inclusión de furil-metilo y análogos.
- El término "alquienil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo" se refiere a un grupo arilo que tiene un sustituyente alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, con inclusión de vinil-fenilo y análogos.
- El término "aril-alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un grupo alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tiene un sustituyente arilo, con inclusión de fenil-vinilo y análogos.
- El término "alquienil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo" se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, con inclusión de vinilpiridinilo y análogos.
- El término "heteroaril-alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente heteroarilo, con inclusión de piridinil-vinilo y análogos.
- El término "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" se refiere a un grupo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un solo anillo (v.g., ciclohexilo) o anillos condensados múltiples (v.g. norbornilo). cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> incluye ciclopentilo, ciclohexilo, norbornilo y análogos.
- El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> de acuerdo con la definición anterior, en el cual hasta 3 átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos seleccionados del grupo constituido por O, S, NR, definiéndose R como hidrógeno o metilo. Heterocicloalquilo incluye pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tetrahydrofuranilo y análogos.
- El término "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>" se refiere a grupos cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> que tienen un sustituyente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, con inclusión de metilciclopentilo y análogos.

El término "cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, con inclusión de 3-ciclopentilpropilo y análogos.

El término "alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo" se refiere a grupos heterocicloalquilo que tienen un sustituyente alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, con inclusión de 4-metilpiperidinilo y análogos.

- 5 El término "heterocicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente heterocicloalquilo, con inclusión de (1-metilpiperidin-4-il)metilo y análogos.

El término "carboxi" se refiere al grupo -C(O)OH.

El término "carboxi-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> que tienen un sustituyente carboxi, con inclusión de 2-carboxietilo y análogos.

- 10 El término "acilo" se refiere al grupo -C(O)R donde R incluye H, "alquilo", preferiblemente "alquilo", "arilo", "heteroarilo", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "aril-alquilo", "heteroaril-alquilo", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquilo" o "heterocicloalquil-alquilo", con inclusión de acetilo y análogos.

El término "acil-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente acilo, con inclusión de 2-acetiletilo y análogos.

- 15 El término "acil-arilo" se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente acilo, con inclusión de 2-acetilfenilo y análogos.

El término "aciloxi" se refiere al grupo -OC(O)R donde R incluye H, "alquilo", "alqueno", "alquino", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo", "heteroarilalquilo", "arilalqueno", "heteroarilalqueno", "arilalquino", "heteroarilalquino", "cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquilo," o "heterocicloalquil-alquilo", con inclusión de acetiloxi y análogos.

- 20 El término "aciloxi-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente acetiloxi, con inclusión de 2-(etilcarboniloxi)etilo y análogos.

El término "alcoxi" se refiere al grupo -O-R donde R incluye "alquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo" o "heteroarilalquilo". Grupos alcoxi preferidos incluyen por ejemplo metoxi, etoxi, fenoxi y análogos.

- 25 El término "alcoxialquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente alcoxi, con inclusión de metoxietilo y análogos.

El término "alcoxicarbonilo" se refiere al grupo -C(O)OR donde R incluye "alquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo", "heteroarilalquilo" o "heteroalquilo".

- 30 El término "alcoxicarbonilalquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente alcoxicarbonilo, con inclusión de 2-(benciloxicarbonil)etilo y análogos.

El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR' donde R y R' son independientemente H, alquilo, arilo, heteroarilo, "arilalquilo" o "heteroarilalquilo," con inclusión de N-fenilcarbonilo y análogos.

El término "aminocarbonilalquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente aminocarbonilo, con inclusión de 2-(dimetilaminocarbonil)etilo, N-etilacetamidilo, N,N-dietil-acetamidilo y análogos.

- 35 El término "acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R' donde R y R' son independientemente H, "alquilo", "alqueno", "alquino", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo", "heteroarilalquilo", "arilalqueno", "heteroarilalqueno", "arilalquino", "heteroarilalquino", "cicloalquil-alquilo," o "heterocicloalquil-alquilo", con inclusión de acetilamino y análogos.

- 40 El término "acilamino-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente acilamino, con inclusión de 2-(propionilamino)etilo y análogos.

El término "ureido" se refiere al grupo -NRC(O)NR'R" donde R, R y R" son independientemente H, "alquilo", "alqueno", "alquino", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo", "heteroarilalquilo", "arilalqueno", "heteroarilalqueno", "arilalquino", "heteroarilalquino", "cicloalquil-alquilo," o "heterocicloalquil-alquilo," y donde R' y R," junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

- 45 El término "ureido-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente ureido, con inclusión de 2-(N'-metilureido)etilo y análogos.

El término "ureido-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente ureido, con inclusión de 2-(N'-metilureido)etilo y análogos.

- 50 El término "carbamato" se refiere al grupo -NRC(O)OR' donde R y R' son independientemente "alquilo", "alqueno", "alquino", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil-arilo", "heteroarilalquilo", "arilalqueno", "heteroarilalqueno", "arilalquino", "heteroarilalquino", "cicloalquil-alquilo," o "heterocicloalquil-alquilo" y opcio-

nalmente R puede ser también hidrógeno.

El término "amino" se refiere al grupo -NRR' donde R y R' son independientemente H, "alquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil-arilo", "alquil-heteroarilo", "cicloalquilo," o "heterocicloalquilo," y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

- 5 El término "amino-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente amino, con inclusión de 2-(1-pirrolidinil)etilo y análogos.

El término "amonio" se refiere a un grupo -N<sup>+</sup>RR'R" cargado positivamente donde R, R' y R" son independientemente "alquilo", "alquil-arilo", "alquil-heteroarilo", "cicloalquilo," o "heterocicloalquilo," y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros.

- 10 El término "alquilamonio" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente amonio, con inclusión de 1-etilpirrolidinio y análogos.

El término "halógeno" se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

- 15 El término "sulfoniloxi" se refiere a un grupo -OSO<sub>2</sub>- en donde R se selecciona de "alquilo", "alquilo" sustituido con halógenos, *v.g.*, un grupo -OSO<sub>2</sub>-CF, "alquenilo", "alquinilo", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo", "heteroarilalquilo", "arilalquenilo", "heteroarilalquenilo", "arilalquinilo", "heteroarilalquinilo", "cicloalquil-alquilo," o "heterocicloalquil-alquilo".

- 20 El término "sulfamato" se refiere a un grupo -OSO<sub>2</sub>-NRR en donde R y R' se seleccionan independientemente de H, "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo", "heteroarilalquilo", "arilalquenilo", "heteroarilalquenilo", "arilalquinilo", "heteroarilalquinilo", "cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquilo," o "heterocicloalquil-alquilo" y análogos.

El término "sulfoniloxi-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente sulfoniloxi, con inclusión de 2-(metilsulfoniloxi)etilo y análogos.

- 25 El término "sulfonilo" se refiere un grupo -SO<sub>2</sub>-R en donde R se selecciona de "arilo", "heteroarilo", "alquilo", "alquilo" sustituido con halógenos, *v.g.*, un grupo -SO<sub>2</sub>-CF, "alquenilo", "alquinilo", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo", "heteroarilalquilo", "arilalquenilo", "heteroarilalquenilo", "arilalquinilo", "heteroarilalquinilo", "cicloalquil-alquilo," o "heterocicloalquil-alquilo".

El término "sulfonilalquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente sulfonilo, con inclusión de 2-(metilsulfonil)etilo y análogos.

- 30 El término "sulfinito" se refiere a un grupo "-S(O)-R" en donde R se selecciona de "alquilo", "alquilo" sustituido con halógenos, *v.g.*, un grupo -SO-CF, "alquenilo", "alquinilo", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo", "heteroarilalquilo", "arilalquenilo", "heteroarilalquenilo", "arilalquinilo", "heteroarilalquinilo", "cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquilo," o "heterocicloalquil-alquilo".

El término "sulfinitalquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente sulfinito, con inclusión de 2-(metilsulfinitil)etilo y análogos.

- 35 El término "sulfanilo" se refiere a grupos -S-R donde R incluye H, "alquilo", "alquilo" sustituido con halógenos, *v.g.*, un grupo -S-CF-, "alquenilo", "alquinilo", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo", "heteroarilalquilo", "arilalquenilo", "heteroarilalquenilo", "arilalquinilo", "alquinilheteroarilo", "cicloalquil-alquilo," o "heterocicloalquil-alquilo". Grupos sulfanilo preferidos incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo, y análogos.

- 40 El término "sulfanilalquilo" se refiere a grupos alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub> que tienen un sustituyente sulfanilo, con inclusión de 2-(etilsulfanil)etilo y análogos.

