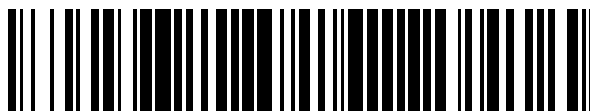


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 388 297**

51 Int. Cl.:
C07J 41/00 (2006.01)
C07J 71/00 (2006.01)
C07J 43/00 (2006.01)
A61K 31/565 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 5/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06763273 .7**
96 Fecha de presentación: **24.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1888615**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2008**

54 Título: **Inhibidores de 17-HSD1 y STS**

30 Prioridad:
26.05.2005 EP 05104534

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.10.2012

73 Titular/es:
**ABBOTT PRODUCTS GMBH
HANS-BÖCKLER-ALLEE 20
30173 HANNOVER, DE**

72 Inventor/es:
**MESSINGER, Josef;
THOLE, Heinrich-Hubert;
HUSEN, Bettina;
KOSKIMIES, Pasi;
PIRKKALA, Lila y
WESKE, Michael**

74 Agente/Representante:
Ungría López, Javier

ES 2 388 297 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

Inhibidores de 17-HSD1 y STS

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos derivados esteroideos sustituidos que representan compuestos inhibidores selectivos de la enzima 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I (17 β -HSD1) y, además, que pueden representar inhibidores de la esteroide sulfatasa, así como a sales de estos compuestos, a preparaciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a procesos para la preparación de estos compuestos. Además, la invención se refiere al uso terapéutico de dichos nuevos derivados esteroideos sustituidos, particularmente su uso en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos dependientes de hormona esteroidea, tales como enfermedades o trastornos dependientes de la hormona esteroidea que requieren la inhibición de la enzima 17 β -HSD1 y/o enzimas esteroideo sulfatasas y/o que requieren la reducción de la concentración de 17 β -estradiol endógeno.

Antecedentes

Las 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasas (17 β -HSD1) de mamífero son enzimas dependientes de NAD(H) o NADP(H) que convierten 17-ceto-esteroides inactivos en sus formas 17 β -hidroxi activas o catalizan la oxidación de las formas 17 β -hidroxi a los 17-ceto-esteroides. Debido a que tanto estrógenos como andrógenos tienen la mayor afinidad por sus receptores en su forma 17 β -hidroxi, las enzimas 17 β -HSD desempeñan un papel esencial en la regulación selectiva de tejido de la actividad de hormonas esteroideas sexuales. En la actualidad, se han descrito 10 miembros humanos de la familia de la enzima 17 β -HSD (tipos 1-5, 7, 8, 10-12), por lo cual cada tipo de 17 β -HSD tienen una afinidad de sustrato selectiva, actividad direccional (reductora u oxidativa) en células intactas, y una distribución tisular particular.

Debido a su papel esencial en la regulación selectiva de tejido de la actividad de las hormonas esteroideas sexuales, las 17 β -HSD pueden estar implicadas en la aparición y desarrollo de patologías sensibles a estrógeno (por ejemplo cánceres de mama, de ovario y de endometrio, etc.) y patologías sensibles a andrógenos (por ejemplo cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, acné, hirsutismo, etc.). Además, se ha mostrado que muchos tipos de 17 β -HSD están implicados en la patogénesis de trastornos humanos particulares tales como pseudohermafroditismo (17 β -HSD2), enfermedad de riñón poliquístico (17 β -HSD8) y deficiencia enzimática bifuncional (17 β -HSD4) [revisado por: Mindnich *et al* (2004)]. Por lo tanto se ha sugerido el tratamiento de enfermedades sensibles a esteroides sexuales por administración de inhibidores específicos de las enzimas 17 β -HSD, opcionalmente en combinación con antiestrógenos y antiandrógenos potentes y específicos [Labrie *et al.* (1997)].

El miembro mejor caracterizado de la familia 17 β -HSD es la 17 β -HSD1 [EC 1.1.1.52]. La enzima 17 β -HSD1 cataliza *in vitro* la reducción y la oxidación entre estrona (E1) y estradiol (E2). Sin embargo, en condiciones fisiológicas *in vivo* la enzima solamente cataliza la reacción reductora de la estrona (E1) al estradiol (E2). Se ha descubierto que la 17 β -HSD1 se expresa en una diversidad de tejidos dependientes de hormonas, por ejemplo placenta, tejido de glándulas mamarias o tejido de útero y endometrio, respectivamente.

El estradiol en sí mismo es, especialmente en comparación con la significativamente menos activa estrona, una hormona muy potente, que regula la expresión de una diversidad de genes por unión con el receptor de estrógenos nuclear y desempeña un papel esencial en la proliferación y diferenciación de la célula diana. Las proliferaciones celulares fisiológicas así como patológicas pueden depender de estradiol. Especialmente se estimulan muchas células de cáncer de mama por una concentración de estradiol localmente elevada. Además, la aparición o transcurso de patologías benignas tales como endometriosis, leiomiomas uterinos (fibroides o miomas), adenomiosis, menorragia, metrorragia y dismenorrea dependen de la existencia de niveles significativamente altos de estradiol.

La endometriosis es un trastorno ginecológico bien conocido que afecta del 10 al 15% de mujeres en la edad reproductiva. Es una enfermedad benigna definida como la presencia de glándula endometrial viable y células de estroma fuera de la cavidad uterina. Se encuentra más frecuentemente en el área pélvica. En mujeres que desarrollan endometriosis, las células endometriales que entran en la cavidad peritoneal por menstruación retrógrada (el mecanismo más probable) tienen la capacidad de adherirse a e invadir el revestimiento peritoneal, y son después capaces de implantarse y crecer. Los implantes responden a hormonas esteroideas del ciclo menstrual de una manera similar al endometrio en el útero. Las lesiones de infiltración y la sangre de estas lesiones que son incapaces de dejar el cuerpo provocan inflamación del tejido circundante. Los síntomas más comunes de endometriosis son dismenorrea, dispareunia y dolor abdominal (crónico). La aparición de estos síntomas no se relaciona con el alcance de las lesiones. Algunas mujeres con endometriosis grave son asintomáticas, mientras que mujeres con endometriosis leve pueden tener dolor grave. Hasta ahora, no está disponible ningún ensayo no invasivo fiable para diagnosticar endometriosis. Se tiene que realizar laparoscopia para diagnosticar la enfermedad. La endometriosis se clasifica de acuerdo con las 4 etapas establecidas por la Sociedad de la Fertilidad Americana

(AFS). La etapa I corresponde a enfermedad mínima mientras que la etapa IV es grave, dependiendo de la localización y el grado de la endometriosis. La endometriosis se encuentra en hasta el 50% de las mujeres con infertilidad. Sin embargo, en la actualidad no se ha demostrado relación causal entre endometriosis leve e infertilidad. La endometriosis de moderada a grave puede provocar daño de los tubos y adhesiones que conducen a infertilidad. Los objetivos del tratamiento de endometriosis son alivio del dolor, resolución del tejido endometriótico y restauración de la fertilidad (si se desea). Los dos tratamientos más habituales son cirugía o terapia antiinflamatoria y/u hormonal o una combinación de las mismas.

Los leiomiomas uterinos (fibroides o miomas), tumores clonales benignos, surgen de células de músculo liso del útero humano. Son clínicamente evidentes en hasta el 25% de las mujeres y son el indicio más habitual para histerectomía. Provocan morbilidad significativa, incluyendo sangrado menstrual prolongado y abundante, presión y dolor pélvico, problemas urinarios y, en casos poco comunes, disfunción reproductora. Se encuentran miomas de forma submucosa (por debajo del endometrio), intramural (dentro del miometrio) y subserosa (proyectándose fuera del compartimento seroso del útero), pero principalmente son formas mixtas de estos tres tipos diferentes. La presencia de receptores de estrógeno en células de leiomioma se ha estudiado por Tamaya *et al.* [Tamaya *et al.* (1985)]. Ellos han mostrado que las relaciones de receptor de estrógeno en comparación con los niveles de receptor de andrógenos y progesterona eran más altas en leiomiomas que en el miometrio normal correspondiente. Durante mucho tiempo la cirugía ha sido el principal tratamiento para miomas. Además, las terapias médicas que se han propuesto para tratar miomas incluyen administración de una diversidad de esteroides tales como los esteroides androgénicos danazol o gestrinona y progestógenos, o de compuestos que modulan los niveles en plasma de hormonas esteroideas como por ejemplo agonistas de GnRH y antagonistas de GnRH, por lo que la administración con frecuencia se asocia con una diversidad de efectos secundarios graves.

Todo lo que se ha dicho anteriormente en relación con el tratamiento de leiomiomas uterinos y endometriosis se aplica igualmente a otros trastornos ginecológicos benignos, notablemente adenomiosis, menorragia funcional y metrorragia. Estos trastornos ginecológicos benignos son todos sensibles a estrógenos y se tratan de forma comparable como se ha descrito anteriormente en este documento en relación con leiomiomas uterinos y endometriosis. Los tratamientos farmacéuticos disponibles, sin embargo, padecen los mismos inconvenientes, es decir tienen que detenerse una vez que los efectos secundarios se hacen más graves que los síntomas para tratar y los síntomas reaparecen después de detener la terapia.

Puesto que las patologías malignas y benignas anteriormente mencionadas dependen todas de 17β -estradiol, una reducción de la concentración de 17β -estradiol endógeno en el tejido respectivo dará como resultado una proliferación reducida o alterada de células sensibles a 17β -estradiol en dichos tejidos. Por lo tanto, los inhibidores selectivos de la enzima 17β -HSD1 están bien adaptados para su uso para alterar producciones endógenas de estrógenos, en particular de 17β -estradiol, en miomas, tejido endometriótico, adenomiótico y endometrial. La aplicación de un compuesto que actúe como inhibidor selectivo en la 17β -HSD1 que preferentemente cataliza la reacción reductora dará como resultado una concentración de estradiol intracelular reducida, puesto que la conversión reductora de la estrona al estradiol activo se reduce o suprime. Por lo tanto, los inhibidores reversibles o incluso irreversibles de la 17β -HSD1 pueden desempeñar un papel significativo en la profilaxis y/o tratamiento de trastornos o enfermedades dependientes de hormonas esteroideas, en particular 17β -estradiol. Además, los inhibidores reversibles o incluso irreversibles de las 17β -HSD1 no deberían tener actividades de unión o deberían tener solo antagonistas puras con el receptor de estradiol, en particular con el receptor de estrógenos subtipo α , puesto que la unión agonista del receptor de estrógenos conduciría a la activación y posteriormente a la proliferación y diferenciación de la célula diana. Por el contrario, los antagonistas del receptor de estrógeno, denominados antiestrógenos, se unen de forma competitiva con la proteína receptora específica evitando de este modo el acceso de los estrógenos endógenos a su sitio de unión específico.

En la actualidad se ha descrito en la bibliografía que varias enfermedades malignas como cáncer de mama, carcinoma de próstata, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer endometrial e hiperplasia del endometrio pueden tratarse mediante la administración de un inhibidor de 17β -HSD1 selectivo. Además, un inhibidor de 17β -HSD1 selectivo puede ser útil para la prevención de los cánceres dependientes de hormonas anteriormente mencionados, especialmente cáncer de mama (por ejemplo documento WO 2004/080271). Además, la solicitud de patente internacional WO 03/017973 describe el uso de un modulador de enzimas de estrógeno selectivo (SEEM) en la preparación de un vehículo de suministro farmacológico para administración intravaginal para tratar o prevenir un trastorno ginecológico benigno tal como endometriosis en una hembra de mamífero.

Otra diana conocida para privación de estrógenos es la enzima esteroide sulfatasa (STS) (E.C. 3.1.6.2), que regula la producción local de estrógenos y andrógenos de precursores sistémicos en varios tejidos [revisado por Reed *et al.* (2005)]. La enzima cataliza la hidrólisis de los ésteres de sulfato de 3-hidroxiesteroides, que son formas de transporte o precursoras inactivas de los 3-hidroxiesteroides activos. En particular, STS hidroliza estron-sulfato inactivo a estrona, que después se convierte adicionalmente al estradiol activo mediante la acción de la enzima 17β -HSD1 anteriormente descrita. Por lo tanto, STS tiene un papel fundamental en la regulación de la formación de esteroides biológicamente activos. La enzima se distribuye ampliamente por todo el cuerpo y su acción está implicada en procesos fisiológicos y afecciones patológicas, tales como tumores dependientes de hormonas. La

expresión de STS aumenta en tumores de mama y tienen importancia para el pronóstico. El papel de STS en el apoyo del crecimiento tumoral en mama y próstata impulsó el desarrollo de inhibidores de STS potentes, puesto que se espera que los inhibidores de STS bloqueen la producción local y, en consecuencia, reduzcan los niveles locales de las hormonas. Por lo tanto, se consideran agentes terapéuticos potenciales para el tratamiento de trastornos dependientes de estrógenos y andrógenos en general. Las indicaciones pueden variar de cánceres de mama, endometrio y próstata a trastornos de la unidad pilosebácea, por ejemplo acné, alopecia androgénica, e hirsutismo. Además, los inhibidores de STS pueden ser útiles como agentes inmunosupresores, y se ha mostrado que potencian la memoria cuando se suministran al cerebro.

El acné es una enfermedad polietiológica provocada por la interacción de numerosos factores, tales como herencia, sebo, hormonas y bacterias. El factor causante más importante en acné es la producción de sebo; en casi todos los pacientes con acné las glándulas sebáceas son más grandes y por lo tanto se produce más sebo que en personas con piel sana. El desarrollo de la glándula sebácea y el alcance de la producción de sebo se controlan hormonalmente mediante andrógenos; por lo tanto, los andrógenos desempeñan un papel crucial en la patogénesis de acné. En el hombre, existen dos fuentes principales que proporcionan andrógenos a tejidos diana: (i) las gónadas que secretan testosterona, (ii) las glándulas adrenales que producen deshidroepiandrosterona (DHEA) que se secreta como el conjugado de sulfato (DHEAS). La testosterona y DHEAS se convierten ambas al andrógeno más activo, dihidrotestosterona (DHT), en el tejido diana, por ejemplo en la piel. Existen pruebas de que estas rutas de síntesis local de DHT en la piel son más importantes que el aporte directo con andrógenos activos de la circulación. Por lo tanto, la reducción de los niveles endógenos de andrógenos en el tejido diana por inhibidores específicos debería ser terapéuticamente beneficiosa en acné y seborrea. Además, abre la perspectiva de tratar estos trastornos a través de modulación de niveles de andrógenos locales por tratamiento tópico, en lugar de influir en los niveles de hormonas en circulación por terapias sistémicas.

La alopecia masculina androgénica es muy común en las razas blancas, suponiendo aproximadamente el 95% de todos los tipos de alopecia. La calvicie de patrón masculina está provocada por un número aumentado de folículos pilosos en el cuero cabelludo que entran en la fase telógena y por una mayor duración de la fase telógena. Es una pérdida de pelo determinada genéticamente afectada por los andrógenos. Se ha informado de niveles de DHEA en suero elevados pero de testosterona normales en hombres parcialmente calvos en comparación con controles no calvos, lo que implica que la producción de andrógenos de tejido diana es importante en la alopecia androgénica.

El hirsutismo es el engrosamiento y fortalecimiento patológico del pelo que se caracteriza por un patrón masculino de crecimiento del pelo en niños y mujeres. El hirsutismo está inducido por andrógenos, mediante formación aumentada de andrógenos o mediante sensibilidad aumentada del folículo piloso a andrógenos.

Se ha descrito la presencia de la enzima STS en queratinocitos y en fibroblastos derivados de piel y el uso potencial de inhibidores de STS para la reducción de niveles endógenos de hormonas esteroideas en la piel se confirmó usando inhibidores de esteroide sulfatasa conocidos, tales como EMATE. Adicionalmente, se ha descrito que los inhibidores de esteroide sulfatasa de placenta también inhiben esteroide sulfatasa en líneas celulares de fibroblastos derivados de piel humana o queratinocitos humanos. Por lo tanto, los inhibidores de STS pueden usarse para reducir los niveles de estrógenos y andrógenos en la piel, por ejemplo, para el tratamiento local de trastornos dependientes de andrógenos de la unidad pilosebácea (tales como acné, seborrea, alopecia androgénica, hirsutismo). Los inhibidores de STS también son útiles para el tratamiento de cáncer, especialmente para el tratamiento de cánceres dependientes de estrógenos y andrógenos, tales como cáncer de mama y endometrio, carcinoma de células escamosas y cáncer de próstata.

Además, los inhibidores de STS pueden ser útiles para la prevención y tratamiento de enfermedades o trastornos dependientes de estrógenos o andrógenos adicionales y/o enfermedades o trastornos que requieran la reducción de la concentración de estrógenos o andrógenos endógenos de una manera generalizada o específica de tejido, tales como enfermedades inflamatorias y autoinmunes, por ejemplo artritis reumatoide, diabetes de tipo I y II, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia grave, tiroiditis, vasculitis, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, psoriasis, dermatitis de contacto, enfermedad de injerto contra hospedador, eccema, asma y rechazo de órganos después de trasplante. Los inhibidores de STS también son útiles para la potenciación de la función cognitiva, especialmente en el tratamiento de demencia senil, incluyendo enfermedad de Alzheimer, aumentando los niveles de DHEAS en el sistema nervioso central.

Se conocen bien en la bibliografía varios inhibidores reversibles o irreversibles de la enzima 17 β -HSD1 o de la esteroide sulfatasa de origen esteroideo e incluso no esteroideo. Las características de las moléculas inhibitoras de la enzima 17 β -HSD1, que principalmente tienen una estructura central de tipo cofactor o sustrato, se han indicado en la bibliografía [revisado en Poirier D. (2003)]. Las características y relación estructura-actividad de inhibidores de STS irreversibles así como reversibles conocidos se han revisado en la bibliografía [revisado por Nussbaumer y Bililch (2004) y (2003)]. Incluso los inhibidores duales de la enzima 17 β -HSD1 y de la esteroide sulfatasa se han descrito en la solicitud de patente Internacional WO 02/32409.

Los siguientes compuestos o clases de compuestos ya se han descrito como inhibidores de 17 β -HSD1. Por ejemplo, Tremblay y Poirier describen un derivado de estradiol, 16-[carbamoil-(bromo-metil)-alquil]-estradiol y ensayaron el

- mismo con respecto a su inhibición de la formación de estradiol catalizada por la enzima 17 β -HSD1 [Tremblay y Poirier (1998)]. Poirier y colaboradores describen un derivado de 6 β -tiaheptan-butil-metil-amida de estradiol como un inhibidor potente y selectivo de la enzima 17 β -HSD1 [Poirier *et al.* (1998)]. Además, Poirier y colaboradores describen nuevos derivados de 17 β -estradiol con cadenas laterales de N-butil, N-metil alquilamida largas de tres longitudes diferentes (n=8, 10 o 12) en la posición 15, que podrían ser potenciales inhibidores de la enzima 17 β -HSD1. También se describieron compuestos similares en la solicitud de patente europea EP0367576. Sin embargo, la actividad biológica de estos compuestos se ensayo solamente con respecto a afinidad de unión con el receptor de estrógeno, actividad estrogénica y anti-estrogénica [Poirier *et al.* (1996)], pero no con respecto a su capacidad para inhibir la enzima 17 β -HSD1. Además, Pelletier y Poirier describen nuevos derivados de 17 β -estradiol con diferentes cadenas laterales de bromoalquilo, que podrían ser potenciales inhibidores de la enzima 17 β -HSD1 [Pelletier y Poirier (1996)]. Sam y colaboradores describen varios derivados de estradiol con una cadena lateral de alquilo halogenado en la posición 16 α o 17 α del anillo D esteroideo que posee propiedades inhibitoras de 17 β -HSD1 [Sam *et al.* (1998)]. Además, el hallazgo de que algunos antiestrógenos, tales como tamoxifeno, poseen propiedades inhibitoras de 17 β -HSD1 débiles sugirió que puede ser posible desarrollar un inhibidor de 17 β -HSD1 potente que también sea antiestrogénico [revisado en: Poirier D. (2003)]. Varios de los compuestos ya conocidos anteriormente mencionados también presentan propiedades antiestrogénicas (por ejemplo el derivado de 6 β -tiaheptan-butil-metil-amida de estradiol descrito por Poirier y colaboradores [Poirier *et al.* (1998)]). Ninguno de los compuestos anteriormente mencionados se ha usado clínicamente hasta la fecha.
- Además, la solicitud de patente internacional WO 2004/085457 describe una diversidad de derivados de estrona con diferentes sustituyentes en la posición C2, C3, C6, C16 y/o C17 como inhibidores de 17 β -HSD1 potentes. Para algunos de los compuestos se mostró que la sustitución de inhibidores de 17 β -HSD1 basados en esteroides en la posición C2 con grupos hidrófobos pequeños hace a los compuestos menos estrogénicos y son favorables para diferenciación de 17 β -HSD1 frente a 17 β -HSD2 [Lawrence *et al.* (2005)].
- La solicitud internacional WO 2005/047303, publicada en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad de la presente invención, describe nuevos derivados de 17-estradiol 3, 15 sustituidos con diferente tipo de cadenas laterales en la posición 15, que son inhibidores de 17 β -HSD1 potentes y selectivos.
- Se describieron compuestos adicionales que representan inhibidores de 17 β -HSD1 potenciales en las solicitudes internacionales WO 2006/003012 y WO 2006/003013 en forma de nuevos D-homo-estra-1,3,5(10)-trienos 2 sustituidos y nuevas estra-1,3,5(10)-trien-17-onas 2 sustituidas.
- La síntesis de diferentes ésteres carboxílicos de estradiol sustituidos en el anillo B, C y D se describió por Labaree *et al.* [Labaree *et al.* (2003)]. Sin embargo, estos ésteres solo se analizaron con respecto a su potencial estrogénico. La solicitud de patente internacional relacionada WO 2004/085345 describe compuestos de estradiol 15 α sustituidos que portan una cadena lateral $-(CH_2)_m-CO-O-R$, en la que R es H, un grupo alquilo C₁-C₅, opcionalmente sustituido con al menos un grupo halógeno, tal como CH₂CH₂F, u otro grupo (por ejemplo grupo CH₂CHF₂, CH₂CF₃ o CF₃); y m es de 0-5. Estos ésteres de estradiol 15 α se describen como estrógenos localmente activos sin acción sistémica significativa.
- Además, la solicitud internacional WO 2006/027346 desvela derivados de estradiol 15 β sustituidos que tienen actividad de receptor de estrógenos selectiva frente al receptor de estrógenos subtipo α .
- Ya se han identificado varios compuestos y clases de compuestos como inhibidores de STS. Todos ellos comparten el elemento estructural común de un anillo aromático que porta un sustituyente que imita el anillo A fenólico del sustrato enzimático, estrona-sulfato. En el desarrollo de inhibidores esteroideos, se ha introducido una amplia diversidad de grupos químicos en C3, de los que se descubrió que 3-O-sulfamato era el más potente para la molécula estrona. El compuesto resultante, estrona-3-O-sulfamato ("EMATE") condujo a la identificación de la estructura de aril-O-sulfamato como un farmacóforo activo requerido para inhibición potente de STS (como se describe en la solicitud de patente internacional WO 93/05064). Se mostró que EMATE inhibía la actividad de sulfato esteroideo de una manera dependiente de tiempo y concentración y estaba activo *in vivo* en la administración oral. Se reveló sin embargo que era altamente estrogénico lo que indujo la necesidad de diseñar inhibidores de STS desprovistos de actividad agonista en el receptor de estrógenos humano. Por ejemplo, la solicitud de patente internacional recientemente publicada WO 2004/085459 describe una diversidad de derivados de estrona con diferentes sustituyentes en la posición C2, C3, C4 y/o C17 como inhibidores de STS potentes.
- En consecuencia, aún existe una necesidad de desarrollar compuestos que sean adecuados para el tratamiento y/o prevención de enfermedades o trastornos dependientes de hormonas esteroideas tales como cáncer de mama, endometriosis y leiomiomas uterinos inhibiendo selectivamente la enzima 17 β -HSD1 y preferentemente inhibiendo adicionalmente la enzima STS, mientras que idealmente evitan inhibir sustancialmente otros miembros de la familia de proteínas 17 β -HSD u otros catalizadores de degradación o activación de esteroides sexuales. En particular, es un objetivo de la presente invención desarrollar inhibidores selectivos de la enzima 17 β -HSD1, por lo que además los compuestos no tienen afinidades de unión o las tienen solamente antagonistas puras con el receptor de estrógenos

(ambos subtipos α y β) y favorablemente no tienen actividad residual en la enzima 17 β -HSD1. Además, sería deseable una estabilidad metabólica aumentada de los compuestos, en particular de la posición ceto C17 del núcleo esteroideo, para evitar la conversión de la estrona al derivado de estradiol respectivo, que muestra menos potencial inhibidor en la enzima 17 β -HSD1.

5

Sumario de la invención

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención desarrollar nuevos inhibidores de la enzima 17 β -HSD1 y preferiblemente también de la enzima STS, que tengan propiedades farmacológicas valiosas y que sean adecuados para el tratamiento de enfermedades y trastornos dependientes de estrógenos.

10

Se ha descubierto ahora que nuevos derivados de estrona 3, 15 sustituidos que porten una cadena lateral del tipo amida, éster, carbonilo, hidrazona, alcohol, éter, urea, carbamato, "retro"-amida, sulfonilurea, sulfamida, sulfamato, "retro"-sulfonamida, "retro"-carbamato, "retro"-éster o sulfonilcarbamato en la posición C15 y que se modifican adicionalmente por sustitución en la posición C2, C3, C16 y/o C17 del núcleo de estrona, serían valiosos en terapia, especialmente en el tratamiento o prevención de enfermedades o trastornos dependientes de hormonas esteroideas que requieran la reducción de la concentración de estradiol endógeno en seres humanos y otros mamíferos. En particular, los compuestos de fórmula (I) representan potentes inhibidores de la enzima 17 β -HSD1 y opcionalmente de la enzima STS, y poseen propiedades farmacológicas valiosas para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades o trastornos malignos dependientes de esteroides tales como cáncer de mama, carcinoma de próstata, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer endometrial e hiperplasia endometrial, pero también para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades o trastornos benignos dependientes de esteroides tales como endometriosis, fibroides uterinos, leiomioma uterino, adenomiosis, dismenorrea, menorragia, metrorragia, prostatinia, hiperplasia prostática benigna, disfunción urinaria o síndrome de tracto urinario inferior. Son enfermedades dependientes de estrógenos adicionales que pueden tratarse y/o prevenirse con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención esclerosis múltiple, artritis reumatoide, cáncer de colon, heridas tisulares, arrugas cutáneas y cataratas. Los compuestos de la presente invención se han desarrollado como inhibidores mejorados de la enzima 17 β -HSD1, además no mostrando afinidades de unión o mostrando solamente antagonistas puras con el receptor de estrógenos (ambos subtipos α y β) y favorablemente sin tener actividad residual en la enzima 17 β -HSD2 y/o mostrando una estabilidad metabólica aumentada de la función ceto C17 del núcleo esteroideo.