- 45 El término "sulfonilamino" se refiere a un grupo -NRSO<sub>2</sub>-R donde R y R' son independientemente "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo", "heteroarilalquilo", "arilalquenilo", "heteroarilalquenilo", "arilalquinilo", "heteroarilalquinilo", "cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquilo," o "heterocicloalquil-alquilo". El término "sulfonilamino-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente sulfonilamino, con inclusión de 2-(etilsulfonilamino)etilo y análogos.

- 50 El término "aminosulfonilo" se refiere a un grupo -SO<sub>2</sub>-NRR' donde R y R' son independientemente H, "alquilo", "alquenilo", "alquinilo", "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "arilalquilo", "heteroarilalquilo", "arilalquenilo", "heteroarilalquenilo", "arilalquinilo", "heteroarilalquinilo", "cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquilo," o "heterocicloalquil-alquilo", y donde R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo de 3-8 miembros. Grupos aminosulfonilo incluyen ciclohexilaminosulfonilo, piperidinilsulfonilo y análogos.

El término "aminosulfonilalquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente aminosulfonilo, con inclusión

de 2-(ciclohexilaminosulfonil)etilo y análogos.

A no ser que se limite de otro modo por la definición del sustituyente individual, el término "sustituido" se refiere a grupos sustituidos con 1 to 5 sustituyentes seleccionados del grupo constituido por "alquilo", "alquenilo", "alquinilo," "cicloalquilo C<sub>3</sub>C<sub>8</sub>", "heterocicloalquilo", "alquilarilo", "alquilheteroarilo", "alquil-cicloalquilo", "alquil-heterocicloalquilo", "amino", "aminosulfonilo", "amonio", "acilamino", "amino-carbonilo", "arilo", "heteroarilo", "sulfini-  
5 lo", "sulfonilo", "alcoxi", "alcoxycarbonilo", "carbamato", "sulfanilo", "halógeno," trihalometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro, y análogos.

El término "sales o complejos farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o complejos de los inhibidores de esteroide-sulfatasa especificados más adelante. Ejemplos de sales de este tipo incluyen, pero sin carácter restrictivo,  
10 sales de adición de base formadas por reacción de inhibidores de esteroide-sulfatasa con bases orgánicas o inorgánicas tales como hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico tales como los seleccionados en el grupo constituido por metales alcalinos (sodio, potasio o litio), metales alcalinotérreos (v.g. calcio o magnesio), o con una alquilamina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Se contemplan sales de aminas derivadas de metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, morfolina, N-Me-D-glucamina, N,N'-bis(fenilmetil)-1,2-  
15 etanodiamina, trometamina, etanolamina, dietanolamina, etilenodiamina, N-metilmorfolina, procaína, piperidina, piperazina y análogos que están dentro del alcance de la presente invención.

Están comprendidas también sales que se forman a partir de sales de adición de ácido formadas por ácidos inorgánicos (v.g. ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, y análogos), así como sales formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pamoico, ácido algínico, ácido poliglútamico, ácido naftaleno-sulfónico, ácido naftaleno-disulfónico, y ácido poli-galacturónico.

"Derivado farmacéuticamente activo" se refiere a cualquier compuesto que, después de la administración al receptor, es capaz de proporcionar directa o indirectamente la actividad descrita en esta memoria. El término "indirectamente" abarca también profármacos que pueden ser convertidos en la forma activa del fármaco por enzimas endógenas o por el metabolismo. El profármaco es un derivado de los compuestos de acuerdo con la invención y que presentan actividad inhibidora de las contracciones uterinas prematuras, que tiene un grupo susceptible de descomposición química o metabólica, y un compuesto que puede convertirse en un compuesto farmacéuticamente activo *in vivo* por solvólisis en condiciones fisiológicas.

El término "contracción uterina prematura" incluye "parto antes de término", lo que significa una enfermedad o condición en la cual se produce el comienzo del parto después de la viabilidad de la gestación y antes de completarse 37 semanas de embarazo. Se caracteriza por la presencia de contracciones uterinas de frecuencia e intensidad suficientes para efectuar la destrucción y dilatación progresivas del cérvix antes del embarazo a término (típicamente entre 20 y 37 semanas). Varios factores pueden conducir al parto antes de término o constituyen predisposiciones condicionantes del parto antes de término tales como por ejemplo preeclampsia (conocida también como toxemia o alta presión sanguínea del embarazo), infecciones en el cérvix (tales como estreptococos grupo B, infecciones del tracto urinario, infecciones vaginales, infecciones de los tejidos fetales/placentarios), incompetencia cervical (incapacidad del cérvix para mantenerse cerrado durante el embarazo), gestación múltiple (gemelos, trillizos, etc ...), la edad de la madre (superior a 35 años). Por consiguiente, las contracciones uterinas prematuras corresponden a la manifestación de una enfermedad o condición en la cual los mecanismos de expulsión del feto se inician con posterioridad a la viabilidad del feto. Esta enfermedad o condición es fisiológica, clínica y patológicamente distinta del aborto que, en oposición, ocurre espontáneamente antes de la viabilidad del feto. Adicionalmente, el aborto es inducido usualmente por malformación genética y/o condiciones autoinmunes. Por consiguiente, el mecanismo específico subyacente y el grupo de pacientes para las contracciones uterinas prematuras consisten en una enfermedad o perfil de condiciones estrictamente distinto de una condición de aborto.

El término "inhibidor de la esteroide-sulfatasa" (STS-I) significa un compuesto capaz de inhibir una enzima esteroide-sulfatasa (E.C.3.1.6.2). En particular, un inhibidor de sulfatasa (STS-I) se define como un compuesto que previene la formación de estrógenos activos a partir de sus formas sulfatadas biológicamente inactivas, y la formación de andrógenos activos a partir de sus formas sulfatadas biológicamente inactivas por inhibición de la enzima esteroide-sulfatasa. Típicamente, cuando se incuba con una enzima esteroide-sulfatasa (E.C.3.1.6.2) a un pH 7,4 y 37°C, un inhibidor de sulfatasa de acuerdo con la invención proporcionaría un valor de la constante de afinidad (Km) menor que 50 mM. La actividad inhibidora de STS puede ensayarse utilizando sulfato de estrona 3H como se describe en WO 96/15257, por ejemplo. Adicionalmente, la actividad inhibidora de STS puede ensayarse por la capacidad para inhibir la actividad de estrona-sulfatasa utilizando células de coriocarcinoma JEG3 o microsomas placentarios tal como se describen en Purohit et al., 1999, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 69 (1-6):227-238. Debe indicarse que podrían utilizarse otros ensayos para determinar la actividad de STS y por tanto la inhibición de STS. Por ejemplo, puede hacerse referencia también a las doctrinas de WO 99/50453.

El término "inhibidor" utilizado en el contexto de la invención se define como una molécula que inhibe completa o parcialmente las contracciones uterinas antes de término (por reducir la frecuencia y/o la amplitud de las contracciones, por ejemplo).

Como se utiliza en esta memoria, "tratamiento" y "terapia" y análogos significan generalmente la obtención de un efecto farmacológico y fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico en términos de prevención o prevención parcial de una enfermedad, síntoma o condición de la misma y/o puede ser terapéutico en términos de una curación parcial o completa de una enfermedad, condición, síntoma o efecto adverso atribuido a la enfermedad. El término "tratamiento", como se utiliza en esta memoria, abarca cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, particularmente un humano, e incluye: (a) prevención de que aparezca la enfermedad en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad pero no le ha sido diagnosticada todavía la misma; (b) inhibición de la enfermedad, es decir detención de su progreso; o alivio de la enfermedad, es decir, consecución de la regresión de la enfermedad y/o sus síntomas o condiciones.

El término "individuo" como se utiliza en esta memoria se refiere a mamíferos. Por ejemplo, los mamíferos contemplados por la presente invención incluyen humanos, primates, animales domésticos tales como ganado, ovejas, cerdos, caballos y análogos.

### **Compuestos**

El inhibidor de esteroide-sulfatasa utilizado en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de las contracciones uterinas prematuras, es capaz de inhibir una enzima esteroide-sulfatasa (E.C.3.1.6.2). El inhibidor de esteroide-sulfatasa de acuerdo con la invención puede ser cualquier compuesto adecuado. Ejemplos de inhibidores de la esteroide-sulfatasa se presentan en *Horvath et al., 2005, arriba*; Nussbaumer et al., 2004, *Medicinal Research Reviews* 24(4), 529-576; Poirier et al., 1999, *Expert Opin. Ther. Patents*, 9(8), 1083-1099; Nussbaumer et al., 2003, *Expert Opin. Ther. Patents*, 13(5), 605-625 y Reed et al., 2005, *Endocrine Rev.*, 26(2), 171-202; Purohit et al., 1998, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 64 (5):269-275.