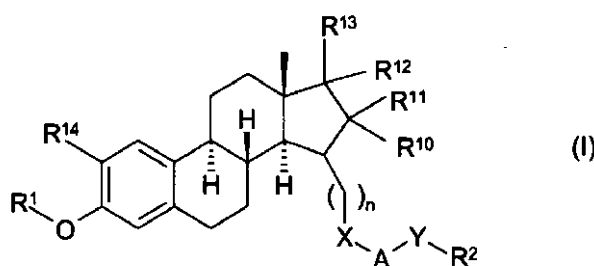
15

20

25

30

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto que tiene la fórmula estructural II



en la que

35

(i) X representa:

- (a) un enlace,
- (b) -NH- o
- (c) -O-;

40

A representa:

- (a) -CO- o
- (b) con la condición de que X represente -NH-, A representa -SO₂-;

45

Y representa:

- (a) -NR⁴-,
- (b) -O-, con la condición de que X represente un enlace o -NH-,
- (c) un enlace,
- (d) -NH-SO₂-, con la condición de que X represente -NH- y A represente -CO-,
- (e) -NH-SO₂-NR⁴-, con la condición de que X represente -O-, o
- (f) -NH-NR⁴-, con la condición de que X represente un enlace;

50

55

o

(ii) X-A-Y- representan juntos -O-;

y en la que

R¹ se selecciona entre:

5

(a) -H,

(b) -alquilo (C₁-C₆), que está opcionalmente sustituido con halógeno, nitrilo, -OR⁶, -SR⁶ o -COOR⁶; siendo el número de dichos sustituyentes hasta tres para halógeno, y hasta dos para cualquier combinación de dichos restos halógeno, nitrilo, -OR⁶, -SR⁶ o -COOR⁶,

10

(c) -fenilo, que está opcionalmente sustituido con halógeno, nitrilo, -OR⁶, -SR⁶, -R⁶, o -COOR⁶, siendo el número de dichos sustituyentes hasta perhalo para halógeno, y hasta dos para cualquier combinación de dichos restos halógeno, nitrilo, -OR⁶, -SR⁶, -R⁶ o -COOR⁶,

15

(d) -alquil (C₁-C₄)-fenilo, en que la porción alquilo está opcionalmente sustituida con hasta tres halógenos; y la porción fenilo está opcionalmente sustituida con halógeno, nitrilo, -OR⁶, -SR⁶, -R⁶ o -COOR⁶, siendo el número de sustituyentes en dicha porción fenilo hasta perhalo para halógeno, y hasta dos para cualquier combinación de dichos restos halógeno, nitrilo, -OR⁶, -SR⁶, -R⁶ o -COOR⁶,

20

(e) -SO₂-NR³R^{3'},

(f) -CO-NR³R^{3'},

(g) -PO(OR¹⁶)-R³,

(h) -PS(OR¹⁶)-R³,

(i) -PO(OR¹⁶)-O-R³ (j) -SO₂-R³ y

(k) -SO₂-O-R³;

donde

25 R⁶ representa H, -alquilo (C₁-C₄) o -alquilo (C₁-C₄) halogenado;

R³ y R^{3'} se seleccionan independientemente entre H, alquilo, arilo y arilalquilo, o R³ y R^{3'} forman junto con el átomo de nitrógeno, al que R³ y R^{3'} están unidos, un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que está opcionalmente saturado, parcialmente insaturado o es aromático; que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, siendo el número de átomos de N adicionales 0, 1, 2 ó 3 y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2; y R¹⁶ representa -H, alquilo, o arilalquilo;

30

R² y R⁴ se seleccionan independientemente entre:

35

(a) -H, donde si X representa un enlace, A representa -CO- e Y representa -O- o un enlace, entonces R² es diferente de -H;

(b) alquilo opcionalmente sustituido,

(c) acilo opcionalmente sustituido, con la condición de que Y represente -NH-NR⁴-,

(d) arilo opcionalmente sustituido,

(e) heteroarilo opcionalmente sustituido, y

40

(f) cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido,

o, con la condición de que Y represente -NR⁴-, -NH-NR⁴- o -NH-SO₂-NR⁴-,

R² y R⁴ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que R² y R⁴ están unidos, un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que está opcionalmente saturado, parcialmente insaturado o es aromático; que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, siendo el número de átomos de N adicionales 0, 1, 2 ó 3 y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2; y cuyo anillo es opcionalmente parte de un sistema de múltiples anillos condensados, en el que el anillo o el sistema de anillos está opcionalmente sustituido;

45

los sustituyentes R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, forman una estructura -CR¹³R¹²-CR¹¹R¹⁰-, donde

50

(a) tanto R¹⁰ como R¹¹ representan -H y R¹² y R¹³ juntos representan un grupo seleccionado entre =O, =CF₂, =N-O-alquilo y =N-OH, o

(b) tanto R¹⁰ como R¹¹ representan -H, y tanto R¹² como R¹³ representan individualmente -F, o

55

(c) cada uno de R¹⁰, R¹¹ y R¹³ representa -H, y R¹² se selecciona entre -OH, -CN, -F, -CF₃ y -CF₂H, o

(d) R¹⁰ representa -H, R¹¹ junto con R¹³ forma un enlace, y R¹² se selecciona entre -CN, -F, -CF₃ y -CF₂H; o

(e) R¹⁰ representa -H, R¹¹ representa -CHO, y R¹² y R¹³ representan juntos =O;

o, los sustituyentes R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ junto con los átomos de carbono, a los que R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 ó miembros, que está parcialmente insaturado o es aromático, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 ó 3 y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2, donde un heteroátomo está directamente unido al átomo de C C17 del núcleo esteroideo;

60

y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo;

R¹⁴ representa un grupo alquilo, alcoxi o alcoxi-alquilo, o

65

con la condición de que al menos

- (i) R^1 representa $-\text{SO}_2-\text{NR}^3\text{R}^{3'}$, $-\text{CO}-\text{NR}^3\text{R}^{3'}$, $-\text{PO}(\text{OR}^{16})-\text{R}^3$, $-\text{PS}(\text{OR}^{16})-\text{R}^3$, $-\text{PO}(\text{OR}^{16})-\text{OR}^3$, $-\text{SO}_2-\text{R}^3$ o $-\text{SO}_2-\text{OR}^3$, o
 (ii) R^{10} o R^{11} es diferente de $-\text{H}$, o
 (iii) cada uno de R^{10} , R^{11} y R^{13} representa $-\text{H}$, y R^{12} no representa $-\text{OH}$, o
 (iv) R^{12} y R^{13} juntos no representan $=\text{O}$,

entonces R^{14} puede representar $-\text{H}$; y

n representa 0, 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, donde, si X representa $-\text{NH}-$ o $-\text{O}-$, entonces n es diferente de 0, y todos los estereoisómeros y sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general I, en la que $-\text{X}-\text{A}-\text{Y}-$ juntos representan un grupo seleccionado entre

- (a) $-\text{CO}-\text{NR}^4-$,
 (b) $-\text{CO}-\text{O}-$,
 (c) $-\text{CO}-$,
 (d) $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}^4-$,
 (e) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NR}^4-$, preferiblemente $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$,
 (f) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{O}-$,
 (g) $-\text{NH}-\text{CO}-$,
 (h) $-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-$,
 (i) $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}^4-$, preferiblemente $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NH}-$,
 (j) $-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{O}-$,
 (k) $-\text{NH}-\text{SO}_2-$,
 (l) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NR}^4-$, preferiblemente $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-$,
 (m) $-\text{O}-\text{CO}-$,
 (n) $-\text{O}-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{NR}^4-$, y
 (o) $-\text{O}-$;

n representa 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, o, si $-\text{X}-\text{A}-\text{Y}-$ representa $-\text{CO}-\text{NR}^4-$, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{CO}-$ o $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}^4-$, entonces n también puede representar 0;
 R^1 se selecciona entre:

- (a) $-\text{H}$,
 (b) $-\text{alquilo}$ (C_1-C_6), que está opcionalmente sustituido con halógeno, nitrilo, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$ o $-\text{COOR}^6$; siendo el número de dichos sustituyentes hasta tres para halógeno, y hasta dos para cualquier combinación de dichos restos halógeno, nitrilo, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$ o $-\text{COOR}^6$,
 (c) $-\text{fenilo}$, que está opcionalmente sustituido con halógeno, nitrilo, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{R}^6$, o $-\text{COOR}^6$, siendo el número de dichos sustituyentes hasta perhalo para halógeno, y hasta dos para cualquier combinación de dichos restos halógeno, nitrilo, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{R}^6$ o $-\text{COOR}^6$,
 (d) $-\text{alquil}$ (C_1-C_4 $-\text{fenilo}$, en que la porción alquilo está opcionalmente sustituida con hasta tres halógenos; y la porción fenilo está opcionalmente sustituida con halógeno, nitrilo, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{R}^6$ o $-\text{COOR}^6$, siendo el número de sustituyentes en dicha porción fenilo hasta perhalo para halógeno, y hasta dos para cualquier combinación de dichos restos halógeno, nitrilo, $-\text{OR}^6$, $-\text{SR}^6$, $-\text{R}^6$ o $-\text{COOR}^6$,
 (e) $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^{3'}$,
 (f) $-\text{CO}-\text{NR}^3\text{R}^{3'}$,
 (g) $-\text{PO}(\text{OR}^{16})-\text{R}^3$,
 (h) $-\text{PS}(\text{OR}^{16})-\text{R}^3$,
 (i) $-\text{PO}(\text{OR}^{16})-\text{O}-\text{R}^3$,
 (j) $-\text{SO}_2-\text{R}^3$, y
 (k) $-\text{SO}_2-\text{O}-\text{R}^3$;

donde

R^6 representa H , $-\text{alquilo}$ (C_1-C_4) o $-\text{alquilo}$ (C_1-C_4) halogenado;

R^3 y $R^{3'}$ se seleccionan independientemente entre H , alquilo, arilo y arilalquilo, o R^3 y $R^{3'}$ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que R^3 y $R^{3'}$ están unidos, un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que está opcionalmente saturado, parcialmente insaturado o es aromático; que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos adicionales seleccionados entre N , O y S , siendo el número de átomos de N adicionales 0, 1, 2 ó 3 y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2; y

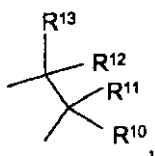
R^{16} representa $-\text{H}$, alquilo, o arilalquilo;

R^2 y R^4 se seleccionan independientemente entre:

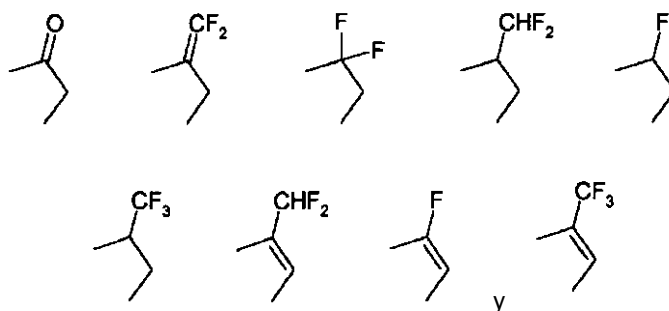
- (a) $-\text{H}$,
 (b) alquilo opcionalmente sustituido,
 (c) acilo opcionalmente sustituido, con la condición de que $-\text{X}-\text{A}-\text{Y}-$ represente $-\text{CO}-\text{NH}-\text{NR}^4-$,
 (d) arilo o arilalquilo opcionalmente sustituido,

- (e) heteroarilo o heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, y
 (f) cicloheteroalquilo o cicloheteroalquil-alquilo opcionalmente sustituido,

5 o R^2 y R^4 forman junto con el átomo de nitrógeno, al que R^2 y R^4 están unidos, un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que está opcionalmente saturado, parcialmente insaturado o es aromático; que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, siendo el número de átomos de N adicionales 0, 1, 2 ó 3, y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2; y cuyo anillo es opcionalmente parte de un sistema de múltiples anillos condensados, en el que el anillo o el sistema de anillos está opcionalmente sustituido; los sustituyentes R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, forman una estructura



10 que se selecciona entre el grupo de

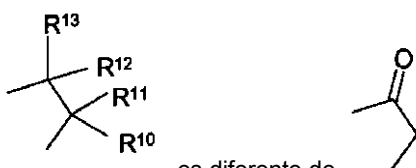


15 o, los sustituyentes R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que está parcialmente insaturado o es aromático, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 ó 3 y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2, donde un heteroátomo está directamente unido al átomo de C C17 del núcleo esteroideo; y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo;

20 R^{14} representa un grupo alquilo, alcoxi o alcoxi-alquilo, o R^{14} también puede representar -H, con la condición de que al menos

- (i) R^1 representa $-\text{SO}_2-\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{CO}-\text{NR}^3\text{R}^3$, $-\text{PO}(\text{OR}^{16})-\text{R}^3$, $-\text{PS}(\text{OR}^{16})-\text{R}^3$, $-\text{PO}(\text{OR}^{16})-\text{OR}^3$, $-\text{SO}_2-\text{R}^3$ o $-\text{SO}_2-\text{OR}^3$;
 o
 (ii)

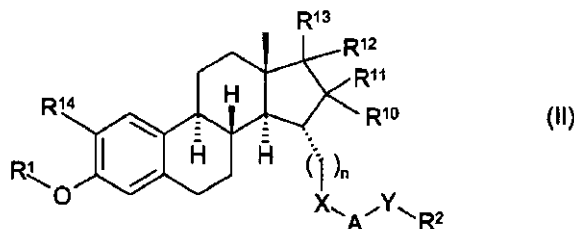
25



es diferente de

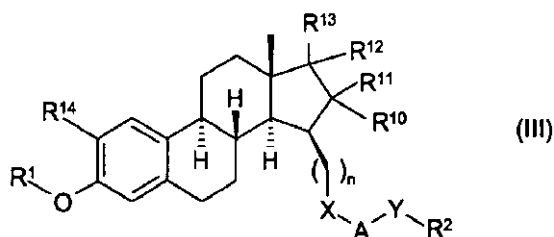
y todas las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

30 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general I, que es un enantiómero 15α ópticamente puro que tiene la fórmula (II)



o una sal fisiológicamente aceptable del mismo. En una realización más, la presente invención se refiere al enantiómero 15α que tiene la fórmula (II), en la que n representa 1, 2, 3 ó 4.

35 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula general I, que es un enantiómero 15β ópticamente puro que tiene la fórmula (III)



o una sal fisiológicamente aceptable del mismo. En una realización más, la presente invención se refiere al enantiómero 15β que tiene la fórmula (III), en la que n representa 2, 3, 4 ó 5.

5 Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R¹ se selecciona entre:

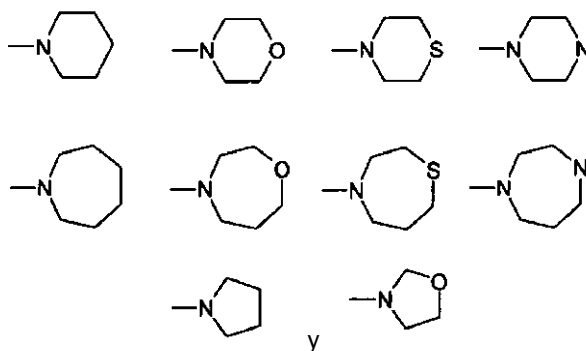
- 10 (a) -SO₂-NR³R³ⁱ,
 (b) -CO-NR³R³ⁱ,
 (c) -PO(OR¹⁶)-R³,
 (d) -PS(OR¹⁶)-R³,
 (e) -PO(OR¹⁶)-O-R³,
 (f) -SO₂-R³, y
 (g) -SO₂-O-R³;

15 donde

R³ y R³ⁱ se seleccionan independientemente entre H, alquilo, arilo y arilalquilo, o R³ y R³ⁱ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que R³ y R³ⁱ están unidos, un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que está opcionalmente saturado, parcialmente insaturado o es aromático; que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O o S, siendo el número de átomos de N adicionales 0, 1, 2 ó 3 y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2; y
 20 R¹⁶ representa -H, alquilo, o arilalquilo.

En un subgrupo preferido de esta realización, tanto R¹⁰ como R¹¹ representan -H y R¹² y R¹³ representan juntos =O; y/o R¹⁴ representa -H, -alquilo (C₁-C₈), -O-alquilo (C₁-C₈) o -alquil (C₁-C₈)-O-alquilo (C₁-C₈).

25 En esta realización, R³ y R³ⁱ se seleccionan preferiblemente independientemente entre -H, -alquilo (C₁-C₈), fenilo y -alquil (C₁-C₄)-fenilo, o R³ y R³ⁱ junto con el átomo de nitrógeno, al que R³ y R³ⁱ están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que se selecciona entre el grupo que consiste en



30

y R¹⁶ representa -H, -alquilo (C₁-C₄) o -alquil (C₁-C₄)-fenilo, preferiblemente -H.

35 Se prefieren particularmente los compuestos en los que R¹ se selecciona entre -SO₂-NR³R³ⁱ, CO-NR³R³ⁱ, -PO(OR¹⁶)-R³, y -SO₂-R³; preferiblemente -SO₂-NR³R³ⁱ, donde R³ y R³ⁱ junto con el átomo de nitrógeno, al que R³ y R³ⁱ están unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado entre morfolina, tiomorfolina y piperazilo, y se prefiere más incluso -SO₂-NH₂. Preferiblemente, los compuestos llevan un sustituyente R¹⁴ que representa -H.

40 Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R¹⁴ representa un grupo alquilo, alcoxi o alcoxi-alquilo.

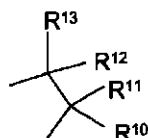
En una realización más, la invención se refiere a compuestos de fórmula general I, en la que

45 R¹ representa -H, alquilo (C₁-C₄) o -alquil (C₁-C₄)-fenilo; tanto R¹⁰ como R¹¹ representan -H y R¹² y R¹³ representan juntos =O; y

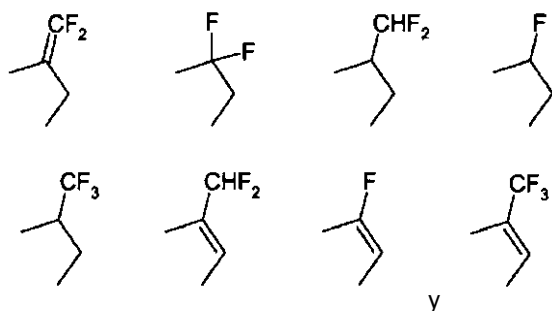
R^{14} representa -alquilo (C_1-C_8), -O-alquilo (C_1-C_8) o -alquil (C_1-C_8)-O-alquilo (C_1-C_8).

5 En este contexto, se prefieren mucho más compuestos de fórmula general I, en la que R^{14} representa -alquilo (C_1-C_4), -Oalquilo (C_1-C_4) o -alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4), preferiblemente etilo, propilo, metoxietilo, metoxi, etoxi o metoxietoxi, y R^1 se selecciona independientemente entre -H, alquilo (C_1-C_4), preferiblemente metilo, y fenilalquilo (C_1-C_4), preferiblemente bencilo, más preferido -H.

Una realización adicional preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general I, en la que los sustituyentes R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, forman una estructura

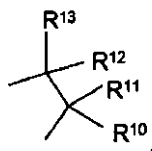


10 que se selecciona entre el grupo de

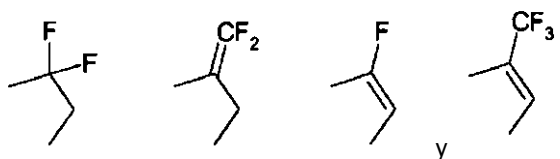


15 En un subgrupo de esta realización, R^{14} representa adicionalmente -H, -alquilo (C_1-C_8), -O-alquilo (C_1-C_8) o -alquil (C_1-C_8)-O-alquilo (C_1-C_8), y R^1 representa -H, alquilo (C_1-C_4) o -alquilfenilo (C_1-C_4);

En este contexto se prefieren los compuestos en los que los sustituyentes R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, forman una estructura



20 que se selecciona entre el grupo de

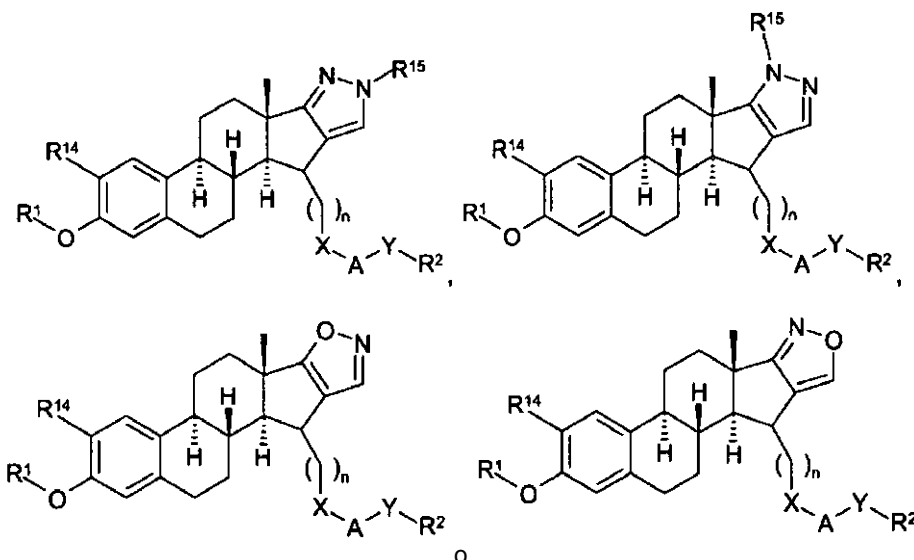


25 Preferiblemente, los compuestos llevan sustituyentes R^1 y R^{14} que son cada un individualmente -H.

30 En una realización adicional de la presente invención, se describen compuestos de fórmula general I, en la que los sustituyentes R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono, a los que R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 ó miembros, que está parcialmente insaturado o es aromático, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 ó 3 y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2, donde un heteroátomo está directamente unido al átomo de C C17 del núcleo estereoideo; y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo; y

35 En un subgrupo de esta realización, R^1 representa adicionalmente -H, alquilo (C_1-C_4) o -alquil (C_1-C_4)-fenilo, y R^{14} representa -H, -alquilo (C_1-C_8), -O-alquilo (C_1-C_8) o -alquil (C_1-C_8)-O-alquilo (C_1-C_8).

En este contexto, la presente invención preferiblemente se refiere a compuestos, en los que los sustituyentes R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono, a los que R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros para proporcionar un compuesto de una de las siguientes fórmulas



en las que R¹⁵ representa -H o -alquilo (C₁-C₄), preferiblemente metilo o -H. Preferiblemente, los compuestos llevan sustituyentes R¹ y R¹⁴ cada uno representando individualmente -H.

5

Una realización de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que

• R¹ se selecciona entre:

10

- (a) -H,
- (b) -alquilo (C₁-C₆),
- (c) -fenilo,
- (d) -alquil (C₁-C₄)-fenilo,
- (e) -SO₂-NR³R^{3'},
- (f) -CO-NR³R^{3'},
- (g) -PO(OH)-R³,
- (h) -PS(OH)-R³,
- (i) -PO(OH)-O-R³,
- (j) -SO₂-R³, y
- (k) -SO₂-O-R³,

15

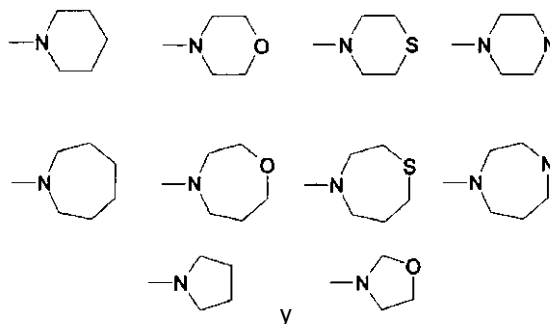
20

donde

R⁶ representa H, -alquilo (C₁-C₄) o -alquilo (C₁-C₄) halogenado;

25

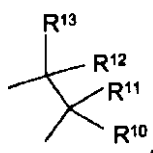
R³ y R^{3'} se seleccionan independientemente entre -H, -alquilo (C₁-C₈), fenilo y -alquilfenilo (C₁-C₄), o R³ y R^{3'} junto con el átomo de nitrógeno, al que R³ y R^{3'} están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que se selecciona entre el grupo que consiste en



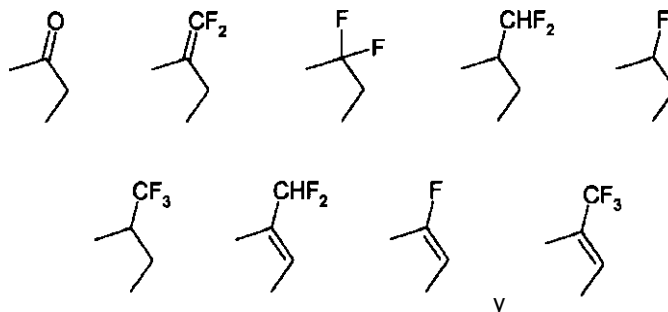
30

incluso más preferiblemente se selecciona entre morfolina, tiomorfolina y piperazilo,

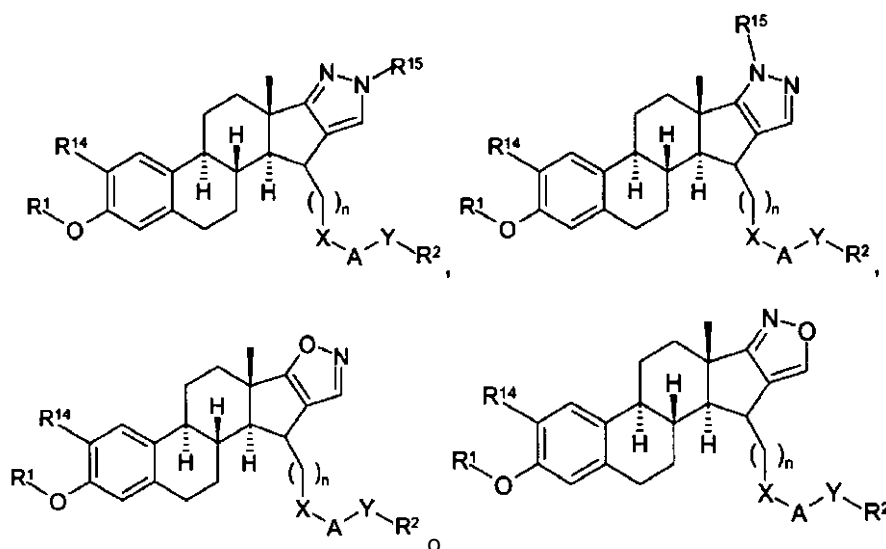
los sustituyentes R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, forman una estructura



que se selecciona entre el grupo de



5 o, los sustituyentes R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ junto con los átomos de carbono, a los que R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros para proporcionar un compuesto de una de las siguientes fórmulas



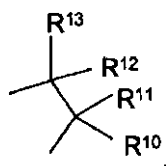
10 en las que R¹⁵ representa -H o -alquilo (C₁-C₄); y R¹⁴ representa -alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo (C₁-C₄) o -alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), o R¹⁴ también puede representar -H, con la condición de que al menos

- (i) R¹ represente -SO₂-NR³R³, -CO-NR³R³, -PO(OH)-R³, -PS(OH)-R³, -PO(OH)-OR³, -SO₂-R³ o -SO₂-OR³;
- o
- (ii)

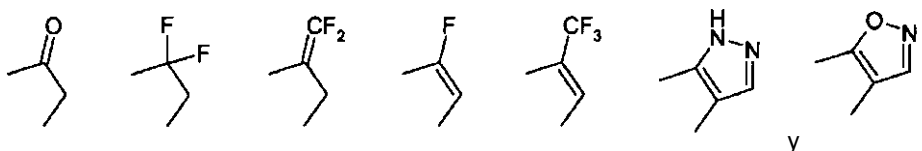


15 es diferente de

Otra realización de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I), en la que R¹ representa -H o -SO₂-NH₂, los sustituyentes R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, forman una estructura



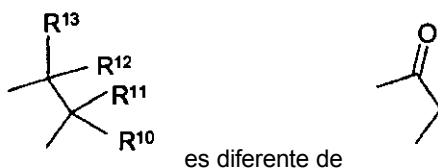
20 que se selecciona entre el grupo de



y
 R^{14} representa -H, -alquilo (C_1-C_4), -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4).
 R^{14} en particular puede representar -H, cuando al menos

5

- (i) R^1 representa $-SO_2-NH_2$, o
 (ii)



10 Una realización preferida de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R^2 y R^4 se seleccionan independientemente entre:

- (a) -H, donde si -X-A-Y- representan juntos -CO-O- o -CO-, entonces R^2 es diferente de -H,
 (b) -alquilo (C_1-C_{12}), opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, tiol, nitrilo, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, amino, amido, alquiltio, arilalquiltio, sulfa-moilo, sulfonamida, acilo, carboxilo, acilamino, arilo, que arilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) halogenado, alcoxi (C_1-C_6) halogenado, carboxil-alquilo (C_1-C_6), tiol, nitrilo, sulfamoilo, sulfonamida, carboxilo, ariloxi, arilalquilo, alquiltio (C_1-C_6), ariltio, arilalquiltio, amino, amido, acilo, acilamino y heteroarilo; o cuyo arilo está opcionalmente sustituido con dos grupos que están unidos a átomos de carbono adyacentes y se combinan en un sistema de anillos cíclico saturado o parcialmente insaturado de 5, 6, 7 u 8 miembros, que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 ó 3 y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2; heteroarilo, cuyo heteroarilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) halogenado, alcoxi (C_1-C_6) halogenado, carboxil-alquilo (C_1-C_6), tiol, nitrilo, sulfamoilo, sulfonamida, carboxilo, ariloxi, arilalquilo, alquiltio (C_1-C_6), ariltio, arilalquiltio, amino, amido, acilo, acilamino, aril-alquilo (C_1-C_4) y arilo; por lo que cada grupo arilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) halogenado y alcoxi (C_1-C_6) halogenado; y cicloheteroalquilo, cuyo grupo cicloheteroalquilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo (C_1-C_8), arilo, aril-alquilo (C_1-C_4), hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), carboxil-alquilo (C_1-C_6), tiol, nitrilo, sulfamoilo, sulfonamida, carboxilo, ariloxi, arilalquilo, alquiltio (C_1-C_6), ariltio, arilalquiltio, amino, amido, acilo y acilamino, por lo que cada grupo arilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) halogenado y alcoxi (C_1-C_4) halogenado;
 (c) acil-(C=O)- R' , donde R' representa hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), arilo o aril-alquilo (C_1-C_4), o heteroaril-alquilo (C_1-C_4); cuyo arilo o aril-alquilo (C_1-C_4) está opcionalmente sustituido en el resto arilo, preferiblemente fenilo, con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi (C_1-C_4), alquilo (C_1-C_4) o alquilo (C_1-C_4) halogenado;
 (d) arilo, cuyo arilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6) halogenado, alcoxi (C_1-C_6) halogenado, carboxil-alquilo (C_1-C_6), tiol, nitrilo, nitro, sulfamoilo, sulfonamida, carboxilo, ariloxi, arilalquilo, alquilsulfonilo (C_1-C_6), arilsulfonilo, alquiltio (C_1-C_6), ariltio, arilalquiltio, amino, amido, acilo, acilamino y heteroarilo; o cuyo arilo está opcionalmente sustituido con dos grupos que están unidos a átomos de carbono adyacentes y se combinan en un sistema de anillos cíclico saturado o parcialmente insaturado de 5, 6, 7 u 8 miembros, que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 ó 3 y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2;
 (e) heteroarilo, cuyo heteroarilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), alquilo (C_1-C_6), alquilo

(C₁-C₆) halogenado, alcoxi (C₁-C₆) halogenado, carboxil-alquilo (C₁-C₆), tiol, nitrilo, sulfamoilo, sulfonamida, arilsulfoxi, carboxilo, ariloxi, arilalquilo, alquil (C₁-C₆)-sulfonilo, arilsulfonilo, alquiltio (C₁-C₆), ariltio, arilalquiltio, amino, amido, acilo, acilamino, aril-alquilo (C₁-C₄) y arilo,

5 por lo que cada grupo arilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) halogenado y alcoxi (C₁-C₆) halogenado; o
(f) cicloheteroalquilo,

10 cuyo cicloheteroalquilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo (C₁-C₁₄), arilo, aril-alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), carboxil-alquilo (C₁-C₆), tiol, nitrilo, sulfamoilo, sulfonamida, carboxilo, ariloxi, arilalquilo, alquiltio (C₁-C₆), ariltio, arilalquiltio, amino, amido, acilo y acilamino,

15 por lo que cada grupo arilo adicionalmente está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado y alcoxi (C₁-C₄) halogenado;

20 o donde, R² y R⁴ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que R² y R⁴ están unidos, un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que está opcionalmente saturado o parcialmente insaturado; que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, siendo el número de átomos de N adicionales 0, 1, 2 ó 3 y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2; y cuyo anillo es opcionalmente parte de un sistema de múltiples anillos condensados, en el que el anillo o el sistema de anillos está opcionalmente sustituido

25 (i) con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), halógeno, hidroxilo, carboxilo, tiol, nitrilo, alcoxi (C₁-C₆), carboxil-alquilo (C₁-C₆), ariloxi, arilalquilo, amino, amido, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, sulfamoilo, sulfonamida, arilo, aril-alquilo (C₁-C₄), heteroarilo y cicloheteroalquilo,

30 donde el grupo alquilo (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno, alcoxi (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄) halogenado, por lo que la cadena alquilo del resto alcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo;

35 donde el grupo arilo o el resto arilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado, alcoxi (C₁-C₄) halogenado y carboxil-alquilo (C₁-C₆), o donde el resto arilo está opcionalmente sustituido con dos grupos que están unidos a átomos de carbono adyacentes y se combinan en un sistema de anillos cíclico saturado o parcialmente insaturado de 5, 6, 7 u 8 miembros, que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 ó 3 y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2;

40 donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado, alcoxi (C₁-C₄) halogenado y carboxil-alquilo (C₁-C₆);

45 donde el cicloheteroalquilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, (C₁-C₈)-alquilo, arilo, aril-alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), carboxil-alquilo (C₁-C₆) y carboxilo,

50 por lo que cada grupo arilo adicionalmente está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado y alcoxi (C₁-C₄) halogenado; o

55 (ii) con dos grupos que están unidos al mismo átomo de carbono y se combinan en un sistema de anillos cíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 ó 3 y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2,

60 por lo que el sistema de anillos cíclico está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, alquilo (C₁-C₆), arilo y aril-alquilo (C₁-C₄); y donde n representa

(a) 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, si -X-A-Y- representan juntos -NH-CO-NH-, -NH-CO-O-, -NH-CO-, -NH-CO-NH-SO₂-, -NH-SO₂-NH-, -NH-SO₂-O-, -NH-SO₂-, -O-CO-NH-, -O-CO-, -O-CO-NH-SO₂-NR⁴- o -O-, o
(b) 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, si -X-A-Y- representan juntos -CO-NR⁴-, -CO-O-, -CO- o -CO-NH-NR⁴-.