En una realización, el inhibidor de esteroide-sulfatasa de acuerdo con la invención comprende un grupo sulfamato. En este aspecto, se hace referencia al inhibidor de esteroide-sulfatasa como un compuesto sulfamato. El término "sulfamato" incluye un éster de ácido sulfámico, o un éster de un derivado N-sustituido de ácido sulfámico, o una sal del mismo. Ejemplos de sulfamatos se proporcionan en Winum et al., 2005, *Medicinal Research Reviews*, 25 (2), 186-228. El grupo sulfamato tiene preferiblemente la Fórmula (I) que se describe más adelante.

### **Composiciones**

La invención proporciona composiciones farmacéuticas de inhibidores de la esteroide-sulfatasa útiles para el tratamiento de las contracciones uterinas prematuras. La invención proporciona adicionalmente métodos para el tratamiento de un paciente mamífero, y muy preferiblemente un paciente humano, que está sufriendo contracciones uterinas prematuras.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener uno o más inhibidores de la esteroide-sulfatasa en cualquier forma descrita en esta memoria. Las composiciones de esta invención pueden comprender adicionalmente uno o más ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables, tales como alumbre, estabilizadores, agentes antimicrobianos, tampones, agentes colorantes, agentes saborizantes, adyuvantes, y análogos.

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, portador, diluyente o excipiente empleado convencionalmente pueden ponerse en la forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias de las mismas, y en dicha forma pueden emplearse como sólidos, tales como tabletas o cápsulas llenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas llenas con los mismos, todas ellas para uso oral, o en forma de soluciones estériles inyectables para uso parenteral (con inclusión del subcutáneo). Tales composiciones farmacéuticas y formas unitarias de dosificación de las mismas pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas de dosis unitaria pueden comprender cualquier cantidad eficaz del compuesto activo conmensurable con el intervalo de dosificación diaria a emplear considerada. Las composiciones de acuerdo con la invención son preferiblemente inyectables.

Las composiciones de esta invención pueden ser también formulaciones líquidas, incluyendo, pero sin carácter limitante, suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes, y elixires acuosos o aceitosos. Formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo adecuado acuoso o no acuoso con tampones, agentes de suspensión y dosificación, colorantes, saborizantes y análogos. Las composiciones pueden formularse también como un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos, con inclusión, pero sin carácter limitante, de agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos y conservantes. Los agentes de suspensión incluyen, pero sin carácter limitante, jarabe de sorbitol, metilcelulosa, jarabe glucosa/azúcar, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetil-celulosa, gel de estearato de aluminio, y aceites hidrogenados comestibles. Los agentes emulsionantes incluyen, pero sin carácter limitante, lecitina, monooleato de sorbitán, y goma arábica. Los vehículos no acuosos incluyen, pero sin carácter limitante, aceites comestibles, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres aceitosos, propilenglicol, y alcohol etílico. Los conservantes incluyen, pero sin carácter limitante, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo y ácido sórbico. Materiales adicionales así como técnicas de procesamiento y análogas se exponen en la Parte 5 de Remington's Pharmaceutical Sciences, Edición 21<sup>a</sup>, 2005, University Of the Sciences in Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, que se incorpora en esta memoria por referencia.

Las composiciones sólidas de esta invención pueden encontrarse en la forma de tabletas o pastillas formuladas de manera convencional. Por ejemplo, las tabletas y cápsulas para administración oral pueden contener excipientes convencionales que incluyen, pero sin carácter limitante, agentes aglomerantes, cargas, lubricantes, desintegradores y agentes humectantes. Los agentes aglutinantes incluyen, pero sin carácter limitante, jarabe, goma arábiga, gelatina, sorbitol, tragacanto, mucílago de almidón y polivinilpirrolidona. Las cargas incluyen, pero sin carácter limitante, lactosa, azúcar, celulosa microcristalina, almidón de maíz, fosfato de calcio, y sorbitol. Los lubricantes incluyen, pero sin carácter limitante, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, polietilenglicol, y sílice. Los desintegradores incluyen, pero sin carácter limitante, almidón de patata y almidón-glicolato de sodio. Los agentes humectantes incluyen, pero sin carácter limitante, lauril-sulfato de sodio. Las tabletas pueden recubrirse de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Las composiciones inyectables están basadas típicamente en solución salina inyectable estéril o solución salina tamponada con fosfato u otros portadores inyectables conocidos en la técnica.

Las composiciones de esta invención pueden formularse también como supositorios, que pueden contener bases de supositorio que incluyen, pero sin carácter limitante, manteca de cacao o glicéridos. Las composiciones de esta invención pueden formularse también para inhalación, que puede encontrarse en una forma que incluye, pero sin carácter limitante, una solución, suspensión, o emulsión que puede administrarse como un polvo seco o en la forma de un aerosol utilizando un propelente, tal como diclorodifluorometano o triclorofluorometano. Las composiciones de esta invención pueden ser también formulaciones transdérmicas formuladas que comprenden vehículos acuosos o no acuosos que incluyen, pero sin carácter limitante, cremas, ungüentos, lociones, pastas, emplastos medicados, parches, o membranas.

Las composiciones de esta invención pueden formularse también para administración parenteral, incluyendo, pero sin carácter limitante, inyección o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden encontrarse en forma de suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación que incluyen, pero sin carácter limitante, agentes de suspensión, estabilizadores y dispersantes. La composición puede proporcionarse también en forma de polvo para reconstitución con un vehículo adecuado que incluye, pero sin carácter limitante, agua estéril exenta de pirógenos.

Las composiciones de esta invención pueden formularse también como una preparación de tipo depósito, que puede administrarse por implantación o por inyección intramuscular. Las composiciones pueden formularse con materiales adecuados polímeros o hidrófobos (como una emulsión en un aceite aceptable, por ejemplo), resinas cambiadoras de iones, o como derivados escasamente solubles (como una sal escasamente soluble, por ejemplo).

Las composiciones de esta invención pueden formularse también como una preparación de liposomas. La preparación de liposomas puede comprender liposomas que penetran en las células de interés o en el *stratum corneum*, y se fusionan con la membrana celular, dando como resultado el suministro de los contenidos del liposoma a la célula. Otras formulaciones adecuadas pueden emplear niosomas. Los niosomas son vesículas lipídicas similares a los liposomas, con membranas constituidas en gran parte por lípidos no iónicos, algunas formas de los cuales son eficaces para el transporte de compuestos a través del *stratum corneum*. Los compuestos de esta invención pueden administrarse también en formas de liberación sostenida o de sistemas de suministro de fármaco de liberación sostenida. Una descripción de materiales representativos de liberación sostenida puede encontrarse también en los materiales incorporados en Remington's Pharmaceutical Sciences.

#### **Modo de administración**

Las composiciones de esta invención pueden administrarse de cualquier manera, incluyendo, pero sin carácter limitante, las vías oral, parenteral, sublingual, transdérmica, vaginal, rectal, transmucosal, tópica, por inhalación, por administración bucal o intranasal, o combinaciones de las mismas. La administración parenteral incluye, pero sin carácter limitante, intravenosa, intra-arterial, intra-peritoneal, subcutánea, intramuscular, intratecal, e intra-articular. Las composiciones de esta invención pueden administrarse también en la forma de un implante, que permite la liberación lenta de las composiciones así como una infusión i.v. controlada lentamente. En una realización preferida, los inhibidores de la esteroide-sulfatasa de acuerdo con la invención se administran por vía oral.

Esta invención se ilustra adicionalmente por los ejemplos que siguen, que no tienen por objeto limitar en modo alguno el alcance de la invención.

La dosificación administrada, en forma de dosis simples o múltiples, a un individuo variará dependiendo de una diversidad de factores, que incluyen las propiedades farmacocinéticas, las condiciones y características del paciente (sexo, edad, peso corporal, estado de salud, volumen), la extensión de los síntomas, los tratamientos concurrentes, la frecuencia de tratamiento y el efecto deseado.

#### **Combinación**

De acuerdo con la invención, el inhibidor de esteroide-sulfatasa y formulaciones farmacéuticas del mismo pueden administrarse solos o en combinación con un co-agente útil en el tratamiento de las contracciones uterinas prematuras, tales como sustancias útiles en el tratamiento y/o la prevención del parto antes de término, v.g. por ejemplo un

co-agente seleccionado de agentes tocolíticos tales como inhibidores del receptor de Oxitocina (v.g. atosibán) y Progesterona o Progestinas, agonistas Beta-2 (v.g. ritodrina), inhibidores de ciclo-oxigenasas (v.g. indometacina), bloqueadores de los canales de calcio (v.g. nifedipina) o antibióticos.