65 En una realización preferida de la presente invención, los residuos R² y R⁴ en los compuestos de fórmula general I pueden representar independientemente -H, donde, si -X-A-Y- representan juntos -CO-O- o -CO-, entonces R² es diferente de -H.

En una realización más de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R² y R⁴ se seleccionan independientemente entre:

65 (a) -alquilo (C₁-C₁₂), opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, nitrilo, -O-R⁷-, -O-Ar¹-, -O-alquil (C₁-C₄)-Ar¹-, alquilamino, alquilamido, -S-R⁷-, -S-Ar¹-, -S-alquil (C₁-C₄)-Ar¹-, -(C=O)-OR⁸-, arilo, heteroarilo y

cicloheteroalquilo,

donde el arilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) halogenado, alcoxi (C₁-C₆) halogenado, -alquil (C₁-C₆)-(C=O)-OR⁸, nitrilo, sulfamoilo, -(C=O)-OR⁸, -O-Ar¹, -O-alquil (C₁-C₄)-Ar¹, alquiltio (C₁-C₆), -S-Ar¹, -S-alquil (C₁-C₄)-Ar¹, alquilamino y alquilamido; o donde el arilo está opcionalmente sustituido con dos grupos que están unidos a átomos de carbono adyacentes y se combinan en un sistema de anillos cíclico saturado de 5 ó 6 miembros, que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos seleccionados entre N u O, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 o 3, y siendo el número de cada átomo de O 0, 1 ó 2;

donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) halogenado, alcoxi (C₁-C₆) halogenado, -alquil (C₁-C₆)-(C=O)-OR⁸, nitrilo, sulfamoilo, -(C=O)-OR⁸, -O-Ar¹, -O-alquil (C₁-C₄)-Ar¹, alquiltio (C₁-C₆), -S-Ar¹, -S-alquil (C₁-C₄)-Ar¹, alquilamino, alquilamido, -alquil (C₁-C₄)-Ar¹ y Ar¹; y

donde el grupo cicloheteroalquilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo (C₁-C₆), Ar¹, -alquil (C₁-C₄)-Ar¹, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), -alquil (C₁-C₆)-(C=O)-OR⁸, nitrilo, -(C=O)-OR⁸, -O-Ar¹, -O-alquil (C₁-C₄)-Ar¹, alquiltio (C₁-C₆), -S-Ar¹, -S-alquil (C₁-C₄)-Ar¹, alquilamino y alquilamido;

(b) arilo,

cuyo arilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) halogenado, alcoxi (C₁-C₆) halogenado, -alquil (C₁-C₆)-(C=O)-OR⁸, nitro, nitrilo, sulfamoilo, -(C=O)-OR⁸, -(C=O)-R⁸, -O-Ar¹, -O-alquil (C₁-C₄)-Ar¹, alquiltio (C₁-C₆), -S-Ar¹, -S-alquil (C₁-C₄)-Ar¹, alquilsulfonilo (C₁-C₆), -SO₂-Ar¹, alquilamino, alquilamida, -NH-CO-R⁸, Ar¹ y heteroarilo; o cuyo arilo está opcionalmente sustituido con dos grupos que están unidos a átomos de carbono adyacentes y se combinan en un anillo cíclico saturado de 5 ó 6 miembros, que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos seleccionados entre N y O, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 ó 3, y siendo el número de átomos de O 0, 1 ó 2;

(c) heteroarilo,

cuyo heteroarilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) halogenado, alcoxi (C₁-C₆) halogenado, -alquil (C₁-C₆)-(C=O)-OR⁸, nitrilo, sulfamoilo, -(C=O)-OR⁸, -O-Ar¹, -O-alquil (C₁-C₄)-Ar¹, alquiltio (C₁-C₆), -S-Ar¹, -S-alquil (C₁-C₄)-Ar¹, alquilsulfonilo (C₁-C₆), -SO₂-Ar¹, alquilamino, alquilamido, -alquil (C₁-C₄)-Ar¹ y Ar¹; o

(d) cicloheteroalquilo,

cuyo grupo cicloheteroalquilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo (C₁-C₆), Ar¹, -alquil (C₁-C₄)-Ar¹, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), -alquil (C₁-C₆)-(C=O)-OR⁸, nitrilo, -(C=O)-OR⁸, -O-Ar¹, -O-alquil (C₁-C₄)-Ar¹, alquiltio (C₁-C₆), -S-Ar¹, -S-alquil (C₁-C₄)-Ar¹, alquilamino y alquilamido;

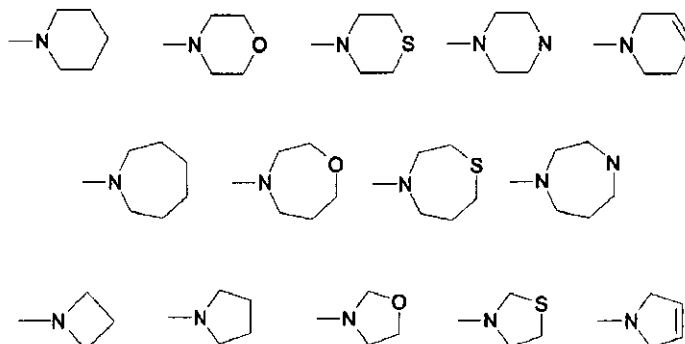
donde

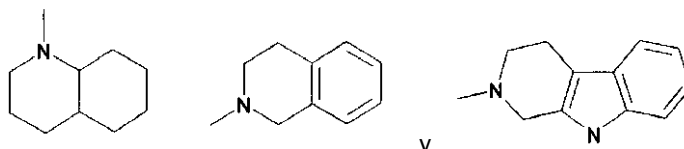
R⁷ representa alquilo (C₁-C₆), opcionalmente sustituido con hasta tres grupos hidroxilo en la cadena alquilo o el alquilo (C₁-C₆) halogenado,

R⁸ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), fenilo o alquil (C₁-C₄)-fenilo, donde el resto fenilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado y alcoxi (C₁-C₄) halogenado; y

Ar¹ representa fenilo o naftilo, que están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado o alcoxi (C₁-C₄) halogenado;

o donde el anillo o el sistema de anillos formado por R² y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno, al que R² y R⁴ están unidos, se selecciona entre el grupo que consiste en





en el que el anillo o el sistema de anillos está opcionalmente sustituido

- (i) con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), oxo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), -alquil (C₁-C₆)-(C=O)-OR⁸, nitrilo, -(C=O)-OR⁸, -OAr², -O-alquil (C₁-C₄)-Ar², alquiltio (C₁-C₆), alquilamino, alquilamido, arilo, aril-alquilo (C₁-C₄), heteroarilo y cicloheteroalquilo, donde el grupo arilo y aril-alquilo (C₁-C₄) están opcionalmente sustituidos en el resto arilo con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado, alcoxi (C₁-C₄) halogenado y carboxil-alquilo (C₁-C₄), o donde el resto arilo está opcionalmente sustituido con dos grupos que están unidos a átomos de carbono adyacentes y se combinan en un sistema de anillos cíclico saturado o parcialmente insaturado de 5, 6, 7 u 8 miembros, que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 ó 3 y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2; y donde el grupo alquilo (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno, alcoxi (C₁-C₄) halogenado o alcoxi (C₁-C₄), por lo que la cadena alquilo del resto alcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hasta tres hidroxilo; donde el heteroarilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado, alcoxi (C₁-C₄) halogenado y carboxil-alquilo (C₁-C₆); y donde el cicloheteroalquilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo (C₁-C₈), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), -(C=O)-OR⁹ y -alquilo (C₁-C₆)-(C=O)-OR⁹; o
- (ii) con dos grupos que están unidos al mismo átomo de carbono y se combinan en un sistema de anillos cíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 o -3 y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2,

donde

- Ar² representa fenilo o naftilo, que están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado o alcoxi (C₁-C₄) halogenado
- R⁹ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), fenilo o alquil (C₁-C₄)-fenilo; por lo que fenilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado y alcoxi (C₁-C₄) halogenado.

En una realización más de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I, en la que R² y R⁴ se seleccionan independientemente entre:

(a) un grupo alquilo seleccionado entre

- (i) -alquilo (C₁-C₈), opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, nitrilo, -O-R⁷; -O-fenilo, -O-alquil (C₁-C₄)-fenilo, alquilamino, alquilamido, preferiblemente carbamoilo, -S-R⁷, y -(C=O)-OR⁸, siendo el número de sustituyentes en dicha porción alquilo de hasta cinco para hidroxilo y uno, dos o tres para cualquier combinación de dichos otros sustituyentes;
- (ii) -alquilo (C₁-C₄), opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en arilo, heteroarilo y cicloheteroalquilo, donde el arilo se selecciona preferiblemente entre fenilo, naftilo, indanilo, indenilo y 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo, más preferiblemente el arilo es fenilo o naftilo, y cuyo arilo está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₄) halogenado, alcoxi (C₁-C₄) halogenado, sulfamoilo o alquilamida, preferiblemente carbamoilo, siendo el número de sustituyentes en dicha porción arilo de hasta tres para halógeno y uno o dos para cualquier combinación de dichos otros sustituyentes; o cuyo arilo está opcionalmente sustituido con dos grupos que están unidos a átomos de carbono adyacentes y se combinan en un sistema de anillos cíclico saturado de 5 ó 6 miembros, que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos seleccionados entre N y O, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 ó 3, y siendo el número de átomos de O 0, 1 ó 2, preferiblemente un grupo [1,3]-dioxol;
- donde el heteroarilo se selecciona preferiblemente entre pirrolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzotiazolilo, indolilo, quinolinilo,

isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzofurano y benzo[b]tiofeno, más preferiblemente el heteroarilo es tienilo, furilo, imidazolilo, piridinilo, indolilo o benzoimidazolilo, y

cuyo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos, preferiblemente un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi (C₁-C₄), preferiblemente metoxi, alquilo (C₁-C₄),

preferiblemente metilo y alquilo (C₁-C₄) halogenado; donde el grupo cicloheteroalquilo se selecciona preferiblemente entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, tetrahydro-furanilo, dihidro-1H-pirrolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiridinilo, azetidino, tiazolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1,3-dihidro-benzoimidazolilo, azepanilo, diazepanilo, oxazepanilo y tiazepanilo, preferiblemente el grupo cicloheteroalquilo es piperidinilo o morfolinilo; y

cuyo cicloheteroalquilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, hidroxilo, alquilo (C₁-C₄), fenilo, -alquil (C₁-C₄)-fenilo, preferiblemente bencilo, -(C=O)-O-alquilo (C₁-C₄) y alquilamino, preferiblemente el resto cicloheteroalquilo no está sustituido;

(iii) -cicloalquilo (C₃-C₈), opcionalmente sustituido con hidroxilo;

(iv) -alquil (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈), opcionalmente sustituido con hidroxilo;

(v) un sistema de anillos bicíclico de 6 a 10 átomos de carbono seleccionado entre el grupo que consiste en Biciclo[2,1,1]hexilo, Biciclo[2,2,1]heptilo, Biciclo[3,2,1]octilo, Biciclo[2,2,2]octilo, Biciclo[3,2,2]nonanilo, Biciclo[3,3,1]nonanilo y Biciclo[3,3,2]decanilo; y

(vi) un sistema de anillos condensados de hasta 10 átomos de carbono, preferiblemente adamantilo;

(b) arilo,

donde el arilo se selecciona preferiblemente entre fenilo, naftilo, indanilo, indenilo y 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo, y

cuyo arilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo; halógeno, preferiblemente flúor o cloro; alcoxi (C₁-C₆), preferiblemente alcoxi (C₁-C₂); alquilo (C₁-C₆), preferiblemente alquilo (C₁-C₄); alquilo (C₁-C₆) halogenado, preferiblemente alquilo (C₁-C₄) halogenado, más preferiblemente trifluorometilo; alcoxi (C₁-C₆) halogenado, preferiblemente alcoxi (C₁-C₄) halogenado, más preferiblemente trifluorometoxi; -alquil (C₁-C₄)-(C=O)-OR⁸ⁱ; nitrilo, nitro, sulfamoilo, -(C=O)-R⁸ⁱ, -(C=O)-OR⁸ⁱ, -NH-(C=O)-R⁸ⁱ, -S-R⁸ⁱ, -SO₂-R⁸ⁱ, alquilamino, alquilamido, preferiblemente carbamoilo, fenilo, y un grupo heteroarilo adicional, opcionalmente sustituido con alquilo (C₁-C₄), preferiblemente 6-metil-benzotiazolilo; siendo el número de sustituyentes en dicha porción arilo de hasta tres para halógeno, y uno o dos para cualquier combinación de dichos otros restos; o

cuyo arilo está opcionalmente sustituido con dos grupos que están unidos a átomos de carbono adyacentes y se combinan en un anillo cíclico saturado de 5 ó 6 miembros, que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos seleccionados entre N y O, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 ó 3, y siendo el número de átomos de O 0, 1 ó 2, preferiblemente un grupo [1,3]-dioxol;

(c) heteroarilo,

donde el heteroarilo se selecciona preferiblemente entre pirrolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, benzotiazolilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzofurano y benzo[b]tiofeno; más preferiblemente heteroarilo es furilo, tiazolilo, pirazolilo, piridinilo, quinolinilo o benzo[b]tiofeno, y

cuyo heteroarilo está opcionalmente sustituido con hasta tres, preferiblemente hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alquilo (C₁-C₄) halogenado, -alcoxi (C₁-C₄), -alquil (C₁-C₄)-(C=O)-OR⁸ⁱ, -O-Ar¹ⁱ, -SO₂-Ar¹ⁱ, fenilo, -alquil (C₁-C₄)-fenilo, nitrilo, alquilamino y alquilamido, preferiblemente carbamoilo; preferiblemente seleccionado entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado, -alquil (C₁-C₄)-(C=O)-OR⁸ⁱ, -O-Ar¹ⁱ, -SO₂-Ar¹ⁱ y fenilo; o

(d) cicloheteroalquilo,

donde el cicloheteroalquilo se selecciona preferiblemente entre pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo, dihidro-1H-pirrolilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiridinilo, azetidino, tiazolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, 1,3-dihidro-benzoimidazolilo, azepanilo, diazepanilo, oxazepanilo y tiazepanilo; más preferiblemente cicloheteroalquilo es pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahydrofuranoilo, piperidinilo o azepanilo, y

cuyo cicloheteroalquilo está opcionalmente sustituido con hasta tres, preferiblemente uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo (C₁-C₄), fenilo, -alquil (C₁-C₄)-fenilo, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) y -alquil (C₁-C₄)-(C=O)-OR⁸ⁱ; preferiblemente seleccionados entre el grupo que consiste en oxo, alquilo (C₁-C₄), preferiblemente metilo y alquil (C₁-C₄)-fenilo, preferiblemente bencilo;

donde

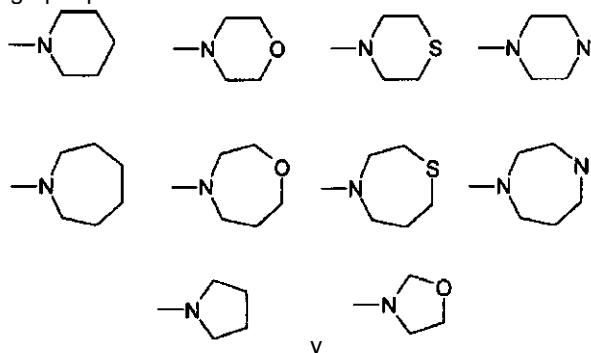
R⁷ⁱ representa alquilo (C₁-C₄), preferiblemente alquilo (C₁-C₂), opcionalmente sustituido con uno o dos grupo hidroxilo,

R⁸ⁱ representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), preferiblemente metilo o alquil (C₁-C₂)-fenilo, preferiblemente bencilo; y

Ar¹ⁱ representa fenilo opcionalmente sustituido con hasta tres átomos de halógeno;

o donde el anillo o el sistema de anillos formado por R² y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno, al que R² y R⁴ están

unidos, se selecciona entre el grupo que consiste en



en el que el anillo o el sistema de anillos está opcionalmente sustituido

5

(i) con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en

(a) hidroxilo,

(b) oxo,

10 (c) alquilo (C₁-C₄), opcionalmente sustituido con hasta dos grupos hidroxilo y/o alcoxi (C₁-C₄), por lo que la cadena alquilo del resto alcoxi (C₁-C₄) puede estar opcionalmente sustituida con uno o dos, preferiblemente un grupo hidroxilo;

(d) cicloalquilo (C₃-C₈);

(e) -(C=O)-O-alquilo (C₁-C₄);

15 (f) fenilo, opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo (C₁-C₄), preferiblemente metilo, alcoxi (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₄) halogenado, preferiblemente metilo halogenado, siendo el número de dichos sustituyentes en el resto fenilo de hasta tres para halógeno, y uno o dos para cualquier combinación de dichos otros sustituyentes;

20 (g) fenil-alquilo (C₁-C₄), preferiblemente bencilo, opcionalmente sustituido en el grupo fenilo con hasta tres halógeno, u opcionalmente sustituido en el grupo fenilo con hasta dos grupos que están unidos a átomos de carbono adyacentes y se combinan en un sistema de anillos cíclico saturado o parcialmente insaturado de 5 ó 6 miembros, que contiene opcionalmente hasta dos átomos de O;

(h) alquilamida, preferiblemente carbamoilo;

25 (i) heteroarilo, donde el heteroarilo se selecciona preferiblemente entre el grupo que consiste en piridinilo, furilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, indolilo, quinolinilo, benzoimidazolilo o benzo[b]tiofeno, más preferiblemente el heteroarilo es piridinilo; y

(j) cicloheteroalquilo, donde el cicloheteroalquilo se selecciona preferiblemente entre el grupo que consiste en pirrolidinilo, 1,3-dihidro-benzoimidazolilo, morfolinilo, tetrahydrofuranoilo, piperidinilo y azepanilo; más preferiblemente el grupo cicloheteroalquilo es pirrolidinilo o 1,3-dihidro-benzoimidazolilo, cuyo grupo cicloheteroalquilo está opcionalmente sustituido con oxo; o

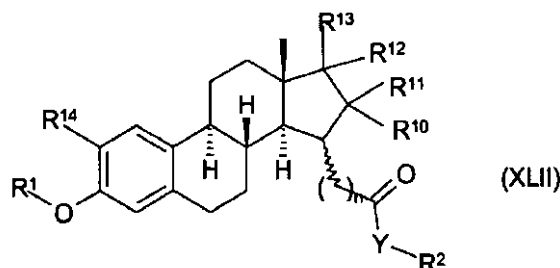
30

(ii) con dos grupos que están unidos al mismo átomo de carbono y se combinan en un sistema de anillos cíclico saturado o parcialmente insaturado de 5, 6 ó 7 miembros, que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos seleccionados entre N y O, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 ó 3, y siendo el número de átomos de O 0, 1 ó 2,

35

por lo que el sistema de anillos cíclico puede estar opcionalmente adicionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo y fenilo.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula XLII



40

en la que

Y representa -NR⁴-, -O-, un enlace o -NH-NR⁴-,

es decir compuestos de fórmula I, en la que -X-A-Y- juntos representan un grupo seleccionado entre

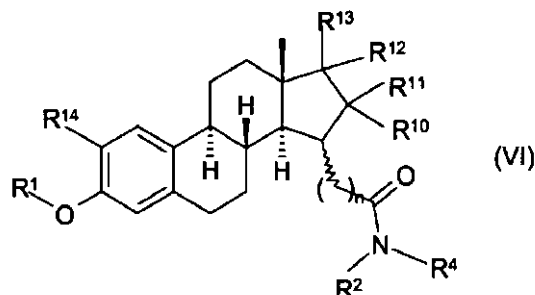
45

(a) -CO-NR⁴-,

- (b) -CO-O-,
 (c) -CO-, y
 (d) -CO-NH-NR⁴-,

5 los significados preferidos de R¹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son como se han indicado anteriormente, y n representa 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.

En una realización, la invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula VI



10 es decir un compuesto de fórmula I, en la que -X-A-Y- representan juntos -CO-NR⁴-, y en la que los significados preferidos de R¹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son como se han indicado anteriormente, y n representa 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, preferiblemente n representa 2, 3 ó 4.

15 En esta realización, R² representa preferiblemente

(i) -alquilo (C₁-C₄), que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno y alcoxi (C₁-C₄);

(ii) -cicloalquilo (C₃-C₈);

20 (iii) arilo o -alquil (C₁-C₄)-arilo, donde el arilo es fenilo o naftilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, ciano, alcoxi (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄) halogenado; o cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con dos grupos que están unidos a átomos de carbono adyacentes y se combinan en un sistema de anillos cíclico saturado de 5 ó 6 miembros, que contiene 1 ó 2 átomos de O;

25 (iv) heteroarilo o -alquil (C₁-C₄)-heteroarilo, donde el heteroarilo es furilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, piridinilo, indolilo, indazolilo o benzoimidazolilo;

cuyo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -alquilo (C₁-C₄) y -alquil (C₁-C₄)-(C=O)-O-alquilo (C₁-C₄);

30 y R⁴ se selecciona independientemente entre H o -alquilo (C₁-C₄) o -alquil (C₁-C₄)-fenilo, donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alcoxi (C₁-C₄); o

R² y R⁴ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que R² y R⁴ están unidos, un anillo, que se selecciona entre el grupo que consiste en morfolina, piperidina, tiomorfolina y piperazina, donde el anillo está opcionalmente sustituido con un grupo -alquilo (C₁-C₄).

35 En esta realización, R² representa más preferiblemente

(i) -alquilo (C₁-C₄), que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alcoxi (C₁-C₄);

(ii) -cicloalquilo (C₃-C₈);

40 (iii) fenilo o -alquil (C₁-C₄)-fenilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno, ciano y alcoxi (C₁-C₄); o cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con dos grupos que están unidos a átomos de carbono adyacentes y se combinan en un sistema de anillos cíclico saturado de 5 ó 6 miembros, que contiene 1 ó 2 átomos de O;

45 (iv) heteroarilo o -alquil (C₁-C₄)-heteroarilo, donde el heteroarilo es tiazolilo, piridinilo, indolilo o indazolilo; cuyo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos -alquilo (C₁-C₄); y R⁴ se selecciona independientemente entre -H, -alquilo (C₁-C₄) o -alquil (C₁-C₄)-fenilo, donde

el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alcoxi (C₁-C₄); o

50 R² y R⁴ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que R² y R⁴ están unidos, un anillo, que se selecciona entre el grupo que consiste en morfolina, piperidina y piperazina,

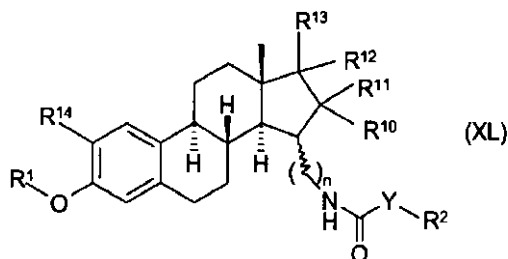
donde el anillo está opcionalmente sustituido con un grupo -alquilo (C₁-C₄).

Se prefieren mucho más compuestos de acuerdo con la fórmula general VI, en la que

55

R^2 representa un -alquil (C_1 - C_4)-fenilo, preferiblemente un grupo bencilo, o un grupo tiazolilo, opcionalmente sustituido con -alquilo (C_1 - C_4), preferiblemente metilo, y R^4 representa -H; o R^2 y R^4 forman junto con el átomo de nitrógeno, al que R^2 y R^4 están unidos, un grupo morfolina, y n representa 3.

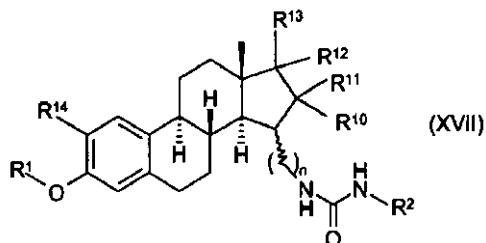
5 En una realización más la invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula XL



en la que Y representa -NH-, un enlace o -O-; es decir, compuestos de fórmula I, en la que -X-A-Y- representan juntos -NH-CO-NH-, -NH-CO-O- o -NH-CO-; los significados preferidos de R^1 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son como se han indicado anteriormente; y n representa 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, preferiblemente 1, 2, 3 ó 4.

10

Una realización adicional de la invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula XVII,



en la que los significados preferidos de R^1 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son como se han indicado anteriormente; y n representa preferiblemente 1, 2, 3 ó 4, incluso más preferiblemente 3 ó 4.

15

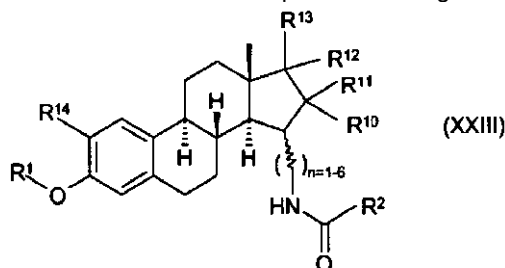
En esta realización, R^2 representa preferiblemente

- (i) -alquilo (C_1 - C_4),
- (ii) -cicloalquilo (C_3 - C_8),
- (iii) -alquil (C_1 - C_4)-cicloalquilo (C_3 - C_8),
- (iv) arilo, donde el arilo es fenilo o naftilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, -CO-O-alquilo (C_1 - C_4) y alcoxi (C_1 - C_4); o cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con dos grupos que están unidos a átomos de carbono adyacentes y se combinan en un sistema de anillos cíclico saturado de 5 ó 6 miembros, que contiene 1 ó 2 átomos de O, o
- (v) -alquil (C_1 - C_4)-fenilo.

20

25

Una realización adicional de la invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula XXIII,



30

en la que los significados preferidos de R^1 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son como se han indicado anteriormente; y n representa preferiblemente 1, 2, 3 ó 4.

35

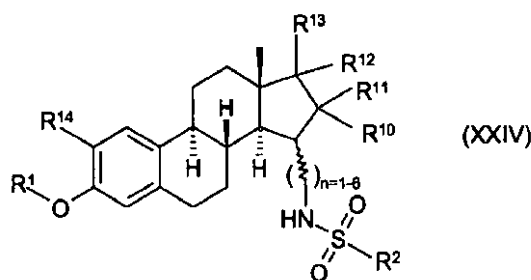
En esta realización, R^2 representa preferiblemente

- (i) -alquilo (C_1 - C_4),
- (ii) -cicloalquilo (C_3 - C_8),

- (iii) -alquil (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈),
- (iv) -alquilo (C₁-C₄), sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -O-alquilo (C₁-C₄) y -O-alquil (C₁-C₄)-fenilo,
- (v) fenilo,
- 5 cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno y alcoxi (C₁-C₄);
- (vi) -alquil (C₁-C₄)-fenilo; o
- (vii) adamantilo.

10 En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que - X-A-Y- juntos representan un grupo seleccionado entre -NH-SO₂-NH-, -NH-SO₂-O- y -NH-SO₂-, y n representa 1, 2, 3 ó 4.

Una realización adicional de la invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula XXIV,



15 en la que los significados preferidos de R¹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son como se han indicado anteriormente; y n representa preferiblemente 1, 2, 3 ó 4.

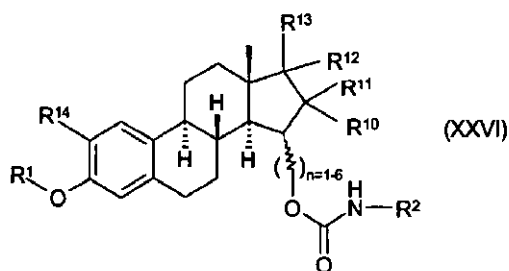
En esta realización, R² representa preferiblemente

- 20 (i) arilo, donde el arilo se selecciona entre fenilo y naftilo, cuyo arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, nitro, alcoxi (C₁-C₄) y -alquilo (C₁-C₄); o
- (ii) heteroarilo, donde el heteroarilo es furilo, tienilo, o tiazolilo, o indolilo,
- 25 cuyo heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en -SO₂-fenilo y alquilo (C₁-C₄).

En otra realización, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que - X-A-Y- juntos representan un grupo seleccionado entre -O-CO-NH-, -O-CO- y -O-CO-NH-SO₂-NR⁴-, y n representa 1, 2, 3, 4, 5 ó 6.

30

Una realización adicional de la invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula XXVI,



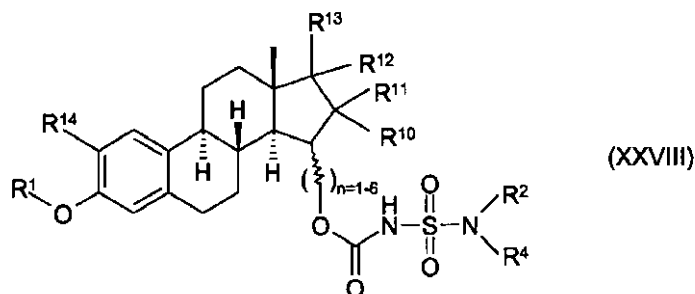
en la que los significados preferidos de R¹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son como se han indicado anteriormente; y n representa preferiblemente 3, 4, 5 ó 6.

35

En esta realización, R² representa preferiblemente fenilo o naftilo, cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, nitro, -CO-alquilo (C₁-C₄) y alcoxi (C₁-C₄) y alquilo (C₁-C₄) halogenado; o cuyo fenilo está opcionalmente sustituido con dos grupos que están unidos a átomos de carbono adyacentes y se combinan en un sistema de anillos cíclico saturado de 5 ó 6 miembros, que contiene 1 ó 2 átomos de O.

40

Una realización adicional de la invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula XXVIII,



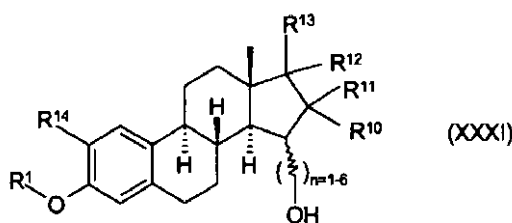
en la que los significados preferidos de R^1 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son como se han indicado anteriormente; y n representa preferiblemente 3, 4, 5 ó 6.

5 En esta realización, R^2 preferiblemente representa

- (i) -alquilo (C_1 - C_4),
 (ii) -cicloalquilo (C_3 - C_8),
 (iii) -alquil (C_1 - C_4)-fenilo,
 10 (iv) fenilo, o
 (v) heteroarilo o -alquil (C_1 - C_4)-heteroarilo, donde el heteroarilo es furilo, tienilo, tiazolilo, piridinilo, indolilo o benzoimidazolilo;

15 y preferiblemente R^4 se selecciona independientemente entre H, -alquilo (C_1 - C_4) y -alquil (C_1 - C_4)-fenilo; o R^2 y R^4 pueden formar junto con el átomo de nitrógeno, al que R^2 y R^4 están unidos, un anillo, que se selecciona entre el grupo que consiste en morfolina, tiomorfolina y piperazilo, y que está opcionalmente sustituido con alquilo (C_1 - C_4).

Una realización adicional de la invención se refiere a un compuesto de la siguiente fórmula XXXI,



20 en la que los significados preferidos de R^1 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son como se han indicado anteriormente; y n representa 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, preferiblemente 3 ó 4.

Las realizaciones preferidas de la invención se refieren a los siguientes compuestos:

- 25 N-Bencil-4-(2-etil-3-hidroxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-butiramida
 N-Bencil-4-(3-hidroxi-17-oxo-2-propil-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-butiramida
 N-Bencil-4-(3-hidroxi-2-(2-metoxi-etil)-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-butiramida
 30 N-Bencil-4-(3-hidroxi-2-metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-butiramida
 2-Etil-3-hidroxi-15 β -(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-15 β -(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-2-propil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-2-(2-metoxi-etil)-15 β -(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-2-metoxi-15 β -(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 4-(2-Etil-3-hidroxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-N-(5-metil-tiazol-2-il)-butiramida
 35 4-(3-Hidroxi-2-metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-N-(5-metil-tiazol-2-il)-butiramida
 N-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(3-hidroxi-17-oxo-2-propil-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-butiramida
 4-(3-Hidroxi-17-oxo-2-propil-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-N-piridin-3-ilmetil-butiramida
 4-(3-Hidroxi-17-oxo-2-propil-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-N-[2-(7-metil-1H-indol-3-il)-etil]-butiramida
 3-Hidroxi-15 β -(4-oxo-4-piperidin-1-il-butil)-2-propil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 40 N-Bencil-4-(3-hidroxi-17-oxo-2-propil-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-N-metil-butiramida
 N-[2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etil]-4-(3-hidroxi-17-oxo-2-propil-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-N-metil-butiramida
 4-(3-Hidroxi-17-oxo-2-propil-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-N-(1H-indazol-6-il)-butiramida
 4-(3-Hidroxi-17-oxo-2-propil-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-N-(2-metoxi-etil)-butiramida
 N-(2,4-Difluoro-bencil)-4-(3-hidroxi-17-oxo-2-propil-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-butiramida
 45 N-Ciclohexil-4-(2-etoxi-3-hidroxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-butiramida
 N-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-4-(2-etoxi-3-hidroxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-butiramida

- 4-(2-Etoxi-3-hidroxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-N-[2-(7-metil-1H-indol-3-il)-etil]-butiramida
 2-Etoxi-3-hidroxi-15 α -(4-oxo-4-piperidin-1-il-butyl)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 4-(2-Etoxi-3-hidroxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-N-(1H-indazo)-6-il)-butiramida
 N-Ciclohexil-4-(3-hidroxi-2-metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-butiramida
 5 N-Bencil-4-(3-hidroxi-2-metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-butiramida
 3-Hidroxi-2-metoxi-15 α -(4-oxo-4-piperidin-1-il-butyl)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 4-(3-Hidroxi-2-metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-N-(1H-indazol-6-il)-butiramida
 4-(17,17-Difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-1-morfolin-4-il-butan-1-ona
 4-(17,17-Difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-1-morfolin-4-il-butan-1-ona
 10 4-(17-Fluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10),16-tetraen-15 β -il)-1-morfolin-4-il-butan-1-ona
 3-(17,17-Difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-N-(5-metil-tiazol-2-il)-propionamida
 4-(17-Difluorometileno-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-1-morfolin-4-il-butan-1-ona
 N-Ciclohexil-4-(17,17-difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-butiramida
 N-Bencil-4-(17,17-difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-butiramida
 15 4-(17,17-Difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-N-(3,4-dihidroxi-bencil)-butiramida
 4-(17,17-Difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-N-[2-(7-metil-1H-indol-3-il)-etil]-butiramida
 4-(17,17-Difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-1-piperidin-1-il-butan-1-ona
 4-(17,17-Difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-N-metil-butiramida
 N-Ciclopropil-3-(17,17-difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-propionamida
 20 N-Ciclohexil-3-(17,17-difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-propionamida
 N-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-3-(17,17-difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-propionamida
 N-Bencil-3-(17,17-difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-propionamida
 3-(17,17-Difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-N-(3,4-dihidroxi-bencil)-propionamida
 3-(17,17-Difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-N-(3,5-dimetoxi-bencil)-propionamida
 25 3-(17,17-Difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-N-[2-(7-metil-1H-indol-3-il)-etil]-propionamida
 3-(17,17-Difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-1-piperidin-1-il-propan-1-ona
 3-(17,17-Difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-N,N-dietil-propionamida
 3-(17,17-Difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-N-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-etil]-N-metil-propionamida
 3-Hidroxi-15 β -(4-morfolin-4-il-4-oxo-butyl)-estra-1,3,5(10)-trien-[16,17-c]-pirazol
 30 3-Sulfamato-15 β -(4-morfolin-4-il-4-oxo-butyl)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona,
 3-Sulfato-15 β -(4-morfolin-4-il-4-oxo-butyl)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona,

o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos.

- 35 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención también están dentro del alcance de la invención.

Además, la invención se refiere a un compuesto de la invención para su uso como un medicamento.

- 40 Además, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno dependiente de hormonas esteroideas en un mamífero, en particular un ser humano. Preferiblemente la enfermedad o trastorno dependiente de hormonas esteroideas es una enfermedad o trastorno dependiente de estradiol. Como alternativa, la enfermedad o trastorno dependiente de esteroides es una enfermedad o trastorno dependiente de andrógenos.

- 45 En una realización adicional de la invención, la enfermedad o trastorno dependiente de hormonas esteroideas requiere la inhibición de una enzima 17 β -HSD, preferiblemente la enzima 17 β -HSD1 humana y/o la inhibición de una enzima STS, preferiblemente la enzima STS humana. Preferiblemente, la enfermedad o trastorno dependiente de hormonas esteroideas está mediada por la acción dual de la enzima 17 β -HSD1 y la STS.

- 50 Se contempla la administración de compuestos de la presente invención en combinación con otros compuestos farmacéuticos usados en tratamiento de las afecciones enumeradas.

- 55 Las afecciones para tratar incluyen pero sin limitación enfermedad o trastorno maligno dependiente de estradiol tal como cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer endometrial e hiperplasia endometrial. Preferiblemente, la enfermedad o trastorno maligno se caracteriza por un nivel de detectable de expresión de 17 β -HSD1 y/o SDS dentro de una muestra tisular de cáncer. Un nivel detectable de expresión de 17 β -HSD1 y/o STS significa que puede detectarse un cierto nivel de ARNm de 17 β -HSD1 y/o STS o de proteína 17 β -HSD1 y/o STS por métodos de biología molecular convencionales tales como hibridación, reacciones de PCR, transferencia de Northern o Western, etc. Un método de detección alternativo de expresión de 17 β -HSD1 y/o STS es la medición de la actividad enzimática correspondiente.

- 60

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, la enfermedad dependiente de estradiol es cáncer de mama y el mamífero es una mujer humana post-menopáusica.

5 Además, las afecciones para tratar incluyen pero sin limitación enfermedades o trastornos benignos dependientes de estradiol tales como endometriosis, fibroides uterinos, leiomioma uterino, adenomiosis, dismenorrea, menorragia, metrorragia y disfunción urinaria.

10 En una realización adicional, la invención se refiere al uso de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una de las enfermedades o trastornos ginecológicos benignos anteriormente mencionados en un mamífero en el que el mamífero es un ser humano, preferiblemente una mujer y más preferiblemente una mujer pre- o peri-menopáusica.

15 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, la enfermedad o trastorno dependiente de hormonas esteroideas es una enfermedad o trastorno dependiente de andrógenos. Preferiblemente, dicha enfermedad o trastorno dependiente de andrógenos se selecciona del grupo que consiste en acné, seborrea, alopecia androgénica, hirsutismo y cáncer de próstata.

20 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, la enfermedad o trastorno dependiente de hormonas esteroideas para tratar es una enfermedad o trastorno dependiente de estrógenos o andrógenos que requiere la reducción de la concentración de estrógenos o andrógenos endógenos de una manera específica de tejido o generalizada.

25 Por lo tanto, las enfermedades dependientes de esteroides adicionales que pueden tratarse con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención se seleccionan del grupo que consiste en prostatitis, hiperplasia prostática benigna, disfunción urinaria, el síndrome del tracto urinario inferior, carcinoma de células escamosas, artritis reumatoide, diabetes de tipo I y II, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia grave, tiroiditis, vasculitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, dermatitis de contacto, enfermedad de injerto contra hospedador, eccema, asma, rechazo de órganos después del trasplante, cáncer de colon, heridas tisulares, arrugas de la piel y cataratas.

30 De acuerdo con una realización adicional, puede usarse un compuesto de la presente invención para la potenciación de la función cognitiva, es decir el tratamiento o prevención de disfunciones cognitivas, tales como demencia senil, incluyendo enfermedad de Alzheimer, aumentando los niveles de DHEAS en el sistema nervioso central.

35 Los compuestos descritos también son útiles como agentes de diagnóstico (por ejemplo en kits de diagnóstico o para su uso en laboratorios clínicos) para explorar con respecto a la presencia o ausencia de actividad enzimática de 17 β -HSD1 y/o STS.

40 **Algunas ventajas**

Una ventaja clave de la presente invención es que los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores selectivos de 17 β -HSD1 y opcionalmente adicionalmente como inhibidores de STS. Otra ventaja de los compuestos de la presente invención es que pueden ser potentes *in vivo* y adecuados para el uso terapéutico en mamíferos, especialmente seres humanos. Algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser compuestos no estrogénicos. Aquí, la expresión "no estrogénico" significa que no muestra o sustancialmente no muestra actividad estrogénica en el receptor de estrógenos. Otra ventaja es que algunos de los compuestos pueden no ser capaces de metabolizarse a compuestos que presenten o induzcan actividad hormonal. Algunos de los compuestos de la presente invención también son ventajosos porque pueden ser activos por vía oral.

50 **Descripción detallada de la invención**

Definiciones:

55 Los siguientes términos se usan para describir la presente invención y, en particular, para describir diversos constituyentes de la composición química útil en la presente invención. Los términos se definen como sigue:

Como se usa en este documento, las expresiones "que comprende" y "que incluye" se usan en este documento en su sentido abierto no limitante.

60 Se entenderá que la palabra "compuesto" aquí abarcará todos y cada uno de los isómeros (por ejemplo, enantiómeros, estereoisómeros, diaestereómeros, rotómeros, tautómeros) o cualquier mezcla de isómeros y cualquier sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, a no ser que la fórmula que representa el compuesto muestre explícitamente una estereoquímica particular.

65 Cuando se usa la forma plural de compuestos, sales y similares, se interpreta que esto significa también un compuesto, sal o similar sencillo.

La expresión "17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo I" o "17β-HSD1" para abreviar se usa para la enzima EC 1.1.1.62 y reduce estrona (E1) al estrógeno biológicamente activo, estradiol (E2).

5 La expresión "Esteroide Sulfatasa" o "STS" para abreviar se usa para la enzima EC 3.1.6.2 e hidroliza varios esteroides de sulfato, tal como estrona sulfato, deshidroepiandrosterona sulfato y colesterol sulfato.

Los términos "inhibir" e "inhibición" incluyen el significado de reducir, eliminar, enmascarar y/o prevenir una cierta acción enzimática.

10 La expresión "inhibidor de 17β-HSD1" como se usa en este documento con respecto al compuesto de la presente invención significa un compuesto que puede inhibir la actividad de 17β-HSD1, tal como reducir, eliminar, enmascarar y/o prevenir la acción de 17β-HSD1. El inhibidor de 17β-HSD1 puede actuar como un inhibidor reversible o irreversible de 17β-HSD1. La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de 17β-HSD1 puede evaluarse usando líneas celulares que expresan de forma recombinante la enzima 17β-HSD1 humana. Se presentan detalles sobre un Protocolo de Ensayo adecuado en la sección de Ejemplos. Debe observarse que el compuesto de la
15 presente invención puede tener otras propiedades beneficiosas además de o como alternativa a su capacidad para inhibir la actividad de 17β-HSD1; en particular un inhibidor de 17β-HSD1 puede tener actividad antagonista para el receptor de estrógeno nuclear.

20 La expresión "inhibidor de STS" como se usa en este documento con respecto al compuesto de la presente invención significa un compuesto que puede inhibir la actividad de STS, tal como reducir, eliminar, enmascarar y/o prevenir la acción de STS. El inhibidor de STS puede actuar como un antagonista. La capacidad de los compuestos para inhibir actividad de estrona sulfato puede evaluarse usando células de cáncer de mama intactas MCF-7 o
25 microsomas de placenta. Además, puede usarse un modelo animal. Se presentan detalles sobre protocolos de ensayos adecuados en las siguientes secciones. Debe observarse que podrían usarse otros ensayos para determinar la actividad de STS y por lo tanto la inhibición de STS. Por ejemplo, puede hacerse referencia a las enseñanzas de la solicitud de patente internacional WO 99/50453. Preferiblemente, para algunas aplicaciones, un "inhibidor de STS" se caracteriza adicionalmente por la característica de que si se sustituyera el grupo sulfamato por un grupo sulfato para formar un derivado de sulfato, entonces el derivado de sulfato sería hidrolizable por una
30 enzima que tenga actividad esteroide sulfatasa (EC 3.1.6.2), es decir cuando se incubaba con esteroide sulfatasa EC 3.1.6.2 a pH 7,4 y 37 °C. En una realización preferida, si el grupo sulfamato del compuesto debiera reemplazarse con un grupo sulfato para formar un compuesto sulfato entonces ese compuesto sulfato sería hidrolizable por una enzima que tenga actividad esteroide sulfatasa (EC 3.1.6.2) y produciría un valor de Km de menos de 200 mM, preferiblemente menos de 150 mM, preferiblemente menos de 100 mM, preferiblemente menos de 75 mM,
35 preferiblemente menos de 50 mM, cuando se incubaba con esteroide sulfatasa EC 3.1.6.2 a pH 7,4 y 37 °C. En una realización preferida, si el grupo sulfamato del compuesto debiera reemplazarse con un grupo sulfato para formar un compuesto sulfato entonces ese compuesto sulfato sería hidrolizable por una enzima que tuviera actividad esteroide sulfatasa (EC 3.1.6.2) y produciría un valor Km de menos de 200 μM, preferiblemente menos de 150 μM, preferiblemente menos de 100 μM, preferiblemente menos de 75 μM, preferiblemente menos de 50 μM, cuando se incubaba con esteroide sulfatasa EC 3.1.6.2 a pH 7,4 y 37 °C. En una realización preferida, el compuesto de la presente invención no es hidrolizable por una enzima que tenga actividad esteroide sulfatasa (EC 3.1.6.2). Debe observarse que el compuesto de la presente invención puede tener otras propiedades beneficiosas además de o como alternativa a su capacidad para inhibir la actividad de STS.

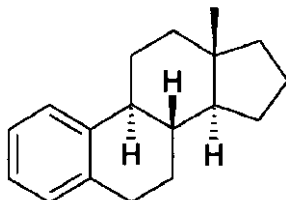
45 Los términos "selectivo" y "selectividad" como se usan en este documento con respecto a los compuestos de la presente invención significan un compuesto que puede inhibir la actividad de 17β-HSD1 y/o STS, y muestra un valor de inhibición superior para estas dianas particulares que con respecto a otras dianas enzimáticas, en particular con respecto a la enzima 17β-HSD1, y que tiene afinidad débil o ninguna para receptores nucleares, en particular que tiene afinidad débil o ninguna para el ER. Preferiblemente un compuesto de la presente invención tiene una selectividad de al menos aproximadamente 100 veces con una diana deseada (por ejemplo 17β-HSD1 o STS),
50 preferiblemente una selectividad de al menos aproximadamente 150 veces con la diana deseada, preferiblemente una selectividad de al menos aproximadamente 200 veces con la diana deseada, preferiblemente una selectividad de al menos aproximadamente 250 veces con la diana deseada, preferiblemente una selectividad de al menos aproximadamente 300 veces con la diana deseada, preferiblemente una selectividad de al menos aproximadamente
55 350 veces con la diana deseada.

El término "sustituido" significa que el grupo o resto especificado tiene uno o más sustituyentes. Cuando cualquier grupo puede llevar múltiples sustituyentes y se proporciona una diversidad de posibles sustituyentes, los sustituyentes se seleccionan independientemente y no necesariamente son los mismos. La expresión "sin sustituir" significa que el grupo especificado no tiene sustituyentes. La expresión "opcionalmente sustituido" significa que el grupo especificado está sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes.

65 Puede estar presente cualquier átomo de carbono asimétricos en la configuración (R), (S) o (R,S), preferiblemente en la configuración (R) o (S), la que sea más activa, a menos que la estereoquímica se represente explícitamente en la fórmula del compuesto correspondiente. Los sustituyentes en un doble enlace o un anillo pueden estar presentes

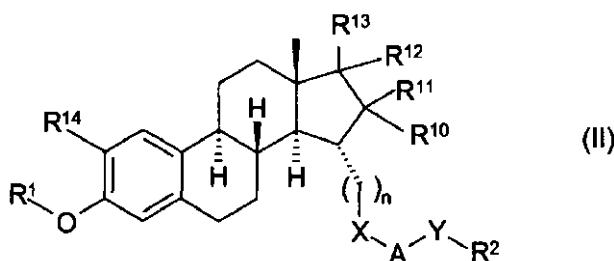
en la forma cis (=Z-) o trans (=E-), a menos que la estereoquímica se represente explícitamente en la fórmula del compuesto correspondiente.

5 Los compuestos de fórmula (I) tienen una estereoquímica definida en la estructura del núcleo esteroideo de acuerdo con la configuración natural para los esteroides estrogénicos, tales como estradiol:

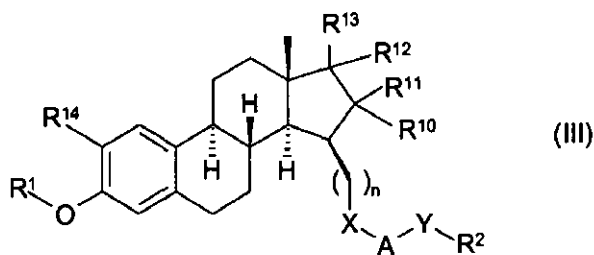


10 La estereoquímica en la estructura del núcleo esteroideo siempre se muestra en la fórmula del compuesto correspondiente y no debe variar dentro del alcance de la presente invención, mientras que la estereoquímica en los átomos de carbono en el núcleo esteroideo que llevan cadenas laterales y la estereoquímica de cualquier átomo de carbono asimétrico en las propias cadenas laterales no está fija. Por lo tanto, la expresión "compuestos de fórmula (I)" o "compuestos de fórmula (II)", etc. también comprende los estereoisómeros de los compuestos representados, a menos que se muestre explícitamente una estereoquímica particular en la fórmula. La estereoquímica mostrada en la fórmula respectiva prevalece sobre el término general "estereoisómeros".

15 Los compuestos de la fórmula I contienen al menos un átomo de carbono quiral adicional, concretamente el átomo de carbono que lleva la cadena lateral en la posición 15 de la estructura esteroide. Por lo tanto, los compuestos pueden estar presentes al menos en dos formas estereoisoméricas ópticamente activas o como un racemato. La presente invención incluye tanto las mezclas racémicas como los compuestos isoméricamente puros de la fórmula I. 20 La posición de los sustituyentes en la posición C15 se caracteriza por α o β . Un derivado C15 α de acuerdo con la presente invención se representa por un compuesto de la siguiente fórmula (II)



mientras que un derivado C15 β de acuerdo con la presente invención se representa por un compuesto de la siguiente fórmula (III)



25 Los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos adicionales en la molécula, dependiendo de la naturaleza de los diversos sustituyentes. En ciertos casos, también puede estar presente asimetría debido a la rotación limitada sobre el enlace central junto a los dos anillos aromáticos de los compuestos especificados. Se pretende que todos los isómeros (incluyendo enantiómeros y diastereómeros), ya sea por la 30 naturaleza de los centros asimétricos o por la rotación limitada como se ha descrito anteriormente, en forma de isómeros o mezclas racémicas separadas, puras o parcialmente purificadas de los mismos, se incluyan dentro del ámbito de la presente invención, a menos que una estereoquímica particular se represente explícitamente en la fórmula que representa un compuesto respectivo.

35 El término "halógeno" se refiere a átomos de flúor (F, Fluoro-), bromo (Br, Bromo-), cloro (Cl, Cloro) y yodo (J, Yodo-).

Las expresiones "dihalógeno", "trihalógeno" y "perhalógeno" se refieren a dos, tres o cuatro sustituyentes, respectivamente, cada uno seleccionado individualmente entre el grupo que consiste en átomos de flúor, bromo, cloro y yodo.

5 El término "hidroxilo" se refiere al grupo -OH.

El término "oxo" se refiere al grupo =O.

El término "carbamoilo" se refiere al grupo -CO-NH₂.

10

El término "tio" se refiere al grupo =S.

El término "tio" se refiere al grupo -SH.

15 El término "sulfanilo" se refiere al grupo -S-.

El término "sulfoxi" o "sulfonilo" se refiere al grupo -SO₂-.

El término "sulfamoilo" se refiere al grupo -SO₂-NH₂.

20

El término "nitro" se refiere al grupo -NO₂.

El término "nitri" o "ciano" se refiere al grupo -CN.

25 El término "oxima" se refiere al grupo =N-O-Alquilo o =N-OH.

Para el fin de la presente invención, el contenido de carbono de diversos restos que contienen hidrocarburo se indica por un prefijo que designa el número mínimo y máximo de átomos de carbono en el resto, es decir, el prefijo C_r-C_j define el número de átomos de carbono presentes del número entero "r" al número entero "j" inclusive. Por lo tanto, alquilo C₁-C₄ se refiere a alquilo de 1-4 átomos de carbono, inclusive, o metilo, etilo, propilo, butilo y formas isoméricas de los mismos.

30

El término "alquilo" representa un radical hidrocarburo que puede ser lineal, cíclico o ramificado, con ramificación sencilla o múltiple, por lo que el grupo alquilo comprende de 1 a 12 átomos de carbono. En una realización, el término "alquilo" representa una cadena alquilo lineal o ramificada (con ramificación sencilla o múltiple) de 1 a 8 átomos de carbono, ilustrada por el término alquilo (C₁-C₈), más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono ilustrada por el término alquilo (C₁-C₆). El término alquilo (C₁-C₈) se ilustra adicionalmente por grupos tales como metilo; etilo; n-propilo; isopropilo; n-butilo; sec-butilo; isobutilo; terc-butilo; n-pentilo; isopentilo; neopentilo; terc-pentilo; 2- ó 3-metilpentilo; n-hexilo; isohexilo, heptilo, octilo y similares. El grupo alquilo o alquilo (C₁-C₈) puede estar parcialmente insaturado, formando grupos tales como, por ejemplo, vinilo, propenilo (alilo), butenilo, pentenilo, pentinilo, hexenilo, octadienilo y similares. El término "alquilo" comprende adicionalmente grupos cicloalquilo, preferiblemente cicloalquilo (C₃-C₈) que se refiere a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y formas isoméricas de los mismos, tales como metilciclopropilo; 2- ó 3-metilciclobutilo; 2- ó 3-metilciclopentilo, y similares. El grupo cicloalquilo también puede estar parcialmente insaturado, formando grupos tales como, por ejemplo, ciclohexenilo, ciclopentenilo, ciclooctadienilo y similares. Además, el término "alquilo" comprende un grupo cicloalquilalquilo que comprende de 4 a 12 átomos de carbono, preferiblemente "-alquil (C₁-C₄)-cicloalquilo (C₃-C₈)" que se refiere a un grupo alquilo de 1 a 4 átomos de carbono como se ha descrito anteriormente sustituido con un grupo cicloalquilo (C₃-C₈) como se ha descrito anteriormente, formando grupos tales como, por ejemplo, ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, ciclopentiletilo o ciclohexeniletilo. El término "alquilo" comprende adicionalmente sistemas de anillos bicíclicos de 6 a 10 átomos de carbono, preferiblemente Biciclo[2.1.1]hexilo, Biciclo[2.2.1]heptilo, Biciclo[3.2.1]octilo, Biciclo[2.2.2]octilo, Biciclo[3.2.2]nonanilo, Biciclo[3.3.1]nonanilo, Biciclo[3.3.2]decanilo; y similares, preferiblemente Biciclo[2.2.1]heptilo, y sistemas de anillos condensados de hasta 10 átomos de carbono, tales como adamantilo y similares.

35

40

45

50

55

El grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta cinco, más preferiblemente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido, tiol, nitro, nitrilo, alcoxi, ariloxi, arilalquiloxi, amino, amido, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, sulfamoilo, sulfonamida, acilo, carboxilo y acilamino, como se definen en este documento. Estos grupos pueden estar unidos a cualquier átomo de carbono del resto alquilo.

60

El grupo alquilo sustituido con hasta tres arilo independientemente seleccionados preferiblemente se refiere a "aril-alquilo (C₁-C₄)" o "diaril-alquilo (C₁-C₄)", donde el arilo es fenilo, naftilo, indanilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo, preferiblemente arilo es fenilo o naftilo, formando grupos tales como, por ejemplo bencilo, difenilmetilo, fenetilo, fenilpropilo, difenilpropilo, fenilbutilo, naftilmetilo o naftiletilo. La cadena alquilo puede estar adicionalmente sustituida como se ha definido anteriormente; por ejemplo la cadena alquilo puede llevar un grupo hidroxilo adicional.

65

Además, la cadena alquilo puede estar parcialmente insaturada, tal como un grupo vinilo. El resto arilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en este documento.

5 El grupo alquilo sustituido con hasta tres grupos heteroarilo independientemente seleccionados preferiblemente se refiere a "heteroaril-alquilo (C₁-C₄)", donde el heteroarilo es pirrolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzoimidazolilo, benzofurano, benzo[b]tiofeno, preferiblemente heteroarilo es furilo, indolilo, benzoimidazolilo, piridinilo, tienilo o imidazolilo, formando grupos tales como, por ejemplo benzoimidazolilmetilo, piridinilmetilo, tienilmetilo, furilmetilo, indoliletilo, tieniletilo, piridiniletilo o imidazolilpropilo. El resto heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en este documento.

15 El grupo alquilo sustituido con hasta tres grupos cicloheteroalquilo independientemente seleccionados preferiblemente se refiere a "cicloheteroalquil-alquilo (C₁-C₄)", donde el cicloheteroalquilo es pirrolidinilo, tetrahydrofurilo, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, diazepanilo, oxazepanilo o tiazepanilo, preferiblemente cicloheteroalquilo es piperidinilo, pirrolidinilo, o morfolinilo, formando grupos tales como, por ejemplo morfoliniletilo, morfolinilpropilo, piperidiniletilo o pirrolidiniletilo. El resto cicloheteroalquilo puede estar opcionalmente sustituido como se define en este documento.

20 El término "alcoxi" se refiere a un grupo -OR, en el que R puede ser alquilo (en el que la cadena alquilo puede estar opcionalmente sustituida como se define en este documento). Preferiblemente, el término "alcoxi" se refiere a -O-alquilo (C₁-C₆) (o (alcoxi C₁-C₄), con el grupo alquilo (C₁-C₆) como se ha definido anteriormente y opcionalmente sustituido con hasta tres grupos hidroxilo.

25 El término "ariloxi" se refiere a un grupo -OAr, en el que Ar representa arilo como se define en este documento, que está opcionalmente sustituido en el grupo arilo con hasta cinco sustituyentes independientemente seleccionados como se define en este documento, en particular hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado o alcoxi (C₁-C₄) halogenado; siendo en número de dichos sustituyentes hasta cinco para halógeno, y hasta tres para cualquier combinación de dichos sustituyentes diferentes. Preferiblemente, ariloxi se refiere a fenoxi, opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

30 El término "arilalquilo" se refiere a un grupo -O-alquil (C₁-C₄)-Ar, en el que Ar representa arilo, que está opcionalmente sustituido en el grupo arilo con hasta cinco sustituyentes independientemente seleccionados como se define en este documento, en particular hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado o alcoxi (C₁-C₄) halogenado; siendo en número de dichos sustituyentes hasta cinco para halógeno, y hasta tres para cualquier combinación de dichos sustituyentes diferentes. Preferiblemente, arilalquilo se refiere a benciloxi, opcionalmente sustituido como se ha definido anteriormente.

40 El término "acilo" se refiere a un grupo -(C=O)-R, en el que R puede ser hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo (C₁-C₄), heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaril-alquilo (C₁-C₄), como se define en este documento. Preferiblemente, el término "acilo" se refiere a un grupo -(C=O)-R', en el que R' representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), fenilo, o fenil-alquilo (C₁-C₄), preferiblemente bencilo o heteroaril-alquilo (C₁-C₄), preferiblemente indolil-metilo; por lo que el resto fenilo puede estar opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados, especialmente hidroxilo, halógeno, alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₄) halogenado, siendo en número de dichos sustituyentes hasta cinco para halógeno, y hasta tres para cualquier combinación de dichos sustituyentes diferentes.