5 La invención abarca la administración de un inhibidor de esteroide-sulfatasa o de una formulación farmacéutica del mismo, en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa o la formulación farmacéutica del mismo se administra a un individuo antes de, simultáneamente o subsiguientemente a otros regímenes o co-agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de las contracciones uterinas prematuras (v.g. regímenes multifármaco), en una cantidad terapéu-  
10 ticamente eficaz. Los inhibidores de esteroide-sulfatasa o las formulaciones farmacéuticas de los mismos que se administran simultáneamente con dichos co-agentes pueden administrarse en la misma o diferentes composiciones y por la misma o diferentes rutas de administración.

**Pacientes**

En una realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren contracciones uterinas pre-  
maturas.

15 En una realización adicional, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren parto antes de término.

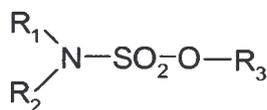
En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes con alto riesgo de presentar parto antes de término tales como pacientes que sufren embarazos múltiples, historia de parto antes de término, rotura prematura de la membrana, trastornos de embarazo hipertensivo, restricción del crecimiento intrauterina, hemorragia ante-  
parto, hidramnios, incompetencia cervical y malformación uterina.

**Uso de acuerdo con la invención**

En una realización, la invención proporciona un uso de un inhibidor de esteroide-sulfatasa, así como sales farmacéu-  
ticamente aceptables y derivados farmacéuticamente activos del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o condición asociada con contracciones uterinas prematuras.

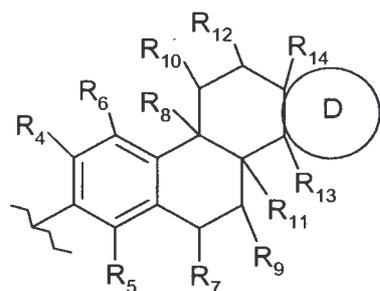
25 En una realización adicional, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención, en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato.

En otra realización adicional, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención, en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I):

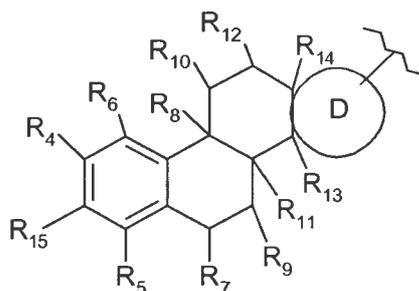


30 (I)

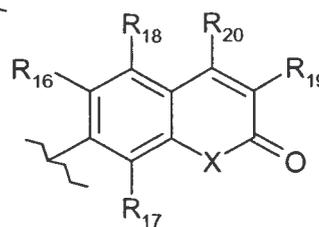
en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> arilo opcionalmente sustituido, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido, alquil C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, aril alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido y heterocicloalquil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> forman juntos un grupo alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; R<sup>3</sup> es un grupo seleccionado de un grupo de Fórmulas (II), (III) y (IV):



(II)



(III)



(IV)

40

en donde R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente de H; halógeno; nitro; amino opcionalmente sustituido; sulfanilo opcionalmente sustituido (v.g. SCH-, o SC2H5); acilo opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido tal como metoxi opcionalmente sustituido; tioalquilo opcionalmente sustituido; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido, tal como etilo opcionalmente sustituido (v.g. C2H8), metilo opcionalmente sustituido tal como halógeno-metilo opcionalmente sustituido (v.g. CF2H); alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alcoxi-alquilo opcionalmente sustituido tal como metoximetilo opcionalmente sustituido; amino-alquilo opcionalmente sustituido; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido; y arilo opcionalmente sustituido; R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> se seleccionan independientemente de H; OH; halógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido tal como metilo opcionalmente sustituido; R<sup>15</sup> se selecciona de H; OH; halógeno; sulfamato y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido tal como metilo opcionalmente sustituido; R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup> y R<sup>18</sup> se seleccionan independientemente de H; OH; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; acilamino opcionalmente sustituido; amino opcionalmente sustituido y sulfonilo opcionalmente sustituido; R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> se seleccionan independientemente de H; OH; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido tal como metilo opcionalmente sustituido (v.g. 4-metilo, 3,4 dimetilo) y propilo opcionalmente sustituido; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; acilamino opcionalmente sustituido; amino opcionalmente sustituido y sulfonilo opcionalmente sustituido; o R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> forman juntos un anillo cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub> opcionalmente sustituido; R<sup>21</sup> se selecciona de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; R<sup>22</sup> y R<sup>23</sup> se seleccionan independientemente de H; OH; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; D es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de cicloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; X se selecciona de O, NR<sup>21</sup> y CR<sup>22</sup>R<sup>23</sup>.

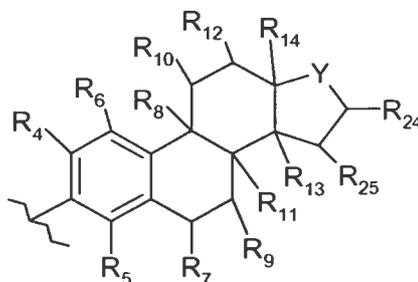
20 En una realización particular, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de H y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido.

En una realización particular, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde al menos uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H.

25 En una realización particular adicional, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde cada uno de R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es H.

En otra realización particular, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde R<sup>3</sup> es de Fórmula (II).

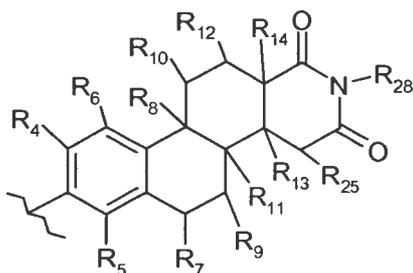
30 En una realización particular adicional, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde R<sup>3</sup> es de Fórmula (II):



(II)

en donde R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son como se define arriba; R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> se seleccionan independientemente de H; OH; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; acilamino opcionalmente sustituido; amino opcionalmente sustituido y sulfonilo opcionalmente sustituido; Y se selecciona de acilo opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; -C(O)-; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alquino C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; C=N-OR<sup>29</sup> opcionalmente sustituido y CR<sup>26</sup>R<sup>21</sup>; R<sup>26</sup> y R<sup>27</sup> se seleccionan independientemente de H; OH; nitrilo; sulfamato opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; carbonilo opcionalmente sustituido; amino opcionalmente sustituido; nitrilo opcionalmente sustituido; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alqueno C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido tal como fenil-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido (v.g. alquil-fenil-metilo como 4-terbutilfenil-metilo, halogenofenil-metilo como 3-bromofenil-metilo; fenil-metilo); amino-carbonilo opcionalmente sustituido; acilamino opcionalmente sustituido; alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido; y sulfonil-oxi opcionalmente sustituido; R<sup>29</sup> se selecciona de H; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido y carbonilo opcionalmente sustituido.

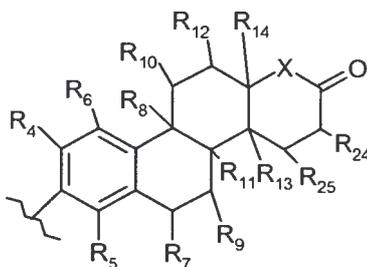
En otra realización particular adicional, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde R<sup>3</sup> es de Fórmula (II):



(II'')

5 en donde  $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}$  y  $R^{25}$  son como se define arriba;  $R^{28}$  se selecciona de H; OH; alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido tal como metilo opcionalmente sustituido, etilo opcionalmente sustituido, propilo  
 10 opcionalmente sustituido, pentilo (v.g. n-pentilo, bromopentilo) opcionalmente sustituido, hexilo opcionalmente sustituido; alqueno  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido tal como propileno; aril-alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido tal como bencilo (bencilo, 4-t-butilbencilo) opcionalmente sustituido; heteroaril-alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido tal como piridin-metilo (v.g. (3-piridinil)-metilo) opcionalmente sustituido; cicloalquil  $C_3-C_8$  alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido tal como ciclopropil-metilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; cicloalquil  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituido; y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

En otra realización particular adicional, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (II'''):



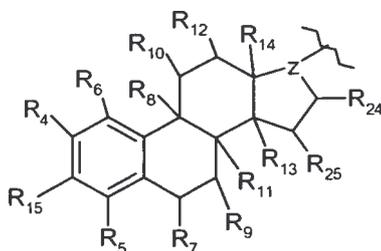
(II''')

15 en donde  $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{24}$  y  $R^{25}$  son como se define arriba; X se selecciona de N y O.

En otra realización particular, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (III).

En una realización particular adicional, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (III'):

20

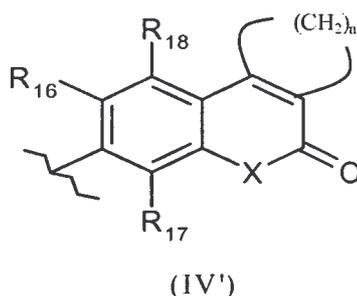


(III')

en donde  $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{24}$  y  $R^{25}$  son como se define arriba; Z es  $CR^{30}$ ;  $R^{30}$  se selecciona de H y alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido.

25 En otra realización particular, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (IV).

En una realización particular adicional, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (IV'):



en donde  $R^{10}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{18}$  son como se define arriba; n es un número entero seleccionado de 3 a 14, particularmente de 3 a 10, tal como de 3 a 5.

5 En una realización particular adicional, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (IV') y en donde  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{18}$  son como se define arriba; n es 5.

En otra realización particular adicional, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$  y  $R^{13}$  son H.

10 En otra realización particular adicional, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (II) o (III), y  $R^{14}$  es alquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido.

En una realización particular adicional, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (II) o (III) y en donde  $R^{14}$  es metilo.

15 En otra realización particular, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (II') e Y se selecciona de  $-C(O)-$ ,  $C(OH)R^{27}$  y  $CHR^{27}$ .

20 En otra realización particular, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (II'') y  $R^{28}$  se selecciona de alquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido y alqueno  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido.

En otra realización particular, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (II'') y  $R^{28}$  es H.

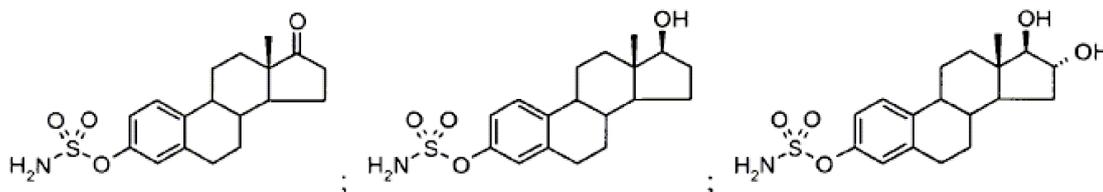
25 En otra realización particular, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (III') y  $R^{15}$  es alcoxi opcionalmente sustituido. En otra realización particular, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (III') y  $R^{15}$  es metoxi.

En otra realización particular, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (IV);  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{18}$  are H.

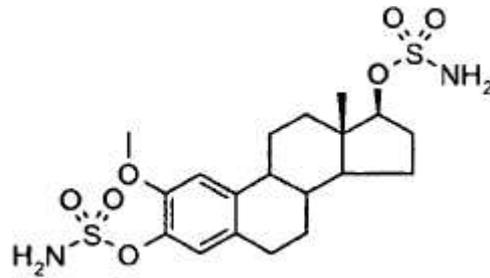
30 En otra realización particular, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (IV') y n se selecciona de 3 a 7.

En una realización particular adicional, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (IV'), en donde n es un número entero seleccionado de 3 a 5.

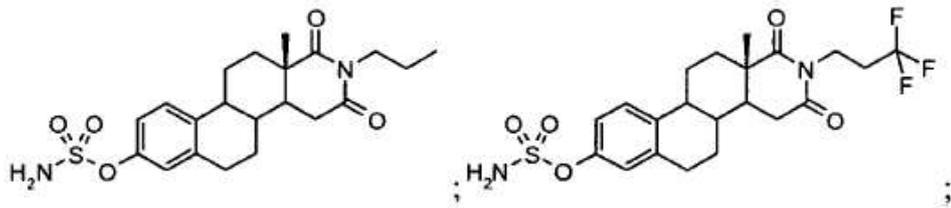
35 En una realización particular, los inhibidores de esteroide-sulfatasa de la invención incluyen en particular los de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (II') y se selecciona del grupo siguiente:



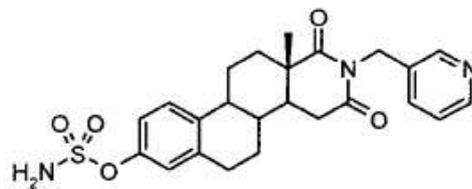
y



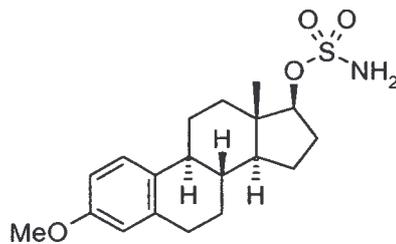
En otra realización particular, los inhibidores de esteroide-sulfatasa de la invención incluyen en particular los de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (II'') y se selecciona del grupo siguiente:



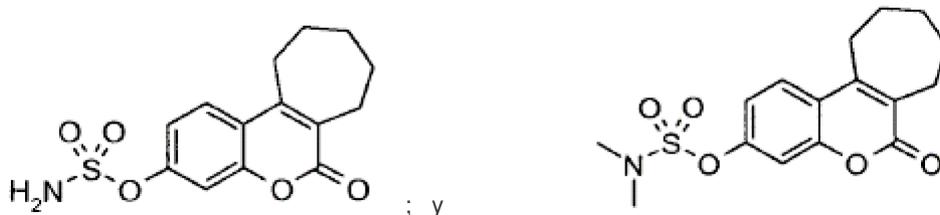
y



5 En otra realización particular, los inhibidores de esteroide-sulfatasa de la invención incluyen en particular los de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (III') tales como el compuesto siguiente:



En otra realización particular, los inhibidores de esteroide-sulfatasa de la invención incluyen en particular los de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (IV') y se seleccionan del grupo siguiente:



10

En otra realización, la invención proporciona un método para prevención o tratamiento de las contracciones uterinas prematuras en un paciente. El método comprende administrar un inhibidor de esteroide-sulfatasa, o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado farmacéuticamente activo de la misma en un paciente que se encuentra en necesidad de ello.

15 En una realización adicional, la invención proporciona un método de acuerdo con la invención en el cual el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato.

En una realización adicional, la invención proporciona un método de acuerdo con la invención en el cual el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de acuerdo con la Fórmula (I).

5 En otra realización, la invención proporciona un inhibidor de esteroide-sulfatasa, así como sales farmacéuticamente aceptables y derivados farmacéuticamente activos del mismo, para uso en el tratamiento o la profilaxis de las contracciones uterinas prematuras.

En otra realización, la invención proporciona un uso, un inhibidor de esteroide-sulfatasa o un método de acuerdo con la invención en el cual la condición de contracción uterina prematura es parto antes de término.

10 En otra realización, la invención proporciona un uso de un inhibidor de esteroide-sulfatasa o un método de acuerdo con la invención en el cual el inhibidor de esteroide-sulfatasa debe administrarse en combinación con un co-agente útil en el tratamiento de las contracciones uterinas.

Los inhibidores de esteroide-sulfatasa de acuerdo con la presente invención comprenden también sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereoisómeros y sus formas racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

15 Las referencias citadas en esta memoria se incorporan por la presente por referencia en su totalidad. La presente invención no debe considerarse limitada en alcance por las realizaciones específicas descritas en esta memoria, que se ofrecen como ilustraciones simples de aspectos individuales de la invención, y métodos y componentes funcionalmente equivalentes están dentro del alcance de la invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención, además de las que se muestran y se describen en esta memoria, resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción que antecede y los dibujos que se acompañan. Tales modificaciones deben considerarse comprendidas dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

20

#### **Síntesis de inhibidores de esteroide-sulfatasa:**

25 Los inhibidores de esteroide-sulfatasa se pueden preparar a partir de materias primas fácilmente disponibles utilizando métodos y procedimientos conocidos por las personas expertas. Se apreciará que en los casos en que se dan condiciones experimentales típicas o preferidas (es decir temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes, etc.), pueden utilizarse también otras condiciones experimentales a no ser que se establezca lo contrario. Las condiciones óptimas de reacción pueden variar con las sustancias reaccionantes o disolventes particulares utilizados, pero tales condiciones pueden ser determinadas por la persona experta en la técnica, utilizando procedimientos de utilización rutinarios. Métodos de síntesis para la obtención de compuestos inhibidores de esteroide-sulfatasa y particularmente sulfamatos se describen en WO 2007/099304; WO 04/085459; WO 03/033518; WO 96/05216; Woo et al., 2000, Chemistry & Biology, 7(10), 773-791; Fischer et al., 2003, Biorg Med Chem, 1685; Leese et al., 2005, J. Med. Chem., 48, 5243-5256 y Horwarth et al., 1994, J. Med. Chem., 37, 219-221.