El término "carbonilo" representa una selección preferida del término "acilo" y se refiere al grupo -CHO.

50 El término "alquilacilo" representa una selección preferida del término "acilo" y se refiere a un grupo -(C=O)-alquilo, preferiblemente -(C=O)-alquilo (C₁-C₄).

55 El término "carboxilo" se refiere a un grupo -(C=O)-OR, en el que R puede ser hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido (preferiblemente sustituido con hidroxilo, halógeno o alcoxi (C₁-C₄)), arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo (C₁-C₄), o heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaril-alquilo (C₁-C₄), cada uno como se define en este documento. Preferiblemente, el término "carboxilo" se refiere a un grupo -(C=O)-OR', en el que R' representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), fenilo o fenil-alquilo (C₁-C₄), preferiblemente bencilo; por lo que el resto fenilo puede estar opcionalmente sustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado y alcoxi (C₁-C₄) halogenado, siendo en número de dichos sustituyentes hasta cinco para halógeno, y hasta tres para cualquier combinación de dichos sustituyentes diferentes.

65 Las expresiones "carboxil-alquilo (C₁-C₆)" y "carboxil-alquilo (C₁-C₄)" se refieren a grupos -alquil (C₁-C₆)-(C=O)-OR y -alquil (C₁-C₄)-(C=O)-OR, respectivamente, que se refieren a un grupo alquilo de 1 a 6 y de 1 a 4 átomos de carbono, respectivamente, como se ha descrito anteriormente, sustituido con un grupo -(C=O)-OR como se ha descrito anteriormente. Preferiblemente el grupo carboxilo se refiere a -(C=O)-OR', en el que R' representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), fenilo o alquil (C₁-C₄)-fenilo, preferiblemente bencilo. Los ejemplos preferidos de dichos

grupos carboxil-alquilo (C₁-C₆) incluyen éster metílico del ácido acético, éster etílico del ácido acético, éster bencílico del ácido propiónico, éster etílico del ácido propiónico, éster metílico del ácido butírico y éster metílico del ácido 3-metil-butírico.

5 El término "amino" se refiere al grupo -NRR', en el que R y R' pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes preferidos comprenden hidroxilo, halógeno o alcoxi (C₁-C₄)), arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo (C₁-C₄), o heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaril-alquilo (C₁-C₄), cada uno como se define en este documento.

10 El término "alquilamino" representa una selección preferida del término "amino" y se refiere al grupo -NRR', en el que R y R' puede ser independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₄).

15 El término "alquiltio" o "alquilsulfanilo" se refiere a un grupo -SR, en el que R representa alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes preferidos comprenden hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) o halógeno), como se define en este documento; preferiblemente R representa alquilo (C₁-C₆), en particular alquilo (C₁-C₄).

20 El término "ariltio" o "arilsulfanilo" se refiere a un grupo -S-Ar, en el que Ar representa arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes preferidos comprenden hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado o alcoxi (C₁-C₄) halogenado), como se define en este documento. Preferiblemente, ariltio se refiere a fenilsulfanilo opcionalmente sustituido.

25 El término "arilalquiltio" o "arilalquilsulfanilo" se refiere a un grupo -S-alquil (C₁-C₄)-Ar, en el que Ar representa arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes preferidos comprenden hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado o alcoxi (C₁-C₄) halogenado), como se define en este documento. Preferiblemente, arilalquiltio se refiere a bencilsulfanilo opcionalmente sustituido.

30 El término "alquilsulfonilo" se refiere a un grupo -SO₂-R, en el que R representa alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes preferidos comprenden hidroxilo, alcoxi (C₁-C₄) o halógeno), como se define en este documento; preferiblemente R representa alquilo (C₁-C₆), en particular alquilo (C₁-C₄).

35 El término "arilsulfonilo" se refiere a un grupo -SO₂-Ar, en el que Ar representa arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes preferidos comprenden hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado o alcoxi (C₁-C₄) halogenado), como se define en este documento. Preferiblemente, arilsulfonilo se refiere a bencenosulfonilo opcionalmente sustituido.

40 El término "arilalquilsulfonilo" se refiere a un grupo -SO₂-alquilo (C₁-C₄)-Ar, en el que Ar representa arilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes preferidos comprenden hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado o alcoxi (C₁-C₄) halogenado), como se define en este documento. Preferiblemente, arilalquilsulfonilo se refiere a bencilsulfonilo opcionalmente sustituido.

45 El término "amido" se refiere al grupo -(C=O)-NRR', en el que R y R' pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes preferidos comprenden hidroxilo, halógeno o alcoxi (C₁-C₄)), arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo (C₁-C₄) (los sustituyentes preferidos comprenden hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado o alcoxi (C₁-C₄) halogenado), o heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaril-alquilo (C₁-C₄), como se define en este documento.

El término "alquilamido" representa una selección preferida del término "amido" y se refiere al grupo -(C=O)-NRR', en el que R y R' pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno o alquilo (C₁-C₄).

50 El término "acilamino" se refiere al grupo -NR-CO-R', en el que R y R' pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido (los sustituyentes preferidos comprenden hidroxilo, halógeno o alcoxi (C₁-C₄)), arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo (C₁-C₄) (los sustituyentes preferidos comprenden hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado o alcoxi (C₁-C₄) halogenado), heteroarilo opcionalmente sustituido o heteroaril-alquilo (C₁-C₄), como se define en este documento. Preferiblemente, acilamino se refiere a -NH-CO-alquilo (C₁-C₄).

El término "carbonilamino" representa una selección preferida del término "acilamino" y se refiere al grupo -NR-CO-CH₂-R', en el que R y R' pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno o alquilo (C₁-C₄).

60 El término "sulfonamida" se refiere al grupo -SO₂-NRR', en el que R y R' pueden seleccionarse independientemente entre hidrógeno o alquilo (C₁-C₄).

65 Alquilo halogenado, alcoxi halogenado y alquiltio halogenado son sustituyentes en los que los restos alquilo (preferiblemente alquilo (C₁-C₆), más preferido alquilo (C₁-C₄), y mucho más preferido metilo) están sustituidos parcial o totalmente con halógenos, generalmente con cloro y/o flúor. Ejemplos preferidos de dichos sustituyentes son trifluorometilo, trifluorometoxi, trifluorometiltio, diclorometilo, pentafluoroetilo, dicloropropilo, fluorometilo y

difluorometilo.

El término "cicloheteroalquilo" se refiere a un anillo heterocíclico de cuatro a ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo, tal como N, O o S, siendo el número de átomos de N 0-3 y siendo el número de cada átomo de O y S de 0-1, cuyo sistema puede estar saturado, parcialmente insaturado o ser hidroaromático, y cuyo anillo puede ser parte de un sistema de múltiples anillos condensados en el que algunos anillos pueden ser aromáticos. Los ejemplos de dichos cicloheteroalquilos incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiridinilo, azetidínilo, tiazolidínilo, oxazolidínilo, piperidinilo, morfolínilo, tiomorfolínilo, piperazinilo, azepanilo, diazepanilo, oxazepanilo, tiazepanilo, dihidro-1H-pirrolilo, 3,6-dihidro-2H-piridinilo, 1,3-dihidrobenzimidazolilo y similares. Ejemplos preferidos de dichos grupos cicloheteroalquilo son pirrolidinilo, morfolínilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o azepanilo.

El grupo cicloheteroalquilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes, seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo, arilo opcionalmente sustituido o aril-alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) halogenado, alcoxi (C₁-C₆) halogenado, carboxil-alquilo (C₁-C₆), tiol, nitrilo, sulfamóilo, sulfonamida, carboxilo, ariloxi o arilalquilo, alquiltio (C₁-C₆), ariltio o arilalquiltio, amino, amido, acilo y acilamino, como se define en este documento. Los sustituyentes de los grupos cicloheteroalquilo pueden estar unidos a cualquier átomo de carbono del resto cicloheteroalquilo. El cicloheteroalquilo sustituido está sustituido preferiblemente con oxo, alquilo (C₁-C₄), preferiblemente metilo, fenilo y/o fenil-alquilo (C₁-C₄), en particular bencilo.

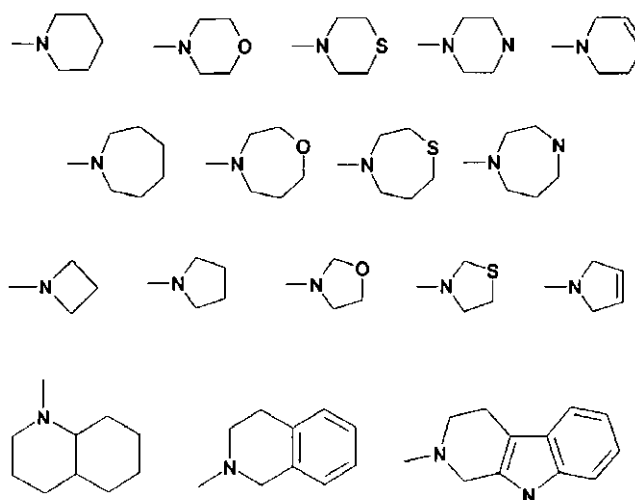
Las expresiones "arilo" o "Ar" se refieren a un grupo carbocíclico aromático que comprende de 6 a 14, más preferiblemente de 6 a 10, átomos de carbono y que tiene al menos un anillo aromático o múltiples anillos condensados en los que al menos un anillo es aromático. Preferiblemente, arilo es fenilo, naftilo, indanilo, indenilo o 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un grupo carbocíclico aromático que tiene un anillo sencillo de 4 a 8 miembros o múltiples anillos condensados que comprende de 6 a 14, más preferiblemente de 6 a 10, átomos en el anillo y que contiene al menos un heteroátomo, tales como N, O o S, en al menos un anillo, siendo el número de átomos de N de 0-3 y siendo el número de cada átomo de O y S de 0-1; en cuyo grupo al menos un anillo heterocíclico es aromático. Los ejemplos de tales grupos incluyen pirrolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotiazolilo, benzoimidazolilo, 1,3-dihidro-benzoimidazolilo, benzofurano, benzo[b]tiofeno y similares. Preferiblemente, heteroarilo es quinolinilo, furilo, benzoimidazolilo, piridinilo, tienilo, indolilo, benzo[b]tiofeno, piridinilo, imidazolilo, pirazolilo o tiazolilo.

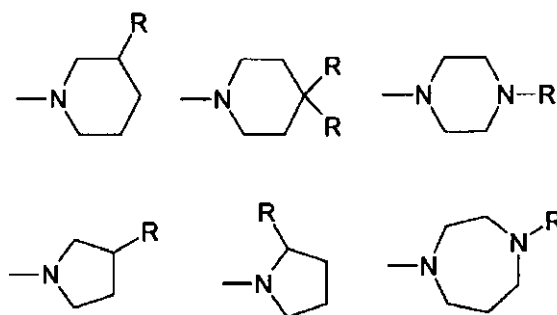
El arilo y el grupo heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) halogenado, alcoxi (C₁-C₆) halogenado, carboxil-alquilo (C₁-C₆), oxo, tiol, nitro, nitrilo, sulfamóilo, sulfonamida, carboxilo, ariloxi o arilalquilo, alquiltio (C₁-C₆), ariltio o arilalquiltio, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, amino, amido, acilo y acilamino, como se define en este documento, siendo en número de dichos sustituyentes hasta cinco para halógeno, y hasta tres para cualquier combinación de dichos sustituyentes diferentes; por lo que el grupo ariloxi, arilalquilo, ariltio o arilalquiltio puede estar adicionalmente opcionalmente sustituido en el resto arilo con sustituyentes independientemente seleccionados como se define en este documento. El grupo heteroarilo adicionalmente puede estar opcionalmente sustituido con un grupo arilo, que puede estar opcionalmente sustituido en el resto arilo con sustituyentes independientemente seleccionados como se define en este documento. El grupo arilo adicionalmente puede estar opcionalmente sustituido con un grupo heteroarilo o un segundo grupo arilo.

El arilo puede estar adicionalmente sustituido con dos grupos que están unidos a átomos de carbono adyacentes y se combinan en un sistema de anillos cíclico saturado o parcialmente insaturado de 5, 6, 7 u 8 miembros, que contienen opcionalmente hasta tres heteroátomos, tales como N, O o S, siendo el número de átomos de N de 0-3 y siendo el número de cada átomo de O y S de 0-2. Preferiblemente, los dos grupos que están unidos a átomos de carbono adyacentes, se combinan en un sistema de anillos cíclico saturado de 5 ó 6 miembros, que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos, tales como N u O, siendo el número de átomos de N de 0-3 y siendo el número de cada átomo de O de 0-2. Este sistema de anillos cíclico adicionalmente puede estar opcionalmente sustituido con un grupo oxo. Ejemplos preferidos de grupos arilo sustituidos de este tipo son benzo[1.3]dioxol y 1,3-dihidro-benzoimidazol-2-ona.

Se hace la declaración de que cuando dos cadenas laterales se encuentran en un N sencillo, pueden combinarse incluyendo el N al que están unidos, en un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 átomos, que puede estar saturado, parcialmente insaturado o ser aromático, que puede contener opcionalmente hasta tres heteroátomos más seleccionados entre N, O o S, siendo el número de átomos de N de 0-3 y siendo el número de cada átomo de O y S de 0-2; y cuyo anillo puede ser parte de un sistema de múltiples anillos condensados, en el que algunos anillos pueden ser aromáticos. Los ejemplos preferidos de dichos sistemas de anillos heterocíclicos, incluyendo el N, al que las cadenas laterales respectivas están unidas, comprenden:



- 5 El sistema de anillos heterocíclico que se ha mencionado anteriormente puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes, que pueden estar unidos a cualquier átomo de carbono o nitrógeno del sistema de anillos heterocíclico. Ejemplos preferidos de sistemas de anillos heterocíclicos sustituidos son:



- 10 Los hasta tres sustituyentes opcionales independientemente seleccionados para el sistema de anillos heterocíclico pueden seleccionarse entre alquilo opcionalmente sustituido, halógeno, hidroxilo, oxo, tiol, nitro, nitrilo, alcoxi (C₁-C₆), arilo, heteroarilo, cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido, ariloxi, arilalquilo, amino, amido, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, sulfamoilo, sulfonamida, acilo, carboxilo y acilamino, como se define en este documento, por lo que todos los restos arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con hasta cinco, preferiblemente hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados como se define en este documento.

- 15 Además, el sistema de anillos heterocíclico que se ha mencionado anteriormente puede estar sustituido con dos grupos que están unidos al mismo átomo de carbono y se combinan en un sistema de anillos cíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos, tales como N, O o S, siendo el número de átomos de N de 0-3 y siendo el número de cada átomo de O y S de 0-2. Este sistema de anillos cíclico adicionalmente puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, alquilo (C₁-C₆), arilo, preferiblemente fenilo y aril-alquilo (C₁-C₄), preferiblemente bencilo. Ejemplos preferidos de dichos sistemas de anillos heterocíclicos sustituidos son 1,4-dioxo-8-aza-espiro[4.5]decano, 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano, 1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona, 1-Fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decano y 1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4.5]decan-4-ona.

- 25 La expresión "grupo sulfamato", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -O-SO₂-NR³R³, e incluye un éster esteroideo de ácido sulfámico o un éster esteroideo de un derivado N-sustituido de ácido sulfámico, o una sal de los mismos. Si -O-R¹ es un grupo sulfamato, entonces el compuesto de la presente invención se denomina como un compuesto sulfamato.

- 30 La expresión "grupo carbamato", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -O-CO-NR³R³, e incluye un éster esteroideo de ácido carbámico o un éster esteroideo de un derivado N-sustituido de ácido carbámico, o una sal de los mismos. Si -O-R¹ es un grupo carbamato, entonces el compuesto de la presente invención se denomina como un compuesto carbamato.

- 35 La expresión "grupo fosfonato", como se usa en este documento, se refiere a un grupo -O-PO(OR¹⁶)-R³, e incluye un éster esteroideo de ácido fosfónico o un éster esteroideo de un derivado O-sustituido de ácido fosfónico, o una sal

de los mismos. Si $-O-R^1$ es un grupo fosfonato, entonces el compuesto de la presente invención se denomina como un compuesto fosfonato.

5 La expresión "grupo tiofosfonato", como se usa en este documento, se refiere a un grupo $-O-PS(OR^{16})-R^3$, e incluye un éster esteroideo de ácido tiofosfónico o un éster esteroideo de un derivado O-sustituido de ácido tiofosfónico, o una sal de los mismos. Si $-O-R^1$ es un grupo tiofosfonato, entonces el compuesto de la presente invención se denomina como un compuesto tiofosfonato.

10 La expresión "grupo fosfato", como se usa en este documento, se refiere a un grupo $-O-PO(OR^{16})-OR^3$, e incluye un éster esteroideo de ácido fosfórico o un éster esteroideo de un derivado O-sustituido de ácido fosfórico, o una sal de los mismos. Si $-O-R^1$ es un grupo fosfato, entonces el compuesto de la presente invención se denomina como un compuesto fosfato.

15 La expresión "grupo sulfonato", como se usa en este documento, se refiere a un grupo $-O-SO_2-R^3$, e incluye un éster esteroideo de ácido sulfónico, o una sal del mismo. Si $-O-R^1$ es un grupo sulfonato, entonces el compuesto de la presente invención se denomina como un compuesto sulfonato.

20 La expresión "grupo sulfato", como se usa en este documento, se refiere a un grupo $-O-SO_2-OR^3$, e incluye un éster esteroideo de ácido sulfúrico, o una sal del mismo. Si $-O-R^1$ es un grupo sulfato, entonces el compuesto de la presente invención se denomina como un compuesto sulfato.

25 Para todos los grupos sulfamato, carbamato, fosfonato, tiofosfonato, fosfato, sulfonato y sulfato que se han mencionado anteriormente, los sustituyentes R^3 y R^{3a} , si están presentes, se seleccionan independientemente entre H, alquilo, arilo y arilalquilo, como se define en este documento, o forman junto con el átomo de nitrógeno, al que R^3 y R^{3a} están unidos, un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que está opcionalmente saturado, parcialmente insaturado o es aromático; que opcionalmente contiene hasta tres heteroátomos más seleccionados entre N, O o S, siendo el número de átomos de N adicionales 0, 1, 2 ó 3, y siendo el número de cada átomo de O y S de 0, 1 ó 2. Preferiblemente, al menos uno de R^9 y R^{10} es H, e incluso más preferido, cada uno de R^9 y R^{10} es H. Si el sustituyente R^{16} está presente en uno de los grupos que se han mencionado anteriormente, entonces representa -H, alquilo, o arilalquilo, como se ha definido anteriormente en este documento. Preferiblemente, R^{16} representa -H.

35 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a formas salinas que son farmacológicamente aceptables y sustancialmente no tóxicas para el sujeto al que se administran los compuestos de la invención. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I incluyen sales de adición de ácidos o sales de adición de bases convencionales y estequiométricas formadas a partir de o bases inorgánicas adecuadas no tóxicas. Las sales de adición de ácidos, por ejemplo, de compuestos de fórmula I con un átomo de nitrógeno básico se forman preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos. Ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos halogénicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos carboxílicos, fosfónicos o sulfónicos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido hidroxibutírico, ácido málico, ácido malénico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glutárico, ácido 2- ó 3-glicerosfosfórico y otros ácidos minerales y carboxílicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Las sales se preparan poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal de manera convencional. Los compuestos que contienen sustituyentes ácidos también pueden formar sales con bases inorgánicas u orgánicas. Los ejemplos de bases adecuadas para la formación de sales incluyen, pero sin limitación, bases inorgánicas, tales como hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos (por ejemplo, sodio, potasio, litio, calcio o magnesio), y los obtenidos a partir de hidróxidos de amonio (por ejemplo, un hidróxido de amonio cuaternario, tal como hidróxido de tetrametilamonio). También se contemplan sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables, tales como amoniaco, alquil aminas, hidroxialquilaminas, N-metilglucamina, 50 bencilaminas, piperidinas y pirrolidinas, y similares. Algunos compuestos serán ácidos en la naturaleza, por ejemplo, aquellos compuestos que posean un grupo carboxilo o hidroxilo fenolito. Las sales de fenoles pueden prepararse calentando compuestos ácidos con cualquiera de las bases que se han mencionado anteriormente de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

55 Como se usa en este documento, el término "composición" pretende incluir un producto que comprende los ingredientes específicos en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que se obtenga, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

60 La expresión "cantidad eficaz", como se usa en este documento, significa una cantidad de un compuesto o composición que es suficiente para modificar de forma significativa y positiva los síntomas y/o afecciones que se van a tratar (por ejemplo, proporcionan una respuesta clínica positiva). La cantidad eficaz de un ingrediente activo para su uso en una composición farmacéutica variará con la afección particular que se está tratando, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, el ingrediente o ingredientes activos particulares que se están empleando, el excipiente (o excipientes)/vehículo (o vehículos) particulares farmacéuticamente aceptables utilizados, y factores similares dentro del conocimiento y experiencia del médico a cargo del caso.

Formas de administración

Se pretende principalmente que los compuestos de la invención sean para tratamiento en un mamífero, preferiblemente en seres humanos y otros primates, de enfermedades o trastornos dependientes de hormonas esteroideas, en particular enfermedades o trastornos dependientes de estradiol, en los que la enfermedad o trastorno dependiente de hormonas esteroideas preferiblemente requiere la inhibición de una enzima 17 β -HSD, preferiblemente la enzima 17 β -HSD1.

Los compuestos pueden administrarse por vía oral, vía dérmica, vía parenteral, por inyección, por suministro pulmonar o nasal o por vía sublingual, vía rectal o vía vaginal en formaciones unitarias de dosificación. La expresión "administrado por inyección" incluye inyecciones intravenosas, intraarticulares, intramusculares (por ejemplo por inyección de liberación prolongada en la que los compuestos activos se liberan lentamente a la sangre a partir del depósito y se transportan desde allí a los órganos diana), intraperitoneal, intradérmica, subcutánea e intratecal, así como uso de técnicas de infusión. La administración dérmica puede incluir aplicación tópica o administración transdérmica. Uno o más compuestos pueden estar presentes en asociación con uno o más auxiliares farmacéuticamente aceptables no tóxicos tales como excipientes, adyuvantes (por ejemplo tampones), vehículos, diluyentes sólidos inertes, agentes de suspensión, conservantes, cargas, estabilizadores, antioxidantes, aditivos alimentarios, potenciadores de biodisponibilidad, materiales de recubrimiento, agentes de granulación y disgregantes, agentes de unión, etc., y, si se desea, otros principios activos.

La composición farmacéutica puede formularse por ejemplo como formulaciones de liberación inmediata, liberación prolongada, liberación pulsátil, liberación en dos o más etapas, de depósito o de otro tipo de liberación.

Pueden usarse adyuvantes farmacéuticamente aceptables habitualmente conocidos y usados así como diluyentes, saporíferos, agentes edulcorantes, agentes colorantes adecuados adicionales, etc., dependiendo del modo pretendido de administración así como características particulares del compuesto activo para usar, tales como solubilidad, biodisponibilidad etc. Los adyuvantes adecuados e ingredientes adicionales pueden ser tales como se recomiendan para farmacia, cosmética y campos relacionados y que preferiblemente se enumeran en la Farmacopea Europea, aprobados por la FDA o citados en la lista "GRAS" (Lista de la FDA de aditivos alimentarios que están "reconocidos generalmente como seguros" (GRAS)).

Un modo de aplicación de los compuestos de fórmula general (I) o de composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos es la aplicación oral, por ejemplo, por comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, gránulos, microgránulos, soluciones acuosas, lipídicas, oleosas u otras, emulsiones tales como emulsiones de aceite en agua, liposomas, suspensiones acuosas u oleosas, jarabes, elixires, emulsiones sólidas, dispersiones sólidas o polvos dispersables. Para la preparación de composiciones farmacéuticas para administración oral, los compuestos adecuados para los fines de la presente invención como se han definido anteriormente pueden mezclarse con adyuvantes habitualmente conocidos y usados y excipientes tales como por ejemplo, goma arábiga, talco, almidón, azúcares (tales como, por ejemplo, manitosa, metilcelulosa, lactosa), gelatina, agentes tensioactivos, estearato de magnesio, disolventes acuosos o no acuosos, derivados de parafina, agentes reticulantes, dispersantes, emulsionantes, lubricantes, agentes conservantes, agentes saporíferos (por ejemplo, aceites esenciales), potenciadores de la solubilidad (por ejemplo, benzil benzoato o alcohol bencílico) o potenciadores de la biodisponibilidad (por ejemplo, Gelucire™). En la composición farmacéutica, los principios activos también pueden dispersarse en una composición de micropartículas, por ejemplo una nanopartícula.

Para administración parenteral, los agentes activos pueden disolverse o suspenderse en un diluyente fisiológicamente aceptable, tal como, por ejemplo, agua, tampones, aceites con o sin solubilizantes, agentes tensioactivos, dispersantes o emulsionantes. Como aceites, por ejemplo y sin limitación, pueden usarse aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de soja, aceite de ricino y aceite de sésamo. Hablando de forma más general, para administración parenteral el agente activo puede estar en forma de una solución o suspensión acuosa, lipídica, oleosa o de otro tipo o incluso administrarse en forma liposomas o nanosuspensiones.

La aplicación transdérmica puede conseguirse mediante parches adecuados, como se conoce generalmente en la técnica, específicamente diseñados para el suministro transdérmico de agentes activos, opcionalmente en presencia de potenciadores específicos de la permeabilidad. Además, también pueden usarse emulsiones, pomadas, pastas, cremas o geles para suministro transdérmico.

Otro modo adecuado de administración es mediante dispositivos intravaginales (por ejemplo anillos vaginales) o sistemas intrauterinos (IUS) que contengan depósitos para liberación controlada de agentes activos durante periodos prolongados de tiempo. Para administración rectal o vaginal del fármaco los compuestos también pueden

Otro modo adecuado de administración es mediante dispositivos intravaginales (por ejemplo anillos vaginales) o sistemas intrauterinos (IUS) que contengan depósitos para liberación controlada de agentes activos durante periodos prolongados de tiempo. Para administración rectal o vaginal del fármaco los compuestos también pueden administrarse en forma de supositorios. Estas composiciones pueden prepararse mezclando el fármaco con un

excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas ordinarias pero líquido a temperatura rectal o vaginal y por lo tanto se fundirá en el recto o la vagina para liberar el fármaco.

5 Otro modo de aplicación es mediante implantación de un implante de depósito que comprende un material de vehículo inerte, tal como polímeros biológicamente degradables o siliconas sintéticas tales como por ejemplo goma de silicona. Tales implantes se diseñan para liberar el agente activo de una manera controlada durante un periodo prolongado de tiempo (por ejemplo de 3 a 5 años).

10 Se apreciará por los expertos en la materia que el método particular de administración dependerá de una diversidad de factores, todos los cuales se consideran de forma rutinaria cuando se administran compuestos terapéuticos. También se entenderá, sin embargo, que la dosificación y las variables de los agentes de la presente invención para cualquier paciente dado dependerán de una diversidad de factores, incluyendo, pero sin limitación la actividad del compuesto específico empleado, la composición particular formulada, el modo de administración, el momento de administración, la vía de administración y el sitio particular, hospedador y enfermedad que se traten y además la edad del paciente, el peso corporal del paciente, la salud general del paciente, el género del paciente, la dieta del paciente, la tasa de excreción, combinaciones farmacológicas y la gravedad de la afección que se somete a terapia.

15 Se apreciará adicionalmente por un experto en la materia que el ciclo óptimo de tratamiento, es decir, el modo de tratamiento y el número diario de dosis de un compuesto de Fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo dado para un número definido de días, puede establecerse por los expertos en la materia usando ensayos de tratamiento convencionales. Las dosificaciones óptimas para un conjunto dado de condiciones pueden establecerse por los expertos en la materia usando ensayos de determinación de dosificación convencionales a la vista de los datos experimentales para un compuesto dado. Para administración oral, una dosis diaria ejemplar empleada generalmente será de aproximadamente 0,01 µg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal total, por lo que pueden repetirse ciclos de tratamiento a intervalos de tiempo apropiados. La dosificación diaria para administración parenteral generalmente será de aproximadamente 0,01 µg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal total. Un régimen de dosificación rectal diario generalmente será de aproximadamente 0,01 µg/kg a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal total. Un régimen de dosificación vaginal diario generalmente será de aproximadamente 0,01 µg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópico diario será generalmente de aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 100 mg administrado entre una y cuatro veces al día. La concentración transdérmica generalmente será la requerida para mantener una dosis diaria de 0,01 µg/kg a 100 mg/kg de peso corporal total.

20

25

30

Abreviaturas y acrónimos

35 Como se emplea en este documento, los siguientes términos tienen los significados indicados.

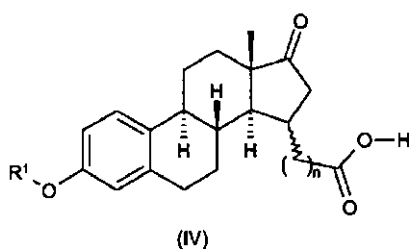
ACN	acetonitrilo	Base de Hünig	N-Etil-diisopropilamina = N(iPr) ₂ Et = EDIPA):
Ac.	acuoso	<i>m</i> -CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperoxibenzoico
Bn	bencilo	MeOH	metanol
BOC	terc-butoxicarbonilo	min	minuto(s)
conc.	concentrado	MOM	metoxi metilo
d	día(s)	NAD(P)[H]	nicotinamida-adenina-dinucleótido (fosfato) [NAD(P) reducido]
DAST	trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre 40	NMM	N-metil morfolina
DCM	diclorometano = CH ₂ Cl ₂	NMO	N-óxido de N-metil morfolina
DHP	3,4-dihidro-[2H]-pirano	RMN	resonancia magnética nuclear
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo	PG	grupo protector
DIBAH	hidruro de diisobutil aluminio	pTosOH	ácido para-tolueno sulfónico
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina	Tr	Tiempo de retención
DME	dimetil etilenglicol = 1,2-dimetoxietano	TA	temperatura ambiente
DMF	N,N-dimetilformamida	sat.	saturado
DMSO	dimetilsulfóxido	STS	esteroide sulfatasa
E1	estrone	T3P	anhídrido del ácido propilfosfónico
E2	estradiol	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio-Lösung
EDCI	1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida	TBDMs	terc-butil dimetil siloxi
EDCI-HCl	clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida	TBME	terc-butil metil éter
ER	receptor de estrógeno	TEA	triethylamina
EtOAc	acetato de etilo	TEOF	ortoformiato de trietilo (CH(OEt) ₃)
h	hora (s)	THF	tetrahidrofurano
HMPA	hexametilfosforamida	THP	tetrahidropirano
HOBT	1-Hidroxibenzotriazol hidrato	TLC	cromatografía de capa fina
HPLG	cromatografía líquida de alto rendimiento	TMSCI	cloruro de trimetilsililo/Me ₃ SiCl

HSD hidroxisteroide deshidrogenasa TPAP perrutenato de tetrapropilamonio

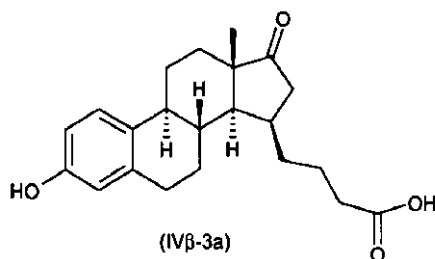
Numeración de las fórmulas de compuestos e intermedios

- 5 Las fórmulas de estructura general se denominan típicamente con un número en formato romano, seguido de α o β que indica la estereoquímica en el átomo C15 del núcleo de la estrona si es necesario. Si se especifica el número de grupos metileno unidos en la posición C15 (es decir, el valor de "n"), el número romano se sigue de un guión y un número que indica la cantidad de grupos metileno. Finalmente, se adjunta una letra a, b o c después del número "n", que indica la naturaleza del sustituyente R1 en el átomo de O en la posición C3 del núcleo de la estrona (a = hidrógeno, b = metilo y c = bencilo). El prefijo C delante del número indica que el compuesto puede estar sustituido en C2 con un residuo R¹⁴. El prefijo D delante del número, que el compuesto puede estar sustituido en C2 con un residuo R¹⁴ y puede estar adicionalmente modificado en la posición C16-C17.
- 10

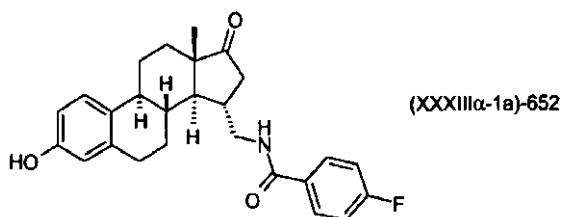
Por ejemplo, el compuesto IV es el general componente básico de ácido:



- 15 Por lo tanto, un compuesto IV β -3a representará un derivado de IV con estereoquímica β en C15, tres grupos metileno y un grupo hidroxilo en la posición C3, es decir:



- Si están presentes estructuras particulares de ejemplos sintetizados que están dentro de una fórmula general, entonces la denominación de fórmula general se sigue del número particular de este ejemplo, es decir Ejemplo N° 652 de fórmula (XXXIII α -1a)-652
- 20



Este ejemplo 652 es un compuesto particular de fórmula general XXXIII α -1a, donde R2 es un residuo de 4-fluorofenilo.

Métodos Preparativos Generales

- Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante el uso de reacciones y métodos químicos conocidos. Sin embargo, los siguientes métodos preparativos generales están presentes para ayudar al lector en la sintetización de los inhibidores 17 β -HSD1 y/o STS, con detalles específicos que se proporcionan a continuación en la sección experimental para ilustrar ejemplos de trabajo.
- 30

Todos los grupos variables de estos métodos son como se describen en la descripción genérica si no se definen específicamente a continuación.

- 35 Se reconoce que los compuestos de la invención con cada grupo funcional opcional reivindicado pueden no estar preparados por cada uno de los métodos enumerados a continuación. Dentro del alcance de cada método, pueden

aparecer sustituyentes opcionales en reactivos o intermedios que pueden actuar como grupos protectores o bien no participantes. Utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, estos grupos se introducen y/o se eliminan durante el transcurso de los esquemas sintéticos que proporcionan los compuestos de la presente invención.

5

Diagramas de flujo

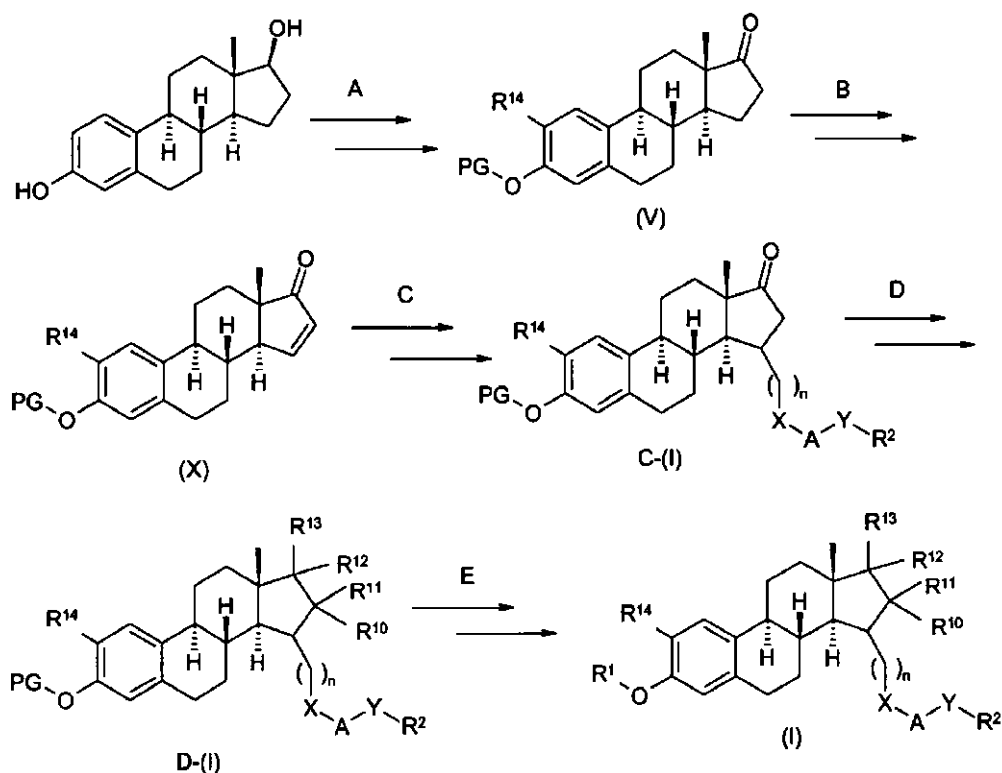
La síntesis de los derivados de estrona 3,15-sustituídos que tienen una cadena lateral del tipo amida, éster, carbonilo, hidrazona, alcohol, éter, urea, carbamato, "retro"-amida, sulfonil urea, sulfamida, sulfamato, "retro"-sulfonamida, "retro"-carbamato, "retro"-éster o sulfonilcarbamato en la posición C15 se describe ampliamente en la solicitud internacional WO 2005/047303, que se incorpora por la presente por referencia en su totalidad.

Las modificaciones adicionales del núcleo esteroideo en las posiciones C2, C3, C16 y/o C17, que se describen en la presente invención, pueden introducirse en el siguiente orden de modificaciones generales (Esquema de Síntesis General). La introducción del sustituyente R^{14} en la posición C2, si está presente en el compuesto final, tiene que tener lugar primero, partiendo del 17 β -estradiol usando métodos bien conocidos en la técnica (Etapas A). Al mismo tiempo, la función C17-OH se oxida para dar la función ceto correspondiente. Dependiendo de la naturaleza deseada de R^1 , un grupo adecuado que además funciona como grupo protector puede introducirse en este momento. Después, el derivado de estrona de fórmula (V) se convierte en el intermedio central, la estrona 15,16-insaturada de fórmula X (Etapas B), que se deriva adicionalmente en la posición C15 mediante la introducción de la cadena lateral básica ("denominada componentes básicos"). Estos componentes básicos se hacen reaccionar con los compuestos apropiados que llevan los sustituyentes R^2/R^4 para conducir al compuesto C15-sustituído deseado (Etapas C). El educto obtenido puede modificarse adicionalmente en la posición C16 y C17 introduciendo los sustituyentes R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} apropiados o introduciendo una estructura de anillos heterocíclica (Etapas D). Finalmente, si es necesario, el grupo protector en la posición C1 puede separarse para suministrar el derivado C3-OH o puede estar sustituido adicionalmente con una cadena lateral R^1 alternativa, o puede derivarse para dar los compuestos sulfamato, fosfonato, carbamato, tiofosfonato, sulfonato, sulfato o fosfato correspondientes (Etapas E).

20

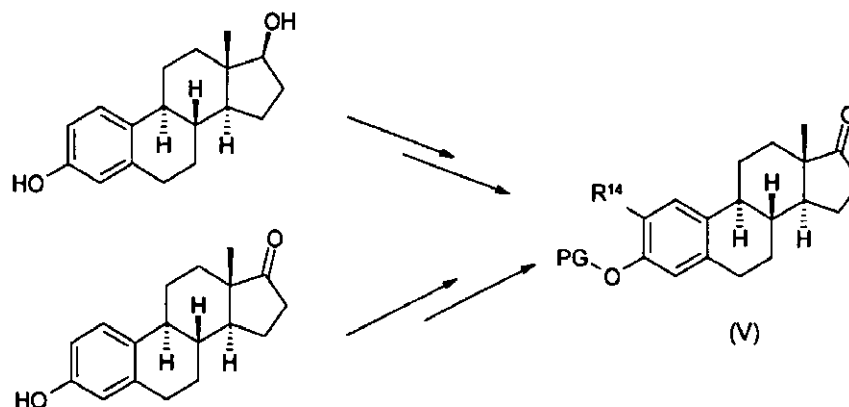
25

Esquema de síntesis general:



30

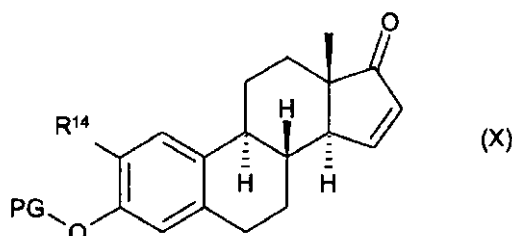
Etapas A - Introducción de una cadena lateral R^{14} en la posición C2 de 17 β -Estradiol o Estrona



La introducción de diversas cadenas laterales en el núcleo de la estrona se conoce a partir de la bibliografía, por ejemplo, Rao et al. (2002) describe la síntesis de 2-metoxiestradiol, y la síntesis de 2-etoxi-estradiol se describe por Verdier-Pinard et al. (2000). La 2-etil-estrona puede prepararse a partir de estrona mediante la acetilación Friedel-Crafts de estrona-3-O-metil éter e hidrogenación catalítica seguido de desmetilación, que producen el producto deseado. Como alternativa, la introducción de sustituyentes en la posición 2 puede obtenerse usando una transposición de Fries partiendo de estradiol y el reactivo $(\text{RCO})_2\text{O}$ con $\text{R} =$ alquilo inferior, como se describe por Rao et al. (2002): Después de la acilación, los compuestos deben convertirse en los derivados R-CO -sustituídos en la posición C2. La reducción de la función acilo puede conseguirse por reducción con Pd/C y H_2 [Gonzalez et al. (1982)]. Como alternativa, el grupo acetoxi en la posición C2 puede oxidarse con $\text{Ph}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$ de acuerdo con [Yoshikawa et al. (2002)]. El grupo hidroxilo recién introducido puede alquilarse adicionalmente seguido de reducción de la cetona, dando como resultado un derivado de estradiol alcoxi-alquilo-sustituído. Una estrategia alternativa para introducir un grupo alcoxi-alquilo se ilustra para el grupo metoxi-etilo: Después de la protección con MOM del 17β -estradiol, el estradiol MOM-protegido se yoda [Mohanakrishnan & Cushman (1999)]. Después, el grupo MOM se reemplaza por un grupo TBDMS. El acoplamiento de Negishi con bromuro de alilo proporciona el derivado de estrona 2-alil-sustituído, que puede oxidarse y metilarse (incluyendo algunas manipulaciones del grupo protector). Adicionalmente, se han mostrado previamente formas sintéticas de derivados de estrona o estradiol 2-alquil-sustituídos [véase, por ejemplo Mohanakrishnan & Cushman (1999); Day et al. (2003); Cushman et al (1995), y Lunn & Farkas (1968)]. La síntesis de derivados de estrona adicionales con diversos sustituyentes en la posición 2 se describe por Cushman et al (2002).

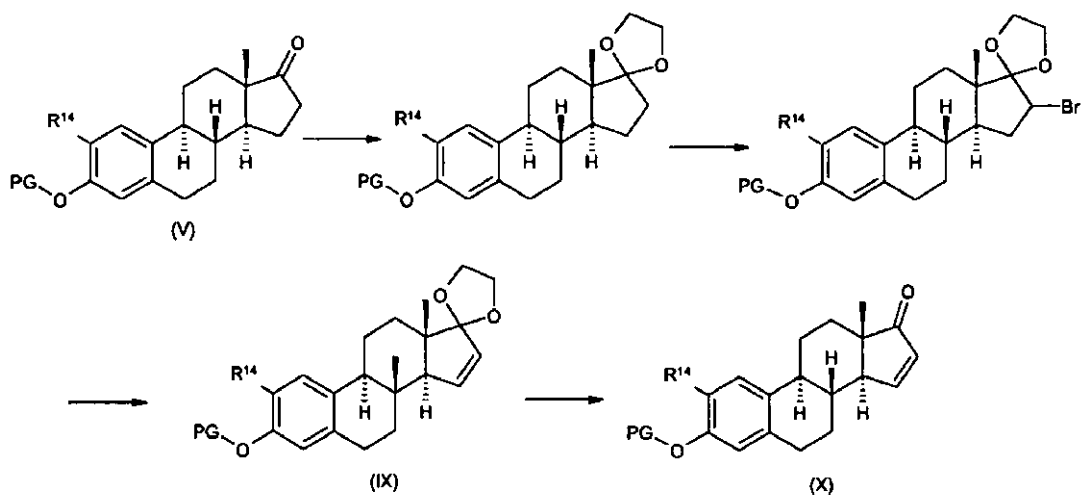
Durante la introducción de la cadena lateral C2, la función 3-hidroxi del núcleo esteroideo está típicamente protegida con un grupo metilo o bencilo (ilustrado por PG). Por ejemplo, el derivado de metilo puede prepararse usando MeI y acetona, mientras que el derivado de bencilo correspondiente puede prepararse usando bromuro de bencilo, DIPEA y acetona. Por consiguiente, los intermedios de enona con otros sustituyentes en $\text{R}^1 (= \text{PG})$, en particular alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido, pueden prepararse usando el bromuro de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$ opcionalmente sustituido apropiado o yoduro de alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$.

Etapa B - Síntesis de la Estrona 15,16-insaturada de fórmula X (Intermedio I)



El cetal de la fórmula (IX) puede prepararse de acuerdo con Nambara a partir de la estrona 2-sustituída correspondiente de fórmula V [Nambara et al. (1976)] como se representa en el siguiente esquema 1. Si aún no está protegido, la introducción de grupos PG en la posición C3 puede conseguirse de acuerdo con un procedimiento descrito por Labaree (2003).

Esquema 1



La función ceto C17 del derivado de estrona C2-sustituido y protegido de fórmula (V) está protegido como acetal seguido de bromación. La eliminación del bromuro produjo la estrona 15,16-insaturada deseada. Finalmente, el derivado cetal se hidroliza para dar el derivado de enona X apropiado.

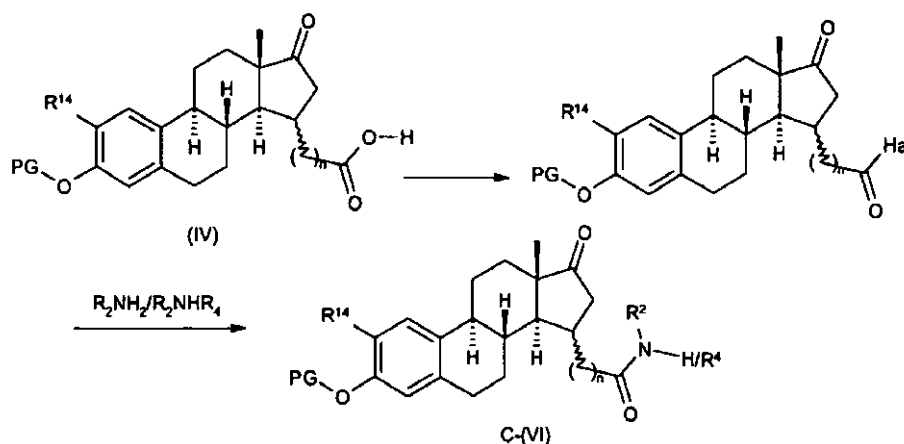
Como alternativa, el intermedio de enona de fórmula X puede prepararse a partir del derivado de estrona correspondiente de acuerdo con un procedimiento descrito por Poirier et al. (1991).

10 **Etapa C - Introducción de la cadena lateral en la posición C15**

La modificación de la "Etapa C" -la introducción de la cadena lateral en la posición C15 - se realiza en dos etapas principales: En una primera etapa la estrona 15,16-insaturada de fórmula X se convierte en un denominado componente básico que lleva una cadena lateral alquilo en la posición C15 con una función terminal amino, carboxi o alcohol. La síntesis de algunos componentes básicos ejemplares se representa en la Sección Experimental "Intermedios", y se describió completamente en la solicitud de patente internacional WO 2005/047303.

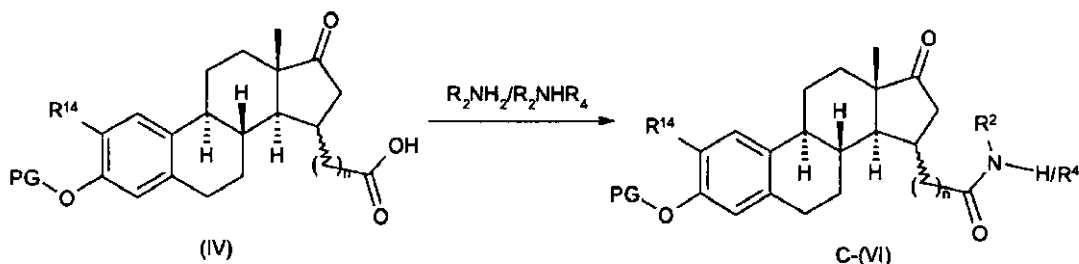
La segunda etapa de la modificación de la "Etapa C" - la conversión de los componentes básicos en los derivados deseados que llevan la cadena lateral completa en la posición C15 - se ilustra a continuación usando uno de los siguientes esquemas sintéticos como se muestra en los Diagramas de Flujo I a XV.

Ciertos compuestos de fórmula I, en la que X representa un enlace, A representa CO, Y representa NH o NR⁴ y n representa un número entero de 0 a 5, pueden prepararse mediante una reacción como se muestra en el **Diagrama de Flujo la**.

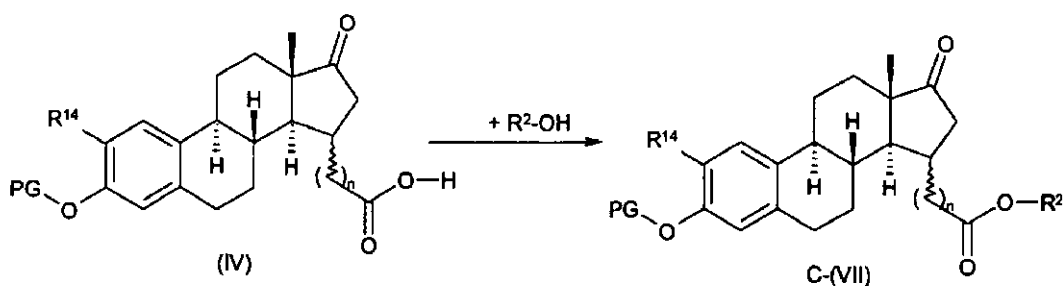


El ácido libre (IV) puede convertirse en el haluro de ácido reactivo, en particular el cloruro de ácido, por reacción con SOCl₂, COCl₂, PCl₅ o PBr₃ o similares. Los derivados de amida C-(VI) pueden prepararse mediante una reacción de adición-eliminación catalizada con base, donde el residuo de halógeno está sustituido con la amina apropiada R²NH₂ o R²NHR⁴ en presencia de una base, por ejemplo DIPEA. Como alternativa, especialmente adecuados para derivados con n>2, los derivados de amida pueden prepararse directamente a partir de los ácidos libres por sustitución nucleófila con la amina apropiada. Como alternativa, los derivados de amida pueden prepararse directamente a partir de los ácidos libres mediante sustitución nucleófila con la amina apropiada como se muestra en

el Diagrama de Flujo Ib:

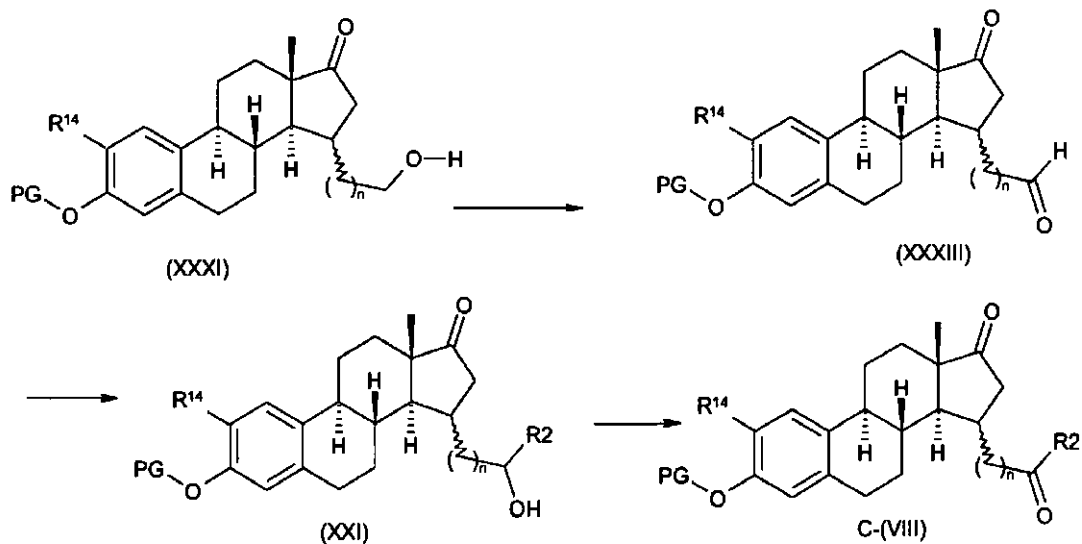


- 5 Ciertos compuestos de fórmula I, en la que X representa un enlace, A representa CO, Y representa O, y n representa un número entero de 0 a 5, pueden prepararse mediante una reacción como se muestra en el **Diagrama de Flujo II:**



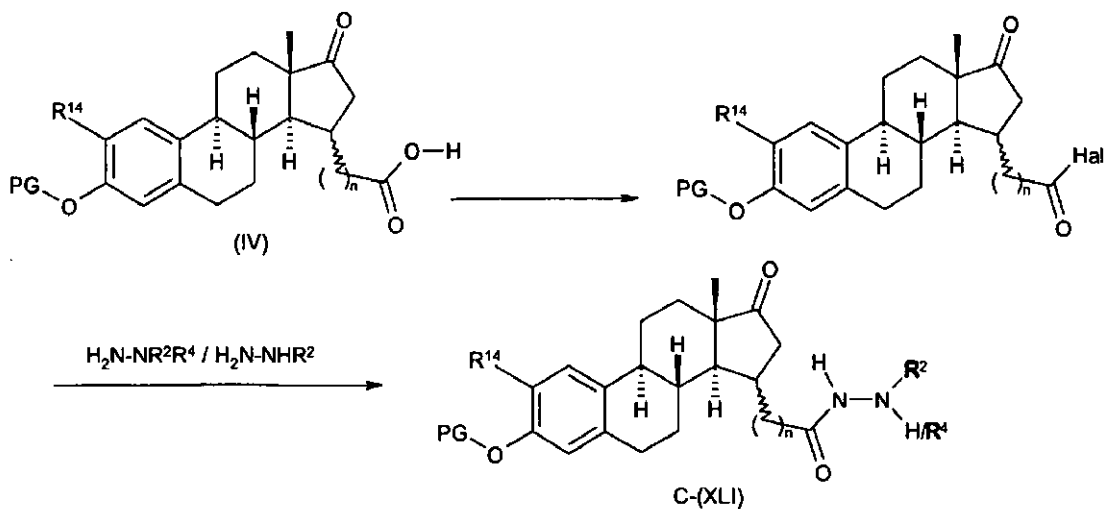
Los derivados de éster C-(VII) pueden prepararse a partir del ácido libre (IV) mediante esterificación con el alcohol apropiado R^2-OH .

- 10 Ciertos compuestos de fórmula I, en la que X representa un enlace, A representa CO, Y representa un enlace, y n representa un número entero de 0 a 5, pueden prepararse mediante una reacción como se muestra en el **Diagrama de Flujo III:**

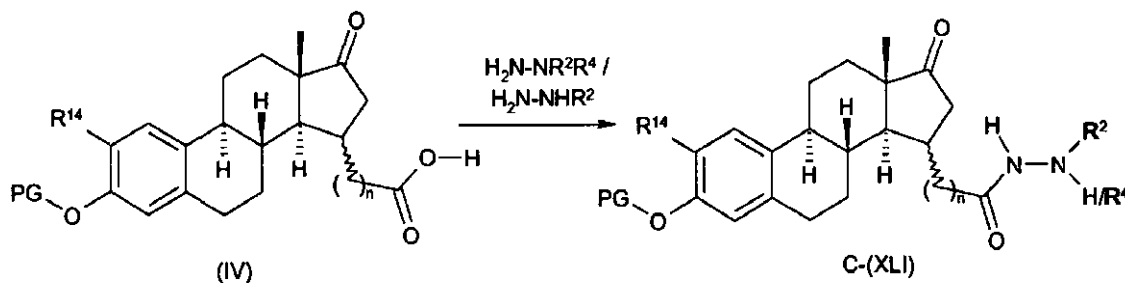


- 15 El alcohol (XXXI) puede convertirse en el aldehído correspondiente (XXXIII) a través de oxidación de Dess-Martin. Posteriormente, el aldehído puede convertirse por una reacción de adición-eliminación nucleófila con un reactivo de Grignard u otro organometálico, sustituido con el residuo R^2 apropiado en el alcohol secundario correspondiente (XXI), que a partir de entonces puede oxidarse de nuevo para dar la cetona deseada C-(VIII).