30

35 En caso de que los métodos de síntesis anteriores no sean aplicables para obtener los inhibidores de esteroide-sulfatasa de acuerdo con la invención y/o los compuestos intermedios necesarios, se utilizarían métodos de preparación adecuados conocidos por una persona experta en la técnica. En general, los caminos de síntesis para cualquier inhibidor de esteroide-sulfatasa individual dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la fácil disponibilidad de los compuestos intermedios necesarios; siendo apreciados una vez más tales factores por quienes poseen una experiencia ordinaria en la técnica. Para todos los métodos de protección y desprotección, véase Philip J. Kocienski, en "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2005 y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuls en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley Interscience, 4ª edición 2006.

40 Los compuestos de esta invención pueden aislarse en asociación con moléculas de disolvente mediante cristalización por evaporación de un disolvente apropiado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los inhibidores de esteroide-sulfatasa que contienen un centro básico, se pueden preparar de manera convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre puede tratarse con un ácido adecuado, sea puro o en una solución adecuada, y la sal resultante puede aislarse por filtración o por evaporación a vacío del disolvente de reacción. Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables pueden obtenerse de manera análoga por tratamiento de una solución de un inhibidor de esteroide-sulfatasa con una base adecuada. Ambos tipos de sales pueden formarse o interconvertirse utilizando técnicas de resinas de intercambio iónico.

45

A continuación, se ilustrará la presente invención por medio de algunos ejemplos, que no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención.

50 **Las abreviaturas siguientes se refieren respectivamente a las definiciones que siguen:**

**dGA** (día de gestación), **h** (hora), **IM** (intramuscular), **i.g.** (intragástrica), **i.v.** (intravenosa), **kg** (kilogramo), **MBq** (megabecquerel), **µm** (micrómetro), **mg** (miligramo), **min** (minuto), **mU** (miliunidades), **p.c.** (post-coito), **ACTH** (Hormona Adrenocorticotrópica), **AF** (líquido amniótico), **CRF** (Factor Cortico-Relajante), **DHEAS** (sulfato de deshidroepiandrosterona), **EDTA** (ácido etilendiaminatetraacético), **E1S** (sulfato de estrona), **IP** (Placa de Imagen), **LC** (cromatografía de líquidos), **MS** (espectrometría de masas), **OT** (Oxitocina), **PBMC** (Célula Mononuclear de Sangre Periférica), **STS** (esteroide-sulfatasa), **STS-I** (inhibidor de esteroide-sulfatasa).

55

**Ejemplo 1: Medida de la aptitud para atravesar la barrera placentaria**

La capacidad de un inhibidor de esteroide-sulfatasa de acuerdo con la invención para atravesar la barrera placentaria puede investigarse como sigue. Este ensayo se realizó con un inhibidor de esteroide-sulfatasa de acuerdo con la invención (Sulfamato de Estradiol o E2MATE) que se utiliza para el tratamiento de síntomas relacionados con la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas o histerectomizadas.

Seis ratas hembra albinas recibieron una sola dosis de bolo intravenosa de 0,47 mg de Sulfamato de Estradiol marcado con  $^{14}\text{C}$  por kg. Seis ratas albino hembra, tres ratas albino preñadas y cuatro ratas hembra pigmentadas recibieron 1 mg de Sulfamato de Estradiol marcado con  $^{14}\text{C}$  por kg como dosis intragástrica. Los animales se sacrificaron en diferentes momentos (hembras albinas i.v.: 15 min, 1 h, 3 h, 7 h, 1 día y 7 días; hembras albinas i.g.: 15 min, 1 h, 3 h, 7 h, 1 día y 7 días; albinas preñadas (18 días p.c.) i.g.: 1 h, 7 h y 1 día y hembras pigmentadas i.g.: 1 h, 1 día, 7 días y 14 días - el animal de 14 días no se seccionó, debido a que no se observó indicio alguno de fijación a estructuras que contuvieran melanina en el animal de 7 días). Los animales se congelaron profundamente en una mixtura de hexano y hielo seco y se incrustaron en un bloque de carboximetilcelulosa, que se congeló y se guardó a aproximadamente  $-20^{\circ}\text{C}$ . Se utilizaron estándares externos para evaluación semicuantitativa de radioluminogramas y se prepararon por aditivación con un concentrado de eritrocitos con concentraciones diferentes de radiactividad  $^{14}\text{C}$ . Se perforaron poros en un bloque separado de carboximetilcelulosa, se llenaron con estándares externos y se congelaron a aproximadamente  $-20^{\circ}\text{C}$ . Se tomaron secciones sagitales de cuerpo entero de 50  $\mu\text{m}$  de espesor se tomaron de cada animal y el bloque estándar externo utilizando un criomicrotomo Leica CM 3600. Después de liofilización de las secciones en el criostato durante un tiempo mínimo de 48 horas, se expusieron las mismas a una Placa de Imagen (IP) durante un periodo de 4 a 24 horas y se escaneó la IP utilizando el analizador de bioimágenes BAS 2000. Para evaluación, las muestras estándar externas se refirieron a una escala de colores utilizando el software AIDA (Advanced Image Data Analysis, versión 3.10, Raytest, Alemania), representando cada color una concentración de radiactividad específica (MBq). Los diferentes tejidos se compararon semicuantitativamente con los estándares externos y se determinaron los intervalos de concentración.

La distribución del radiomarcador en los animales albino preñados era similar comparada con la distribución en las ratas albino hembra después de la administración intragástrica. Al cabo de 1 hora después de la dosificación, las concentraciones de  $^{14}\text{C}$  eran ligeramente mayores en los animales preñados y al cabo de 7 días la concentración general de radiomarcador era menor que en los animales no preñados, y las concentraciones de radiomarcador  $^{14}\text{C}$  en el feto, el hígado fetal y la placenta se encontraban en el intervalo alto 1 hora después de la dosificación. La glándula mamaria y las membranas fetales exhibían concentraciones medias. Al cabo de 7 horas y 1 día después de la dosis, las concentraciones de  $^{14}\text{C}$  disminuían, pero estaban comprendidas todavía entre las concentraciones de intervalo bajo mayores y las de intervalo alto menores.

Esto indicaba que un inhibidor de esteroide-sulfatasa de acuerdo con la invención (Sulfamato de Estradiol o E2MATE) y/o su metabolito principal, un inhibidor de esteroide-sulfatasa de acuerdo con la invención (Sulfamato de Estrona o E1MATE), atravesaba reversiblemente la barrera placentaria, lo cual respalda una disponibilidad local del inhibidor de esteroide-sulfatasa de acuerdo con la invención para una actividad eficaz en la prevención/tratamiento de las contracciones uterinas prematuras.

**Ejemplo 2: Toxicidad de desarrollo en la rata**

La seguridad del uso de un inhibidor de esteroide-sulfatasa de acuerdo con la invención, medida por efectos nulos o de poca importancia inducidos en el desarrollo del feto durante la gestación en ratas preñadas puede investigarse como sigue.

Los efectos de un inhibidor de esteroide-sulfatasa de acuerdo con la invención (Sulfamato de Estradiol o E2MATE) sobre el desarrollo embrionario y fetal de la rata se investigaron cuando se administraron durante el periodo de organogénesis (días 6 a 17 de la gestación). Cuatro grupos, cada uno de 20 ratas hembra Sprague-Dawley apareadas oportunamente se dosificaron con 0 (control), 7,5, 22 ó 60  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  de Sulfamato de Estradiol desde el día 6 al día 17 de la gestación. Un grupo adicional de 20 hembras se dosificó con etinilestradiol a 80  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  y actuó como control positivo.

Se registraron las observaciones clínicas, peso corporal y consumo de comida y se evaluó el progreso y el resultado de la preñez el día 20 de la gestación. Se llevó a cabo la patología fetal para evaluar anomalías y variaciones sobre todos los fetos.

Se consideró que un Nivel de Efecto Observado Nulo (NOEL) del Sulfato de Estradiol para la toxicidad en las hembras era aproximadamente 7,5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ . La toxicidad observada en las hembras a las dosis mayores se limitaba a consumo reducido de comida y una reducción asociada en el aumento de peso corporal durante la gestación.

A aproximadamente 22  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  de un inhibidor de la esteroide-sulfatasa de acuerdo con la invención (Sulfamato de Estradiol o E2MATE) y aproximadamente 80  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  de Etinilestradiol (control positivo) se observaban algunos efectos de poca importancia en los fetos pero sin acción teratogénica alguna.