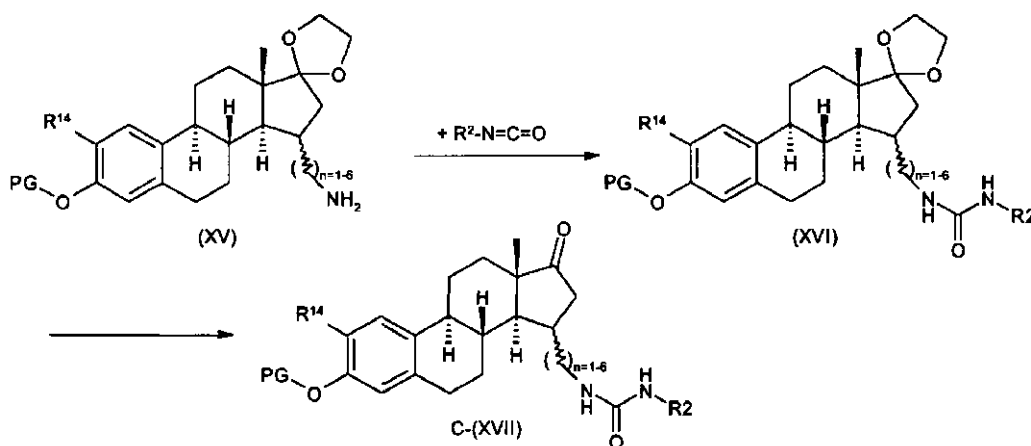
- 20 Ciertos compuestos de fórmula I, en la que X representa un enlace, A representa CO, Y representa $NH-NR^4$ o $NH-NH$, y n representa un número entero de 0 a 5, pueden prepararse mediante una reacción como se muestra en el **Diagrama de Flujo IVa.**



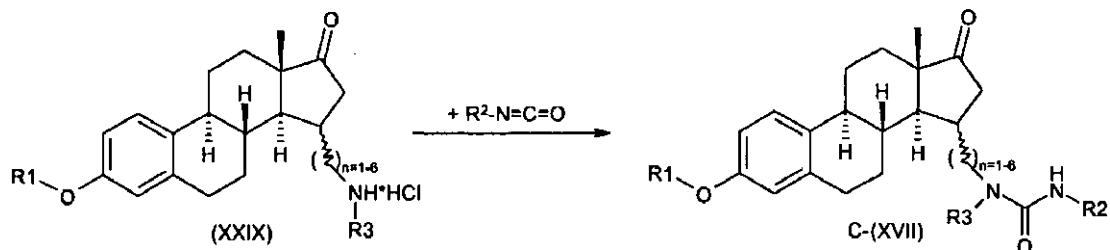
- 5 El ácido libre (IV) puede convertirse en el haluro de acilo reactivo, en particular el cloruro de ácido, por reacción con SOCl_2 , COCl_2 , PCl_5 o PBr_3 o similares. Los derivados de hidrazida C-(XLI) pueden prepararse mediante una reacción de adición-eliminación catalizada con una base, donde el residuo de halógeno está sustituido con la hidrazina apropiada $\text{H}_2\text{N-NHR}^2$ o $\text{H}_2\text{N-NR}^2\text{R}^4$ en presencia de una base, por ejemplo DIPEA. Como alternativa, especialmente adecuados para derivados con $n > 2$, los derivados de hidrazida pueden prepararse directamente a partir de los ácidos libres mediante sustitución nucleófila con la hidrazina apropiada usando, por ejemplo, carbodiimida unida a polímero, HOBT y DCM, como se muestra en el **Diagrama de Flujo Ib**:



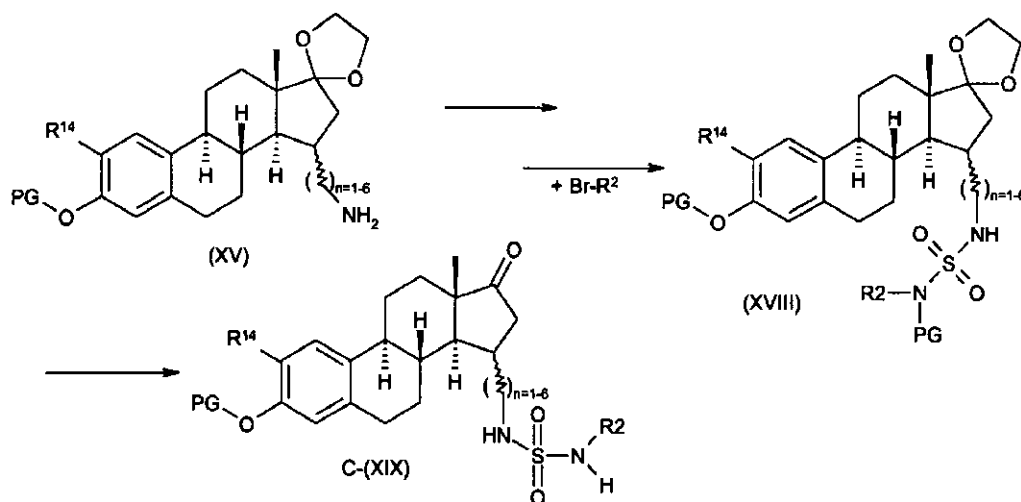
- 10 Ciertos compuestos de fórmula I, en la que X representa a NH, A representa CO, Y representa NH, y n representa un número entero de 1 a 6, pueden prepararse mediante una reacción como se muestra en el **Diagrama de Flujo Va**:



- 15 Los derivados de urea de fórmula general C-(XVII) pueden prepararse mediante la reacción del componente básico de amina (XV) con un isocianato apropiadamente sustituido ($\text{R}^2\text{-N=C=O}$). Después de la adición, la función cetel se convierte en la función ceto. Como alternativa, la amina puede hacerse reaccionar en primer lugar carbodiimidazol o trifosgeno para formar un compuesto carbamilo reactivo, que después puede reaccionar adicionalmente con una amina adecuada $\text{R}^2\text{R}^4\text{-NH}$. Una variante de síntesis adicional puede usar la amina desprotegida (XXIX) como material de partida para la reacción con un isocianato apropiadamente sustituido ($\text{R}^2\text{-N=C=O}$) como se muestra en el **Diagrama de Flujo Vb**
- 20

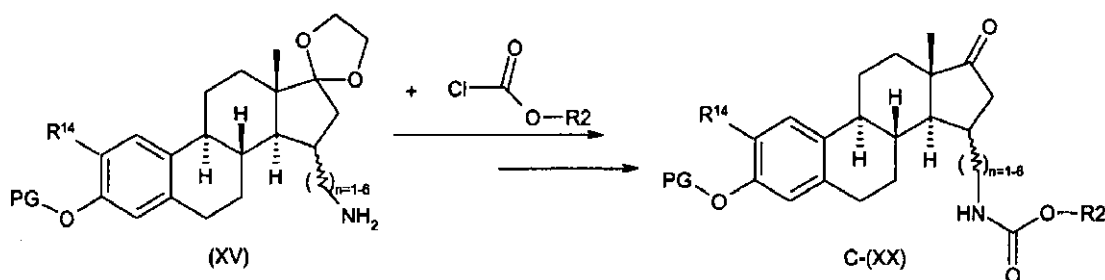


Ciertos compuestos de fórmula I, en la que X representa a -NH-, A representa SO₂, Y representa NH, y n representa un número entero de 1 a 6, pueden prepararse mediante una reacción como se muestra en el **Diagrama de Flujo VI**



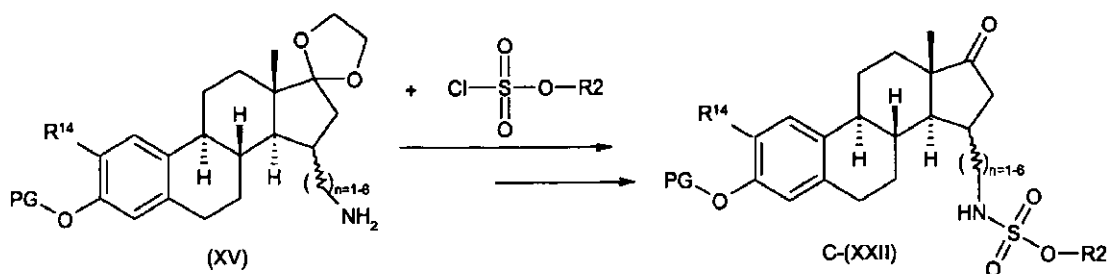
- 5 En una primera etapa, el componente básico de amina (XV) puede convertirse en un compuesto protegido, por ejemplo Boc-protegido, mediante una reacción con el isocianato de clorosulfonilo apropiadamente protegido. En una segunda etapa, el compuesto de sulfamida protegido se deja reaccionar con el reactivo de bromo apropiado (R²-Br) para proporcionar el derivado de sulfamida aún protegido, sustituido de la fórmula (XVIII). Después de la desprotección, se obtiene el derivado de sulfamida N-sustituido deseado de fórmula C-(XIX).

10 Ciertos compuestos de fórmula I, en la que X representa a NH, A representa CO, Y representa O, y n representa un número entero de 1 a 6, pueden prepararse mediante una reacción como se muestra en el **Diagrama de Flujo VII**:



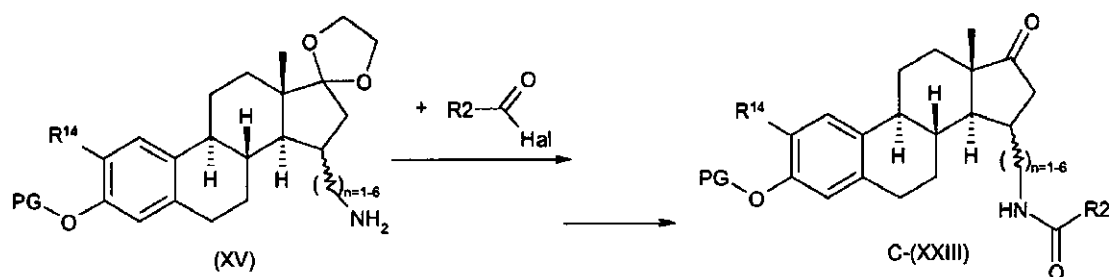
- 15 Los derivados de carbamato de fórmula general C-(XX) pueden prepararse mediante la reacción del componente básico de amina (XV) con un éster del ácido clorofórmico (R²-O-CO-Cl). Después de la reacción de adición-eliminación, en una segunda etapa la función cetal se convierte en la función ceto.

Ciertos compuestos de fórmula I, en la que X representa a NH, A representa SO₂, Y representa O, y n representa un número entero de 1 a 6, pueden prepararse mediante una reacción como se muestra en el **Diagrama de Flujo VIII**:

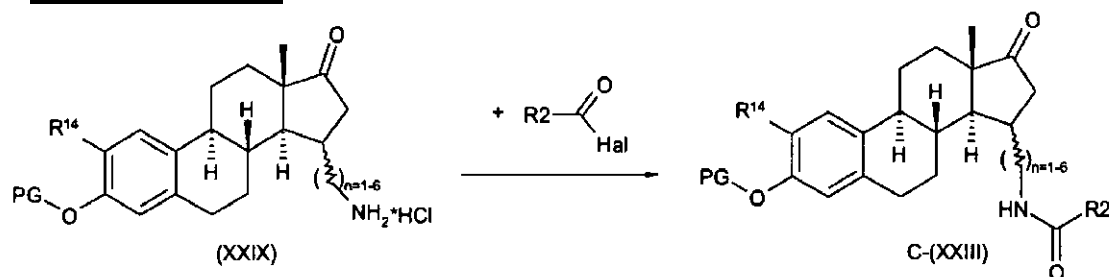


Los derivados de sulfamato de fórmula general C-(XXII) pueden prepararse mediante la reacción del componente básico de amina (XV) con un éster del ácido clorosulfónico apropiado (R²-O-SO₂-Cl). Después de la reacción de adición-eliminación, en una segunda etapa la función cetel se convierte en la función ceto.

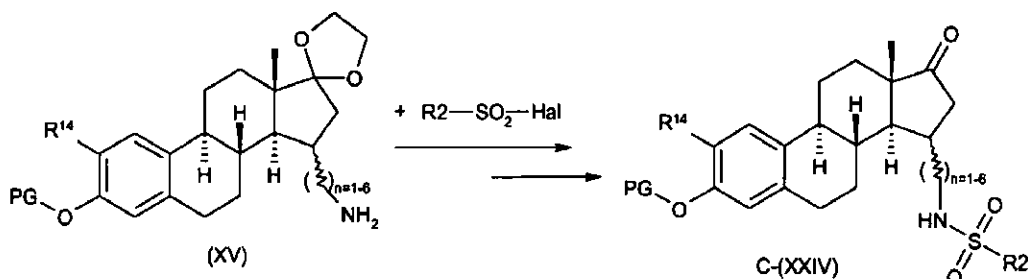
Ciertos compuestos de fórmula I, en la que X representa a NH, A representa CO, Y representa un enlace, y n representa un número entero de 1 a 6, pueden prepararse mediante una reacción como se muestra en el **Diagrama de Flujo IXa:**



Los derivados "retro"-amida de fórmula general C-(XXIII) pueden prepararse mediante la reacción del componente básico de amina (XV) con un haluro de ácido apropiado, por ejemplo un cloruro de ácido (R²-CO-Cl). Después de la reacción de adición-eliminación, en una segunda etapa la función cetel se convierte en la función ceto. Como alternativa, la reacción con un haluro de ácido apropiado, por ejemplo un cloruro de ácido (R²-CO-Cl), puede realizarse usando la sal amino-clorhidrato de la estrona (XXIX) como material de partida como se muestra en el siguiente **Diagrama de Flujo IXb:**

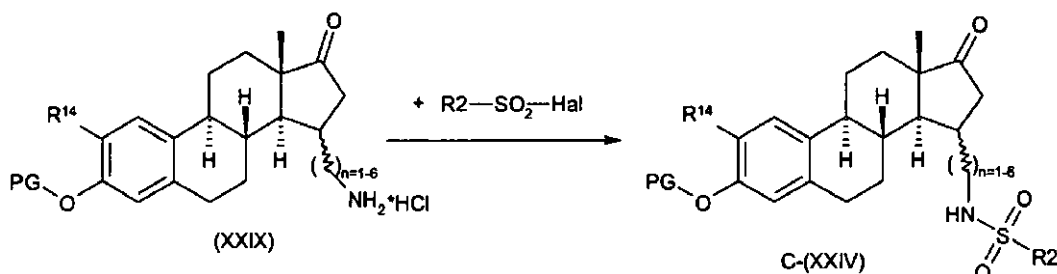


Ciertos compuestos de fórmula I, en la que X representa a NH, A representa SO₂, Y representa un enlace, y n representa un número entero de 1 a 6, pueden prepararse mediante una reacción como se muestra en el **Diagrama de Flujo Xa:**

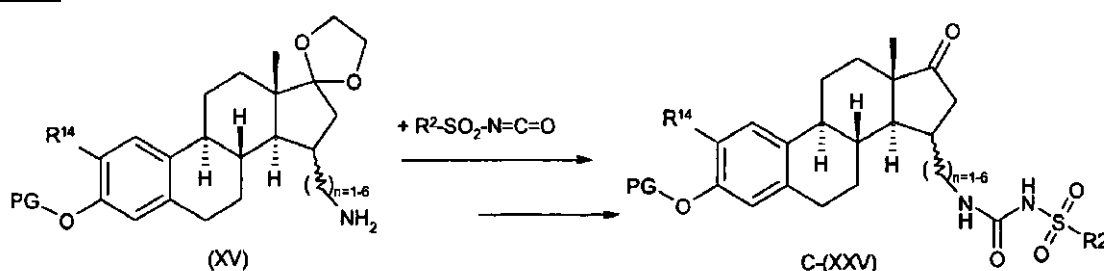


Los derivados de sulfonamida de fórmula general C-(XXIV) pueden prepararse mediante la reacción del componente básico de amina (XV) con un haluro de ácido sulfónico apropiado, por ejemplo un cloruro de ácido sulfónico (R₂-SO₂-Cl). Después de la reacción de adición-eliminación, en una segunda etapa la función cetel se convierte en la

función ceto. Como alternativa, la reacción con un haluro de ácido sulfónico apropiado, por ejemplo cloruro de ácido sulfónico (R^2-SO_2-Cl), puede realizarse usando la sal amina-clorhidrato de la estrona (XXIX) como material de partida como se muestra en el siguiente **Diagrama de Flujo Xb**:

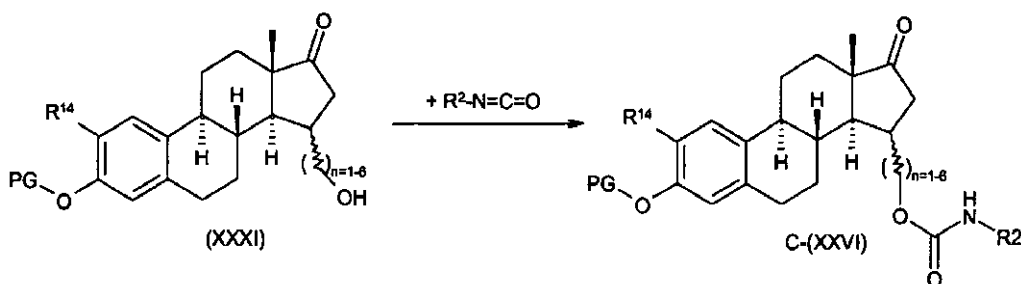


- 5 Ciertos compuestos de fórmula I, en la que X representa a NH, A representa CO, Y representa NH-SO₂, y n representa un número entero de 1 a 6, pueden prepararse mediante una reacción como se muestra en el **Diagrama de Flujo XI**:



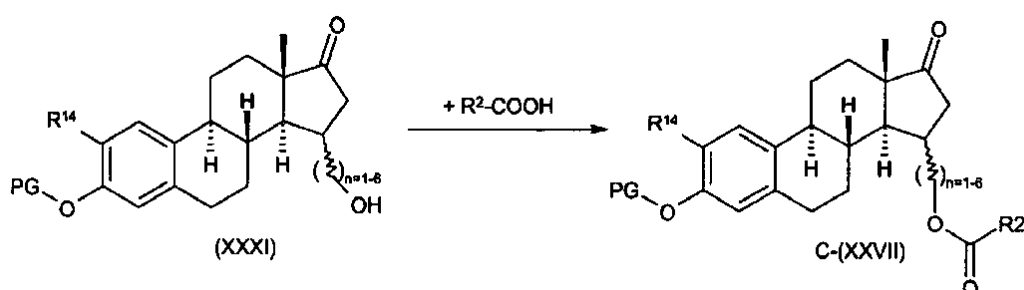
- 10 Los derivados de sulfonil urea de fórmula general C-XXV pueden prepararse mediante la reacción del componente básico de amina (XV) con un isocianato de sulfonilo apropiadamente sustituido ($R^2-SO_2-N=C=O$). Después de la adición, la función cetal se convierte en la función ceto.

- 15 Ciertos compuestos de fórmula I, en la que X representa un O, A representa CO, Y representa NR⁴, y n representa un número entero de 1 a 6, pueden prepararse mediante una reacción como se muestra en el **Diagrama de Flujo XII**:



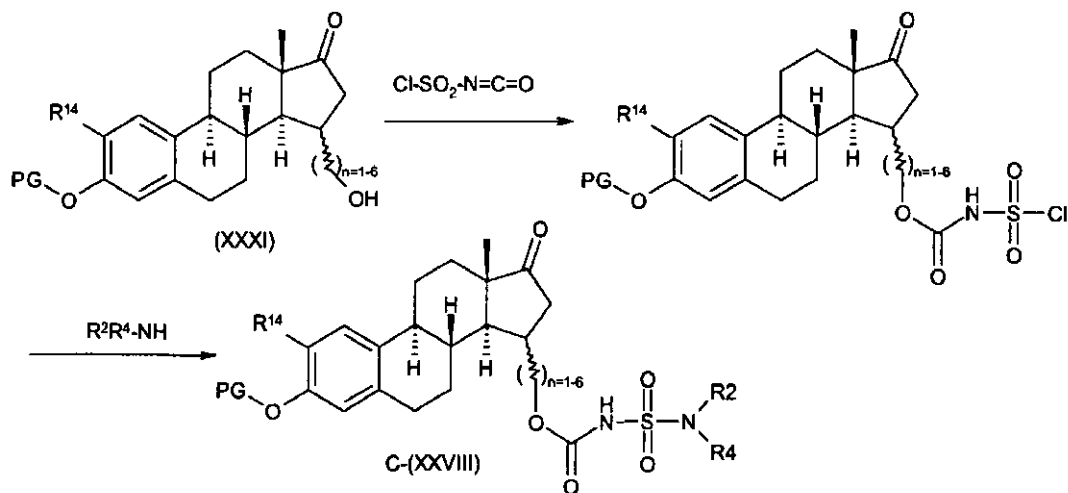
Los derivados de "retro"-carbamato de fórmula general C-XXVI pueden prepararse mediante la reacción del componente básico de alcohol de estrona (XXXI) con un isocianato apropiadamente sustituido ($R^2-N=C=O$) y la posterior purificación.

- 20 Ciertos compuestos de fórmula I, en la que X representa a O, A representa CO, Y representa un enlace, y n representa un número entero de 1 a 6, pueden prepararse mediante una reacción como se muestra en el **Diagrama de Flujo XIII**:



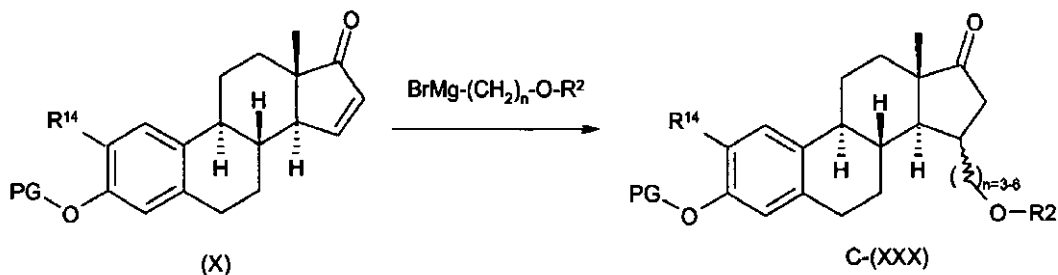
Los derivados "retro"-éster de fórmula general C-(XXVII) pueden prepararse mediante la esterificación del componente básico de alcohol de estrona (XXXI) con el ácido carboxílico apropiado R²-COOH y la posterior purificación.

- 5 Ciertos compuestos de fórmula I, en la que X representa a O, A representa CO, Y representa NH-SO₂-NR⁴, y n representa un número entero de 1 a 6, pueden prepararse mediante una reacción como se muestra en el **Diagrama de Flujo XIV**:



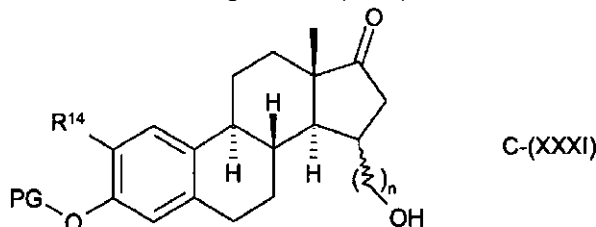
- 10 Los derivados de sulfonilcarbamato de fórmula general C-(XXVIII) pueden prepararse mediante una síntesis de dos etapas: En una primera etapa, componente básico de alcohol de estrona (XXXI) se convierte en el intermedio de clorosulfonilcarbamato por reacción con isocianato de clorosulfonilo. Posteriormente, el intermedio se deja reaccionar con la amina primaria o secundaria apropiada HNR²R⁴ en orden para dar los derivados de sulfonilcarbamato deseados.

- 15 Ciertos compuestos de fórmula I, en la que X-A-Y representa O, y R2 es diferente de H, pueden prepararse mediante una reacción como se muestra en el **Diagrama de Flujo XV**:



- 20 Los derivados de éter de fórmula general C-(XXX) pueden prepararse mediante la reacción de un reactivo de Grignard apropiado BrMg-(CH₂)_n-O-R² (para n = 3-6) con el derivado de estrona 15,16-insaturado de fórmula X. Como alternativa, los derivados de éter pueden prepararse por derivación del alcohol correspondiente de fórmula general (XXXI).

La síntesis de ciertos compuestos de fórmula I, en la que X-A-Y representa O, R2 representa H, y n representa un número entero de 1 a 6, de acuerdo con la fórmula general C-(XXXI) se describe en la sección "Intermedios".



- 25 **Etapas D - Modificación de la función C17-ceto o introducción de un sistema de anillos heterocíclico en C16-C17**

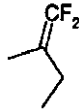
- 30 Ya que la cadena lateral C15, así como la cadena lateral C2 ya se introdujeron, es evidente para el experto en la técnica que, cuando sea necesaria, los grupos funcionales en el alcohol D(I)-OH pueden estar protegidos de manera

conocida y el grupo o los grupos protectores se eliminaron al final de la reacción.

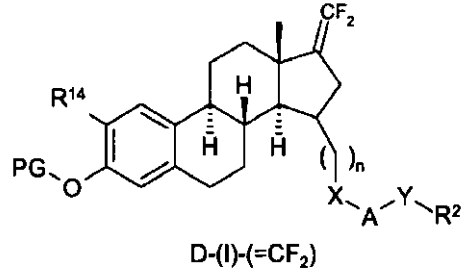
Etapa D-1, para los compuestos en los que los sustituyentes R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono, a los que están unidos forman una estructura $-CR^{13}R^{12}-CR^{11}R^{10}-$, que se selecciona entre el grupo de

5

(a)

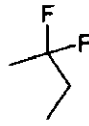


formando un compuesto de fórmula general D-(I)- $(=CF_2)$

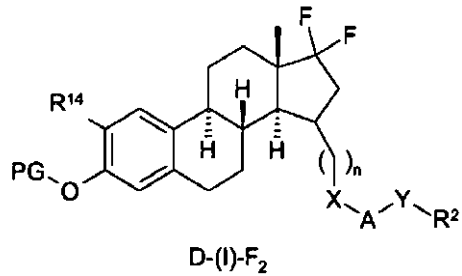


10

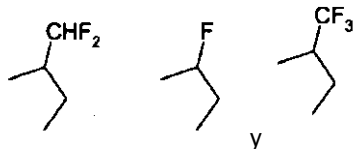
(b)



formando un compuesto de fórmula general D-(I)- F_2

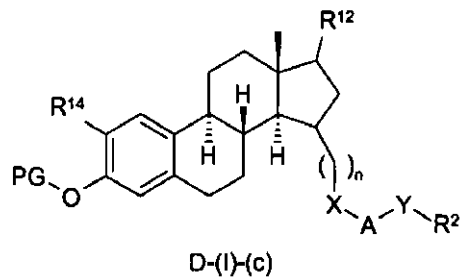


(c)



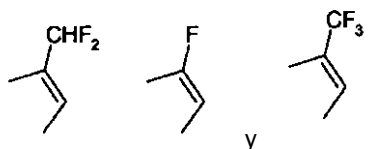
15

formando un compuesto de fórmula general D-(I)-(c)

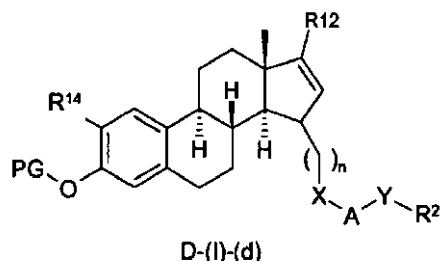


en la que R^{12} representa -F, $-CF_3$ o $-CF_2H$; y

(d)



formando un compuesto de fórmula general D-(I)-(d)

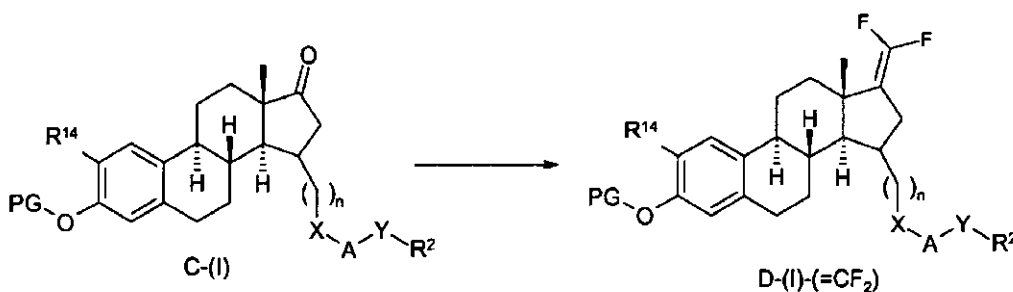


5 o

en la que R¹² representa -F, -CF₃ o -CF₂H.

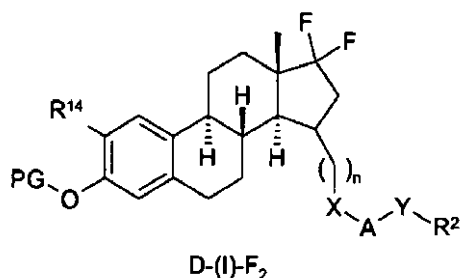
10 Para la síntesis de algunos compuestos D-(I) y con el fin de permitir la síntesis de la bibliografía, puede ser necesario que algunas de las etapas de reacción explicadas en "ETAPAS C - La introducción de la cadena lateral C15" tengan que realizarse después de haber introducido el grupo flúor respectivo. Un escenario típico puede ser que después de la introducción opcional del residuo R¹⁴ en la posición C2, se prepara el intermedio 15,16-insaturado (X). Este se deriva adicionalmente para dar el intermedio ácido, alcohol, amida o alquenilo apropiado ("componente básico" - véase la sección "Intermedios"). Después, el grupo flúor se introduce en la posición C17 del núcleo esteroideo usando un esquema de síntesis como se describe en más detalle a continuación. Después, el intermedio obtenido de este modo se usa adicionalmente para la modificación opcional de la cadena lateral C15 y la introducción de los sustituyentes R²/R⁴. Finalmente, cualquier grupo protector en la posición C3 pueden retirarse por escisión.

D-(I)-(a): Síntesis de compuestos, en los que tanto R¹⁰ como R¹¹ representan -H y R¹² y R¹³ juntos representan =CF₂

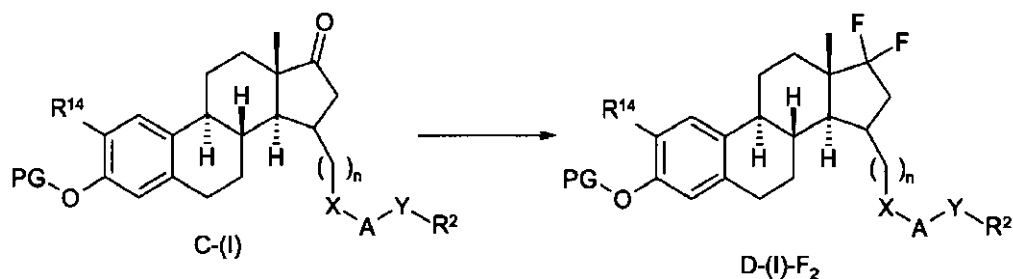


20 La introducción de un grupo =CF₂ en la posición C17 del núcleo de la estrona es una reacción bien conocida en la técnica, véase, por ejemplo Edwards et al (1990) usando F₂CP(O)(Ph)₂ como agente de fluoración, o usando la reacción de Homer con F₂CP(O)(OEt)₂ como reactivo de fluoración Schwarz et al (2001). Además, la reacción puede realizarse de acuerdo con procedimientos descritos en la solicitud de patente internacional WO 96/28462. La desprotección posterior de la función C3-hidroxi puede obtenerse usando técnicas convencionales.

25 D-(I)-(b): Síntesis de compuestos, en los que tanto R¹⁰ como R¹¹ representan -H y tanto R¹² como R¹³ representan individualmente representan -F

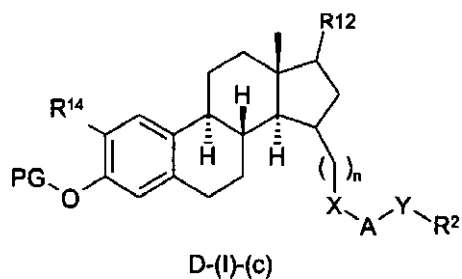


Esquema de reacción:

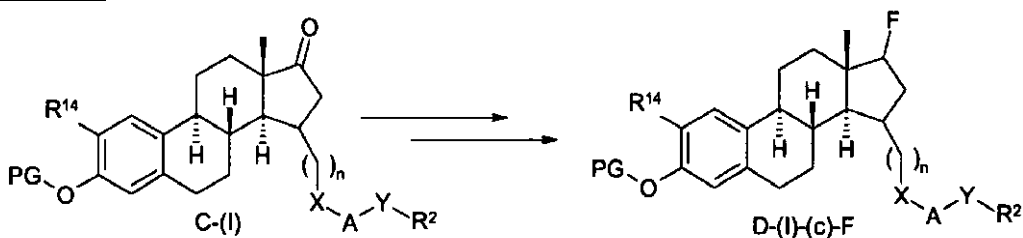


- 5 La difluoración del átomo C17 de núcleo de la estrona es una reacción bien conocida en la técnica y se describió en las patentes de Estados Unidos US 3.413.321 y US 3.347.878. Además, la difluoración del átomo C17 del núcleo de la estrona puede conseguirse usando el reactivo DAST (trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre) [Liu et al (1992)].