Por esta razón se consideró que un Nivel de Efecto Adverso Observado Nulo (NOAEL) del Sulfamato de Estradiol para el desarrollo fetal era aproximadamente 22 µg/kg/día.

### **Ejemplo 3: Toxicidad del Desarrollo en el Conejo**

5 La seguridad del uso de un inhibidor de esteroide-sulfatasa de acuerdo con la invención, medida por efectos nulos o de poca importancia inducidos en el desarrollo del feto durante la gestación en conejas preñadas puede investigarse como sigue.

10 Los efectos de un inhibidor de esteroide-sulfatasa de acuerdo con la invención (Sulfamato de Estradiol o E2MATE) sobre el desarrollo embrionario y fetal del conejo cuando se administró durante el periodo de organogénesis (días 6 a 18 de la gestación). Cuatro grupos, cada uno de entre 20 y 25 conejos hembra Blancos de Nueva Zelanda apareados oportunamente se dosificaron con 0 (control), 5, 15 o 50 µg/kg/día desde el día 6 al día 18 de la gestación. Un grupo adicional de 20 hembras se trató con etinilestradiol a razón de 50 µg/kg/día y actuó como control positivo. Se registraron las observaciones clínicas, peso corporal y consumo de comida y se evaluó el progreso y el resultado de la preñez el día 28 de gestación. Se llevó a cabo la patología fetal para evaluar anomalías y variaciones en todos los fetos.

15 Se consideró que el Nivel de Efecto Adverso Observado Nulo para toxicidad maternal durante el periodo de organogénesis era aproximadamente 5 µg/kg/día. Los efectos maternos relacionados con la dosis a dosis mayores se caracterizaron por - y se limitaron a - menor aumento de peso corporal y consumo de comida. El Sulfamato de Estradiol era por regla general mejor tolerado por las hembras en este estudio que el etinilestradiol (control positivo).  
20 Por esta razón se consideró que el Nivel de Efecto Adverso Observado Nulo (NOAEL) para el desarrollo embriofetal después del tratamiento con E2MATE era aproximadamente 15 µg/kg/día.

### **Ejemplo 4: Inhibición de las Contracciones Uterinas Inducidas por OT**

25 Los inhibidores de esteroide-sulfatasa de acuerdo con la invención pueden testarse respecto a su actividad en la inhibición y/o la reducción del parto antes de término en el ensayo siguiente, particularmente para establecer el comienzo/duración de acción y las concentraciones eficaces en plasma que afectan al bloqueo de las contracciones uterinas inducidas por OT en monas Rhesus preñadas.

#### ***Farmacocinética & Farmacodinámica en Monas Preñadas***

30 Tres monas Rhesus preñadas se instrumentan quirúrgicamente en un dispositivo de protección con camisa (a aproximadamente 55 dGA) y catéter (a aproximadamente 70 dGA). La hemodinámica fetal se registra por Ultrasonografía Doppler a aproximadamente 75-79 dGA y durante toda la duración del estudio tal como a aproximadamente 86 dGA, aproximadamente 113-115 dGA, aproximadamente 129-131 dGA, aproximadamente 141-143 dGA, aproximadamente 157-159 dGA y aproximadamente 165-175 dGA: se utiliza inyección de ketamina (10-20 mg, i.v.) para sedación ligera durante la dosificación oral, seguida por 100 mg de inyección IM para el procedimiento estándar de ultrasonidos (45 min).

35 Se administra a aproximadamente 80 dGA una dosis oral simple de un inhibidor de esteroide-sulfatasa de acuerdo con la invención (Sulfamato de Estradiol o E2MATE) a una dosis de aproximadamente 0,2 ó 1 ó 4 mg/kg. Se observa un periodo de arrastre por lavado durante un mínimo de 14 días.

40 A aproximadamente 100 dGA se repite luego una dosis oral de Sulfamato de Estradiol dos veces por semana (aproximadamente cada 4 días) hasta aproximadamente 160 dGA (v.g. 156 dGA). Se realiza una extracción frecuente de sangre durante un periodo de 5 días después de la administración de una dosis simple, los días primero y último de administración repetida (o más tiempo, basada en  $t_{1/2}$ ). Se llevan a cabo extracciones de sangre (3 ml), divididas entre el análisis de exposición de sangre entera a Sulfamato de Estrona /Sulfamato de Estrona (sangre entera recogida en tubos recubiertos con EDTA) y dosificación de la actividad de STS en PBMCs, y el panel de esteroides. Se lleva a cabo monitorización fetal periódica no invasiva (es decir medidas de hemodinámica cardiovascular y de crecimiento por Doppler Ultrasónico). Se realizan exámenes/frotis cervicales periódicos durante todo el estudio.  
45 Se llevó a cabo la extracción del feto con corte C (cesárea) a 160 dGA (para recoger sangre, líquido amniótico y tejidos).

Se miden los parámetros siguientes:

- niveles maternos de Sulfamato de Estradiol y su metabolito principal activo Sulfamato de Estrona (niveles fetales en el corte C) en sangre entera por LC-MS/MS;
- 50 - actividad inhibidora de STS en PBMCs maternos (niveles fetales en el corte C) determinados por medida mediante radioensayo (recuento de centelleo de líquido en modo dual ( $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ ) como sigue: se midió la conversión de sulfato de estrona en estrona por STS por recuento de centelleo de líquido. Se refirió la actividad de STS al número de células presentes y al contenido de proteínas de la muestra. Las células se sometieron a recuento por un ensayo de fluorescencia que correlacionaba la señal de DNA con el número de células, y el contenido de proteínas se determinó por el método de Bradford (Bradford, 1976, Anal. Biochem., 72, 248). La actividad de STS se evaluó por

adición a la muestra de sulfato de estrona marcado con tritio. Después de la incubación, la estrona convertida (todavía radiomarcada) se extrajo con el cóctel orgánico de centelleo mientras que el sulfato de estrona restante se mantenía en la muestra acuosa. Se añadió <sup>14</sup>C-estrona antes de la extracción como estándar interno. La actividad de estrona se midió por centelleo de líquido.

- 5 - Panel de esteroides maternos tales como androsterona, DHEA-S, DHEA, estradiol, estrona, progesterona, cortisol (líquido fetal & amniótico en el corte C) por Elisa, LC-MS/MS o radioinmunoensayo, dependiendo de la hormona;
- análisis del tejido placentario para actividad de STS y Sulfamato de Estradiol y niveles de su metabolito activo principal Sulfamato de Estrona (en el corte C) por medida de radioensayo y LC-MS/MS, respectivamente;
- 10 - análisis del tejido fetal (tal como el hígado) & tejido gestacional para actividad de STS, Sulfamato de Estradiol y niveles de su metabolito activo principal Sulfamato de Estrona (en el corte C).

***Farmacocinética & Sensibilidad a Oxitocina en Monas Preñadas***

Se lleva a cabo el mismo protocolo experimental que se ha descrito arriba en el que se realiza un enfrentamiento de sensibilidad a oxitocina (OT) a aproximadamente 75-79 dGA con dosis crecientes de OT realizado aumentando la tasa de infusión de dilución de un stock de OT (10 mU/ml): infusión de OT a 2 mU/kg/h, tasa de infusión 2 ml/h (30 min); infusión de OT a 4 mU/kg/h, tasa de infusión 4 ml/h (30 min); infusión de OT a 8 mU/kg/h, tasa de infusión 8 ml/h (30 min); infusión de OT a 16 mU/kg/h, tasa de infusión de 16 ml/h (30 min); infusión de OT a 32 mU/kg/h (tasa de infusión 32 ml/h (30 min); infusión de OT a 64 mU/kg/h, tasa de infusión 64 ml/h (30 min).

20 A aproximadamente 80 dGA, se administra una dosis oral simple de Sulfamato de Estradiol a aproximadamente 1 mg/kg. Se observa un periodo de arrastre por lavado de 14 días como mínimo.

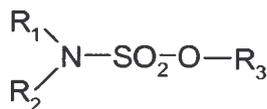
A aproximadamente 95 dGA, se realiza un enfrentamiento de sensibilidad a oxitocina como se describe arriba. A aproximadamente 100 dGA, se administra una dosis oral simple de Sulfamato de Estradiol a 1 mg/kg. Se observa un periodo de arrastre por lavado de 14 días como mínimo.

25 Se repite este protocolo (enfrentamiento a OT seguido por la administración de Sulfamato de Estradiol aproximadamente 6 días después del enfrentamiento a OT y un periodo de arrastre por lavado de aproximadamente 14 días) hasta el parto.

Se siguen los mismos parámetros que se han descrito en el Ejemplo 1.

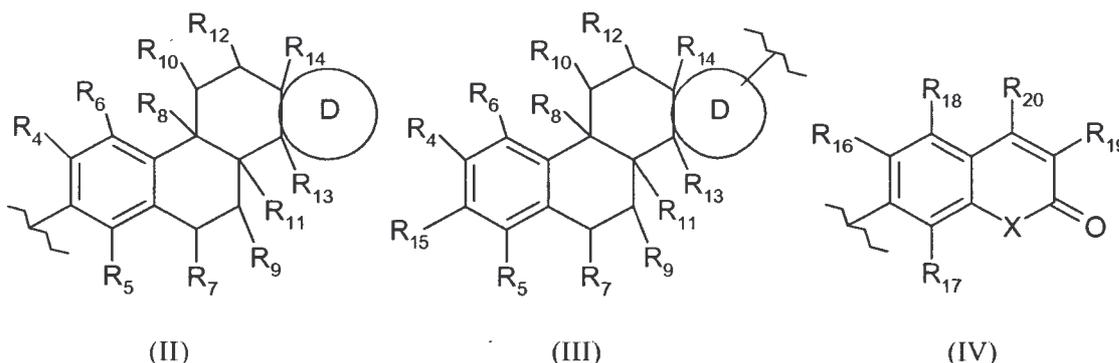
## REIVINDICACIONES

1. Uso de un inhibidor de esteroide-sulfatasa, así como sales farmacéuticamente aceptables o un derivado farmacéuticamente activo del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o condición asociada con contracciones uterinas prematuras.
2. Un uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato.
3. Un uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I):



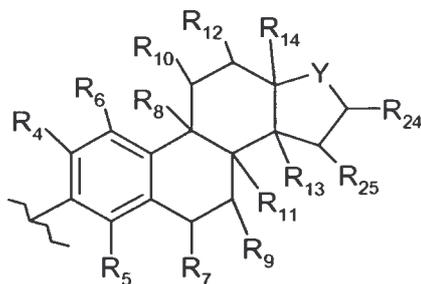
(I)

en donde  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente de H, alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, alquenilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, alquinilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, alcoxi, cicloalquilo  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, alquil  $C_1-C_6$  arilo opcionalmente sustituido, alquil  $C_1-C_6$  heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil  $C_1-C_6$  cicloalquilo  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituido, alquil  $C_1-C_6$  heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, cicloalquil  $C_3-C_8$  alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido y heterocicloalquil-alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido, o  $R^1$  y  $R^2$  forman juntos un grupo alquenilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido;  $R^3$  es un grupo seleccionado de un grupo de Fórmulas (II), (III) y (IV):



en donde  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente de H; halógeno; nitro; amino opcionalmente sustituido; sulfanilo opcionalmente sustituido; acilo opcionalmente sustituido; tioalquilo opcionalmente sustituido; alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; alquenilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; alcoxi-alquilo opcionalmente sustituido; amino-alquilo opcionalmente sustituido; cicloalquilo  $C_3-C_8$  opcionalmente sustituido; y arilo opcionalmente sustituido;  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$  y  $R^{14}$  se seleccionan independientemente de H; OH; halógeno y alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido;  $R^{15}$  se selecciona de H; OH; halógeno; sulfamato y alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido;  $R^{16}$ ,  $R^{17}$  y  $R^{18}$  se seleccionan independientemente de H; OH; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; alquenilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; acilamino opcionalmente sustituido; amino opcionalmente sustituido y sulfonilo opcionalmente sustituido;  $R^{19}$  y  $R^{20}$  se seleccionan independientemente de H; OH; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; alquenilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; acilamino opcionalmente sustituido; amino opcionalmente sustituido y sulfonilo opcionalmente sustituido; o  $R^{19}$  y  $R^{20}$  forman juntos un anillo cicloalquilo  $C_3-C_{14}$  opcionalmente sustituido;  $R^{21}$  se selecciona de H y alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido;  $R^{22}$  y  $R^{23}$  se seleccionan independientemente de H; OH; halógeno; alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido; D es un anillo seleccionado de cicloalquilo  $C_1-C_8$  opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; X se selecciona de O,  $NR^{21}$  y  $CR^{22}R^{23}$ .

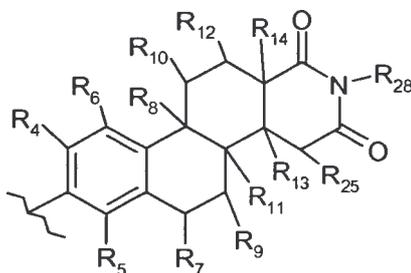
4. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde al menos uno de  $R^1$  y  $R^2$  es H.
5. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (II).
6. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (II):



(II')

5 en donde R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> y R<sup>14</sup> son como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores; R<sup>24</sup> y R<sup>25</sup> se seleccionan independientemente de H; OH; halógeno; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; acilamino opcionalmente sustituido; amino opcionalmente sustituido y sulfonilo opcionalmente sustituido; Y se selecciona de acilo opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; -C(O)-; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alquinilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; C=N-OR<sup>29</sup> y CR<sup>26</sup>R<sup>27</sup>; R<sup>26</sup> y R<sup>27</sup> se seleccionan independientemente de H; OH; nitrilo; sulfamato opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; carbonilo opcionalmente sustituido; amino opcionalmente sustituido; nitrilo opcionalmente sustituido; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; aminocarbonilo opcionalmente sustituido; acilamino opcionalmente sustituido; alcocicarbonilo opcionalmente sustituido; y sulfonilo opcionalmente sustituido; R<sup>29</sup> se selecciona de H; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido y carbonilo opcionalmente sustituido.

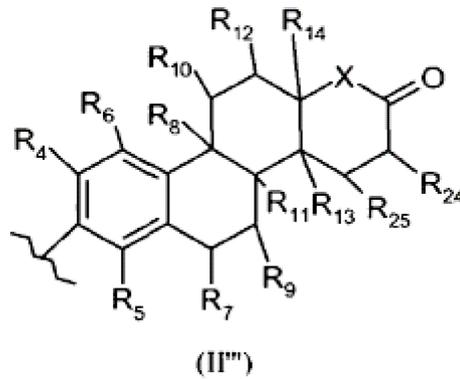
7. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde R<sup>3</sup> es de Fórmula (II''):



(II'')

20 en donde R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>25</sup> son como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores; R<sup>28</sup> se selecciona de H; OH; alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; alquenilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; aril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; heteroaril-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido; cicloalquil C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido tal como ciclopropil-metilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> opcionalmente sustituido; y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

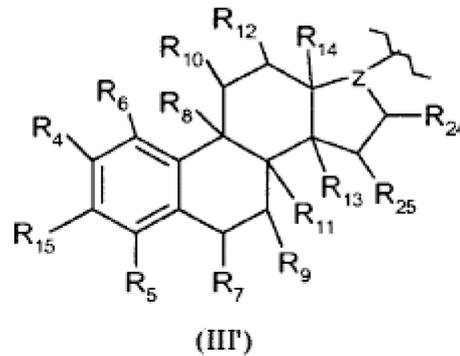
8. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde R<sup>3</sup> es de Fórmula (II'''):



en donde  $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{24}$  y  $R^{25}$  son como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y X se selecciona de N y O.

9. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (III).

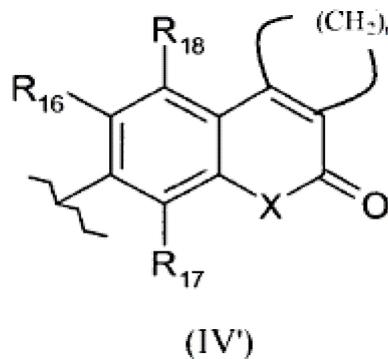
10. Un uso de acuerdo con la reivindicación 9 en donde  $R^3$  es de Fórmula (III'):



en donde  $R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{24}$  y  $R^{25}$  son como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores; Z es  $CR^{30}$ ;  $R^{30}$  se selecciona de H y alquilo  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido.

10 11. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (IV).

12. Un uso de acuerdo con la reivindicación 11, en donde  $R^3$  es de Fórmula (IV'):



15 en donde  $R^{16}, R^{17}$  y  $R^{18}$  son como se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores; y n es un número entero seleccionado de 3 a 14.

13. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en donde  $R^3$  es de Fórmula (II') e Y se selecciona de

$-C(O)-$ ,  $C(OH)R^{27}$  y  $CHR^{27}$ ; y  $R^{27}$  se define en cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

14. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 en donde la condición de contracción uterina prematura es parto antes de término.

15. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 en donde el inhibidor de esteroide-sulfatasa puede administrarse en combinación con un co-agente útil en el tratamiento de las contracciones uterinas.