D-(I)-(c): Síntesis de compuestos, en los que cada uno de R^{10} , R^{11} y R^{13} representa -H, y R^{12} se selecciona entre -F, $-\text{CF}_3$ y $-\text{CF}_2\text{H}$

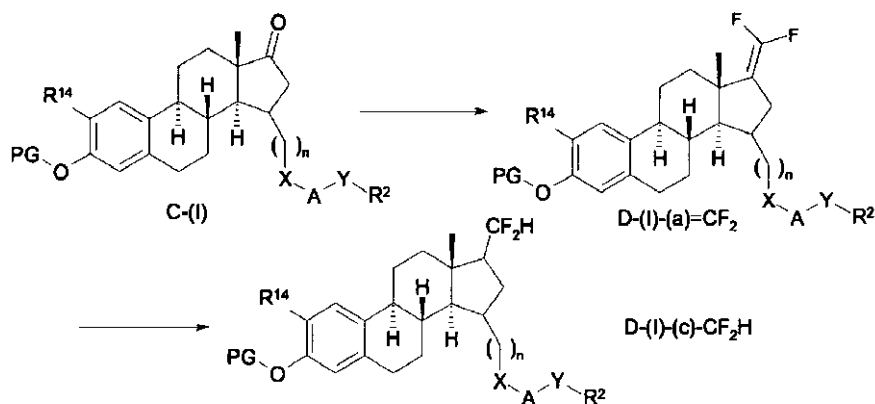


- 10 1. R^{12} representa -F



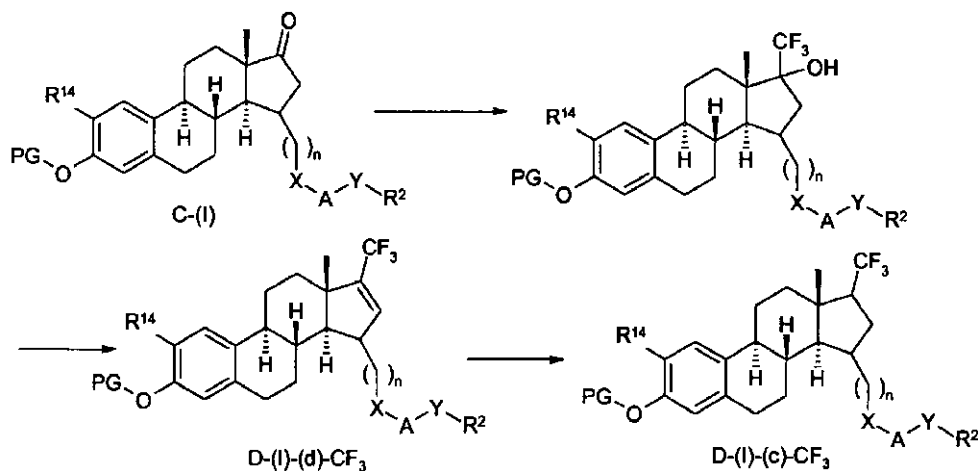
La mono-fluoración del átomo C17 del núcleo de la estrona es una reacción bien conocida en la técnica y puede realizarse de acuerdo con la descripción de la patente de Estados Unidos US 3.275.623.

- 15 2. R^{12} representa $-\text{CF}_2\text{H}$



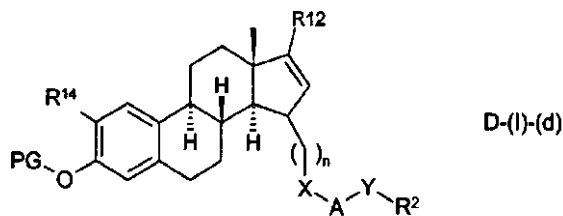
- 20 El compuesto deseado de fórmula general D-(I)-(c)- CF_2H puede obtenerse por hidrogenación del derivado 17-difluorometileno sustituido correspondiente, cuya síntesis se ha descrito anteriormente. Si se desea, el grupo protector se elimina posteriormente.

3. R¹² representa -CF₃

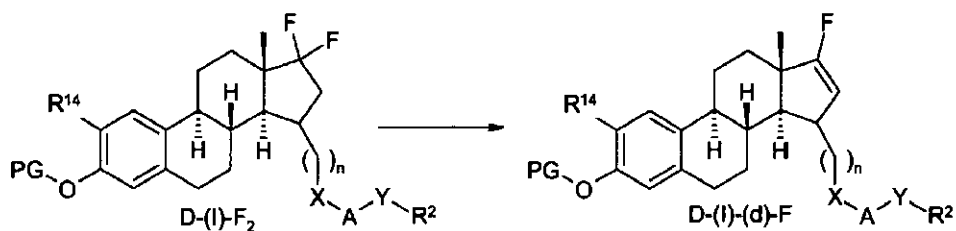


La introducción del grupo -CF₃ en la posición C17 del núcleo de la estrona puede realizarse de acuerdo con Wang & Ruan (1994). Después, el doble enlace en la posición C16, C17 se introduce por eliminación ácida para administrar un compuesto de fórmula general D-(l)-(d)-CF₃. El derivado insaturado puede convertirse en el compuesto saturado correspondiente por hidrogenación. Si se desea, el grupo protector se elimina posteriormente para administrar la función 3-hidroxi.

D-(l)-(d): Síntesis de compuestos, en los que R¹⁰ representa -H, R¹¹ junto con R¹³ forma un enlace, y R¹² se selecciona entre -F, -CF₃ y -CF₂H

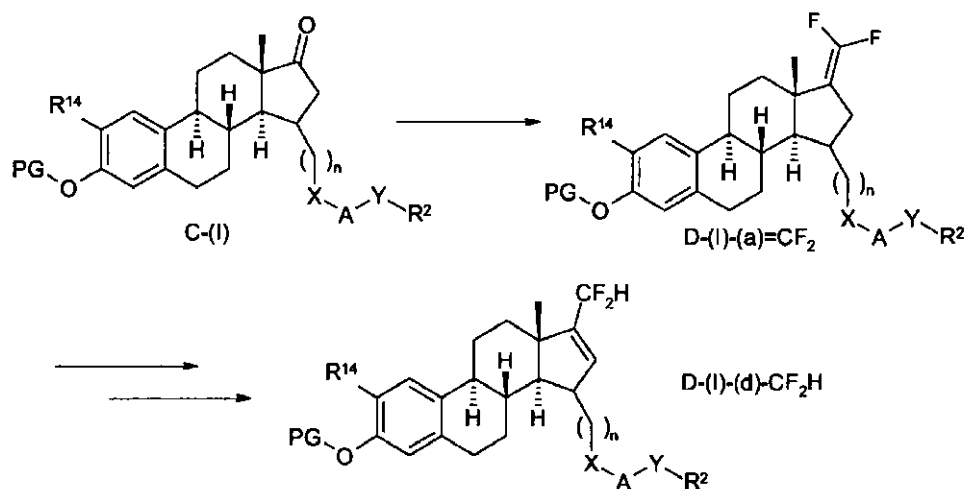


1. R¹² representa -F



El derivado de estrona 17-monofluorado, 16,17-insaturado puede obtenerse partiendo del compuesto 17-difluorado correspondiente, cuya síntesis se explicó anteriormente, de acuerdo con el procedimiento descrito por Liu et al. (1992). Si se desea, el grupo protector puede eliminarse posteriormente.

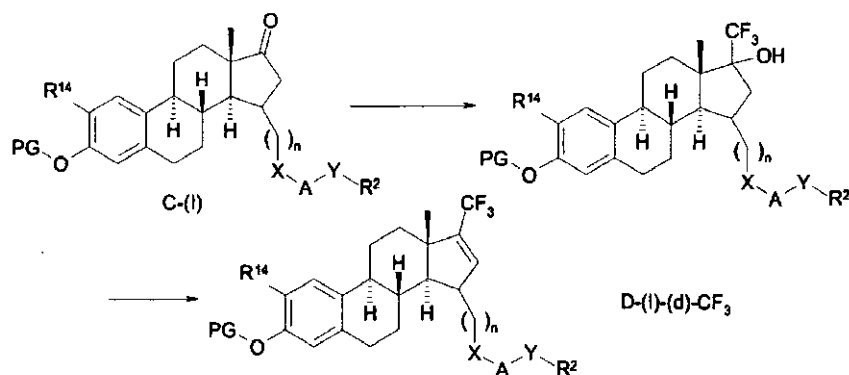
2. R¹² representa -CF₂H



El compuesto deseado de fórmula general D-(I)-(d)-CF₂H puede obtenerse mediante isomerización catalizada por Pd del doble enlace del derivado 17-difluorometileno sustituido, cuya síntesis se ha descrito anteriormente. Si se desea, el grupo protector puede eliminarse posteriormente.

5

3. R¹² representa -CF₃



La introducción del grupo -CF₃ en la posición C17 del núcleo de la estrona puede realizarse de acuerdo con Wang & Ruan (1994). Después, el doble enlace en la posición C16, C17 se introduce mediante eliminación ácida para administrar el derivado de estrona 16,17-insaturado de fórmula general D-(I)-(d)-CF₃. Si se desea, el grupo protector se elimina posteriormente para administrar la función 3-hidroxi.

10

Etapa D - 2, para compuesto en los que los sustituyentes R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ junto con los átomos de carbono, a los que R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que está parcialmente insaturado o es aromático, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 ó 3, y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2, donde un heteroátomo está unido directamente al átomo de C C17 del núcleo esteroideo; y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo.

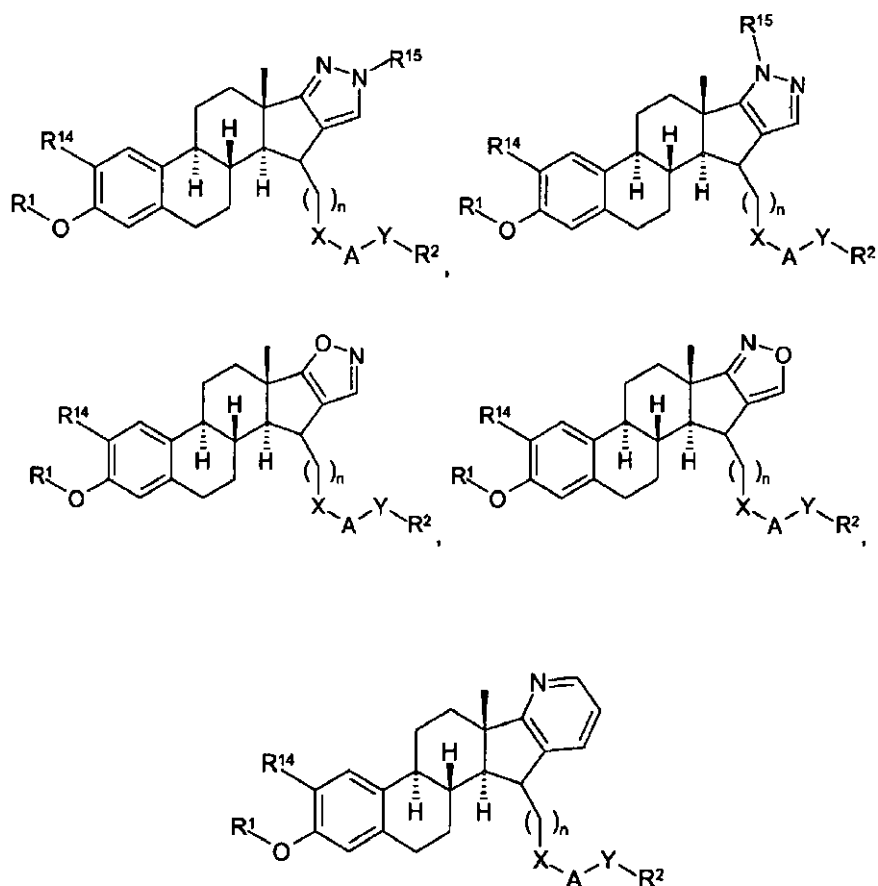
15

La síntesis de derivado de estrona que llevan un anillo heterocíclico adicional en la posición C16-C17 del núcleo esteroideo ya se han descrito en la solicitud de patente internacional WO 2004/085457; los esquemas de síntesis representado allí también pueden aplicarse a los intermedios de la presente invención con el fin de recibir los compuestos de la presente invención. Algunas reacciones se ilustran en más detalle a continuación.

20

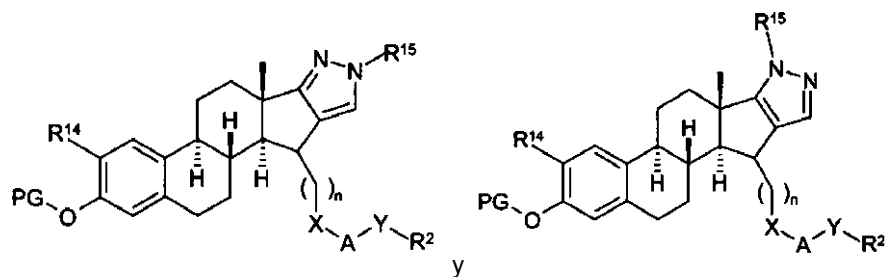
Preferiblemente, los sustituyente R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ junto con los átomos de carbono, a los que R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros para proporcionar un compuesto de una de las siguientes fórmulas

25

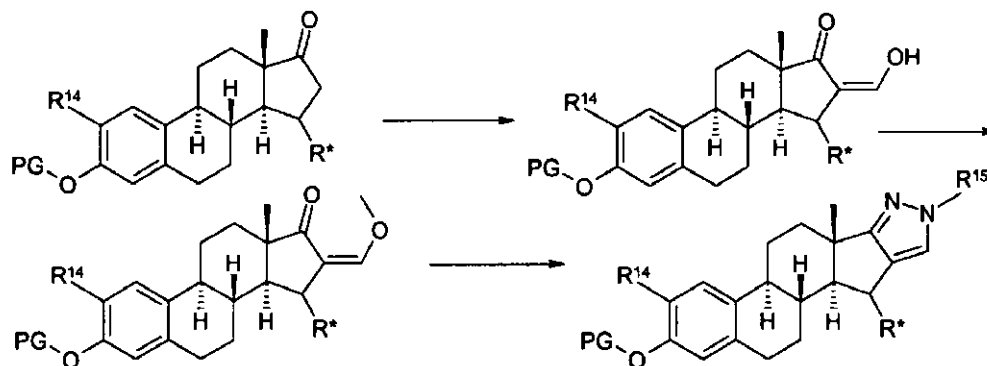


en las que R¹⁵ representa -H o -alquilo (C₁-C₄).

- 5 Para la síntesis de los compuestos D-(II) puede ser necesario que algunas de las etapas de reacciones explicadas en "ETAPAS C - la introducción de la cadena lateral C15" tengan que realizarse después de haber introducido el sistema de anillos heterocíclico. Un escenario típico puede ser que después de la introducción opcional del residuo R¹⁴ en la posición C2, se prepare el intermedio 15,16-insaturado (X). Este se deriva adicionalmente para dar el intermedio de ácido, alcohol, amida o alqueno apropiado ("componente básico"). Después, el sistema de anillos heterocíclico se introduce incluyendo los átomos de carbono C16-C17 unidos al anillo D usando un esquema de síntesis de acuerdo con el documento WO 2004/085457 o como se describe a continuación. Después, el intermedio obtenido de este modo se usa para la modificación adicional de la cadena lateral C15 y la introducción de los sustituyentes R²/R⁴. Finalmente, cualquiera de los grupos protectores en la posición C3 puede retirarse por escisión.
- 10
- 15 D-(II)-(a) y D-(II)-(b): Síntesis de compuestos de fórmula D-(II)-(a) y D-(II)-(b)



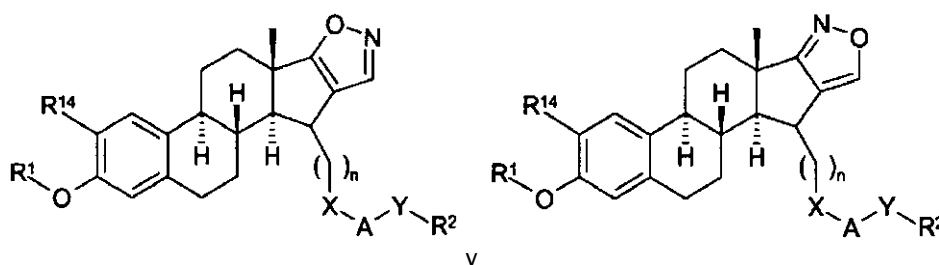
La unidad de pirazol se conoce en la química esteroidea y se construye en 3 etapas como se representa en el siguiente esquema para D-(II)-(a):



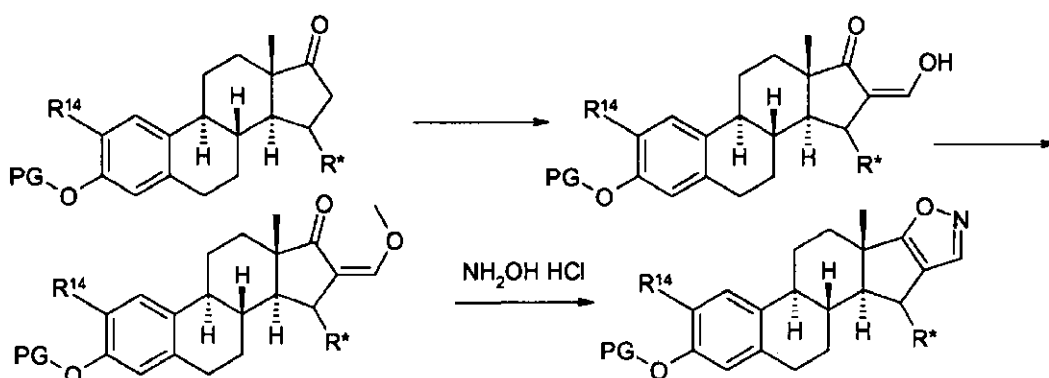
El residuo R* puede representar la cadena lateral C15 completamente introducida $-(CH_2)_n-X-A-Y-R_2$, o puede representar una cadena lateral de intermedio, tal como $-CH_2-CH=CH_2$ o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH_2$ (véanse también los ESQUEMAS 7B y 7C para la introducción y modificación adicional de esta cadena lateral de alqueno).

5 En primer lugar, se introduce un resto α -hidroximetileno con NaOMe (o NaH) y formiato de etilo [Wolfling et al (2003), Oda et al (1989), Schneider et al (1983)]. Después de la metilación con K_2CO_3 y MeI (documento WO 2004/85457) o MeOH y $CeCl_3$ [Akanni & Marples (1993)], el anillo se cierra con la hidrazina o alquilhidrazina apropiada, por ejemplo metilhidrazina [Xenos & Catsoulacos (1985)]. Como alternativa, la metilpirazina se construye a partir del compuesto de metoximetileno con hidrazina seguido de alquilación con MeI.

D-(II)-(c) y D-(II)-(d): Síntesis de compuestos de fórmula D-(II)-(c) y D-(II)-(c)



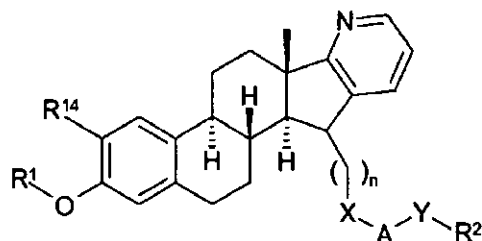
15 La introducción del grupo isooxazol como heterociclo adjunto al anillo D del núcleo esteroideo puede conseguirse de acuerdo con la síntesis del derivado de pirazol correspondiente y se construye en 3 etapas como se representa en el siguiente esquema para D-(II)-(c/d):



20 El residuo R* puede representar la cadena lateral C15 completamente introducida $-(CH_2)_n-X-A-Y-R_2$, o puede representar una cadena lateral de intermedio, tal como $-CH_2-CH=CH_2$, o $-CH_2-CH_2-CH_2-CH=CH_2$ (véanse también los ESQUEMAS 7B y 7C para la introducción y modificación adicional de esta cadena lateral de alqueno).

25 En primer lugar, se introduce un resto α -hidroximetileno con NaOMe (o NaH) y formiato de etilo [Wolfling et al (2003), Oda et al (1989), Schneider et al (1983)]. Después de la metilación con K_2CO_3 y MeI (documento WO 2004/85457 A2) o MeOH y $CeCl_3$ [Akanni & Marples (1993)], el anillo se cierra con la hidroxilamina apropiada.

D-(II)-(e): Síntesis de compuestos de fórmula D-(II)-(e)



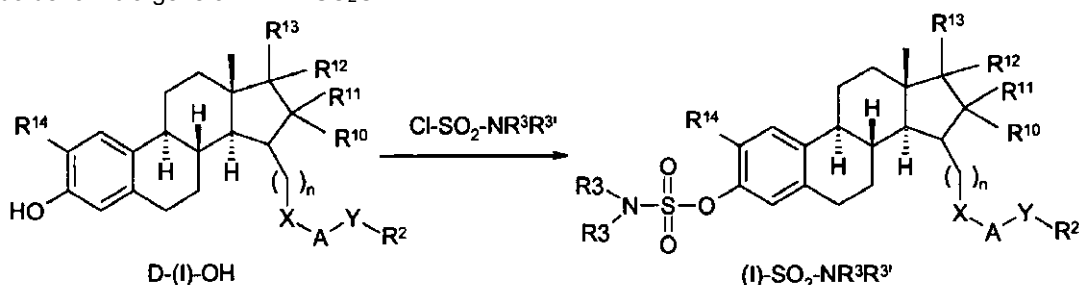
La síntesis de los derivados de estrona C15 con un anillo de piridina adjunto al anillo D del núcleo esteroideo se describe completamente en la solicitud de patente internacional WO 2004/085457.

5 Etapa E - Modificación del residuo R1

En caso de que R1 represente -H, o -alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido, fenilo o -alquilfenilo (C₁-C₆), entonces el sustituyente puede haberse introducido ya durante la síntesis de los intermedios como se explica para R1 = H, R1 = metilo y R1 = bencilo. En caso de una modificación adicional de la función 3-OH para dar un grupo sulfamato, carbamato, fosfonato, tiofosfonato, sulfonato, fosfato o sulfato, puede obtenerse mediante una de las siguientes reacciones:

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS SULFAMATO

- 15 Los compuestos sulfamato de la presente invención pueden prepararse haciendo reaccionar el derivado de estrona sustituido de forma correspondiente de fórmula general D-(I) con un grupo 3-OH libre con un cloruro de sulfamoilo adecuado de fórmula general R³R³'NSO₂Cl.



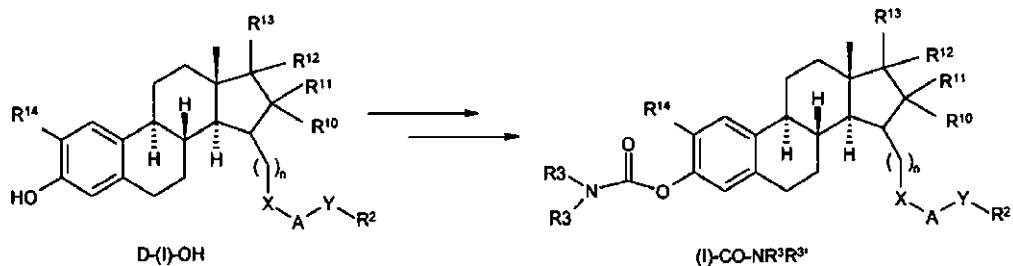
- 20 Las condiciones típicas para realizar la reacción son como se indican a continuación: Se añaden hidruro sódico y un cloruro de sulfamoilo a una solución agitada del alcohol D(I)-OH en dimetil formamida anhidra a 0 °C. Posteriormente, la reacción se deja calentar a TA, después de lo cual la agitación continúa durante 24 h más. La mezcla de reacción se vierte sobre una solución saturada fría de bicarbonato sódico y la fase acuosa resultante se extrae con DCM. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄ anhidro. La filtración seguida de la evaporación del disolvente al vacío y la co-evaporación con tolueno proporciona un residuo en bruto que se purifica adicionalmente por cromatografía ultrarrápida.

- 30 Como alternativa, se añadió cloruro de sulfamoilo (1 mmol) a una solución agitada del alcohol D(I)-OH (0,5 mmol) en N,N-dimetilacetamida anhidra (0,75 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 3 h y después se vertió en salmuera fría (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida. El producto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice.

- 35 Cuando es necesario, los grupos funcionales en el alcohol D(I)-OH pueden protegerse de manera conocida, y el grupo o los grupos protectores se eliminan al final de la reacción. Preferiblemente, los compuestos sulfato se preparan de acuerdo con las enseñanzas de Page et al. (1990).

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS CARBAMATO

- 40 Los compuestos carbamato de la presente invención pueden prepararse mediante la derivación del derivado de estrona correspondientemente sustituido de fórmula general D-(I) con un grupo 3-OH libre.

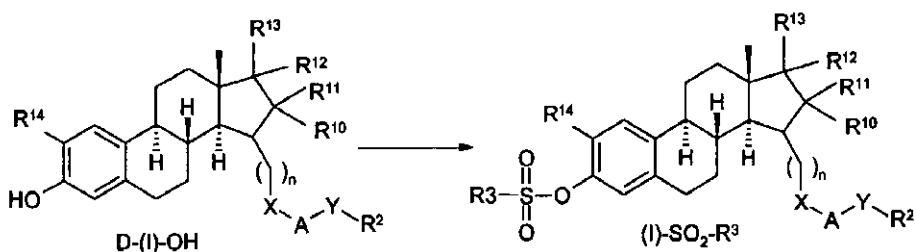


Las condiciones típicas para realizar la reacción son como se indican a continuación: Se disolvieron 1 equiv. del derivado de estrona D-(I)-OH, 3 equiv. de N-metil-morfolina y 1/3 equiv. de trifosgeno en DCM y se agitaron durante 30 min a 0 °C. Después, se añadió 1 equiv. de la amina deseada y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h a TA.

5 A partir de entonces, la mezcla de reacción se inactivó añadiendo NaHCO₃ 1 M. La capa orgánica se separó y se extrajo con KHSO₄ 1 M y NaCl 1 M. Después del secado sobre Na₂SO₄, la solución se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía en columna. Cuando es necesario, los grupos funcionales en el alcohol D(I)-OH pueden estar protegidos de manera conocida, y el grupo o los grupos protectores se eliminan al final de la reacción.

10 PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS SULFONATO

Los compuestos sulfonato de la presente invención pueden prepararse partiendo del derivado de estrona correspondientemente sustituido y combinando adecuadamente las enseñanzas de Page et al. (1990) y la solicitud de patente internacional publicada WO 93/05063.

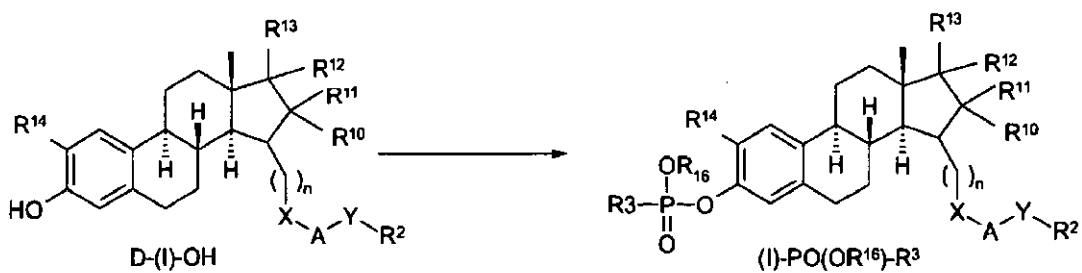


15

PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS FOSFONATO

Los compuestos fosfonato de la presente invención pueden prepararse partiendo del derivado de estrona correspondientemente sustituido y combinando adecuadamente las enseñanzas de Page et al. (1990) y la solicitud de patente internacional publicada WO 93/05063.

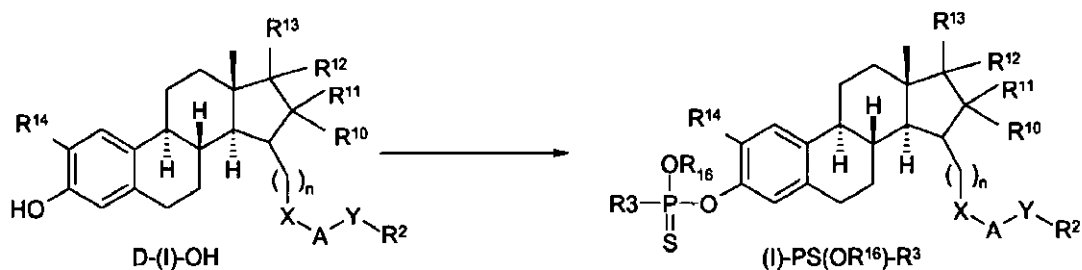
20



PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS TIOFOSFONATO

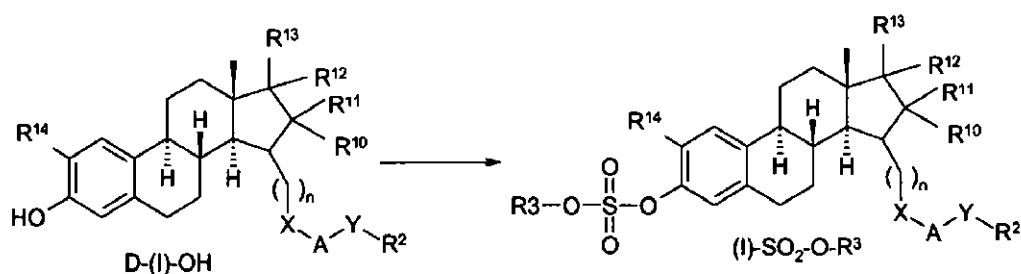
25

Los compuestos tiofosfonato de la presente invención pueden prepararse partiendo del derivado de estrona correspondientemente sustituido y combinando adecuadamente las enseñanzas de Page et al. (1990) y la solicitud de patente internacional publicada WO 93/05063.



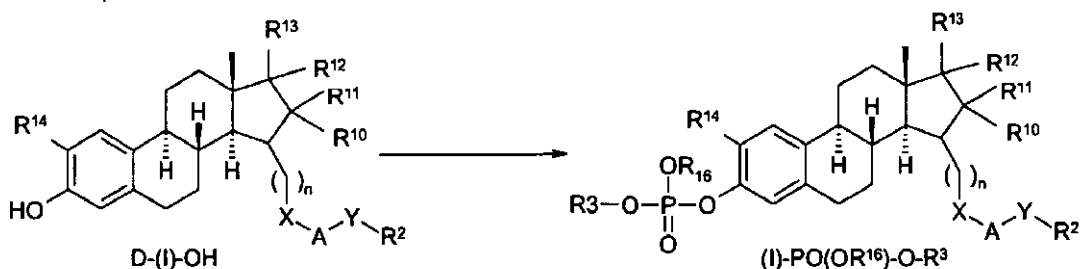
PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS SULFATO

- 5 Los compuestos sulfato de la presente invención pueden prepararse partiendo del derivado de estrona correspondientemente sustituido usando reactivos de sulfatación conocidos, tales como complejos de trióxido de azufre con bases de Lewis, tales como trialkilaminas (por ejemplo, $SO_3^*Et_3N$), DMF o piridina.



10 PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS FOSFATO

Los compuestos fosfato de la presente invención pueden prepararse partiendo del derivado de estrona correspondientemente sustituido mediante fosforilación usando, por ejemplo, química de fosforamidita o tratamiento con tetracloruro pirofosfórico.



15

Experimental

- 20 Los Ejemplos de preparaciones de compuestos de la invención se proporcionan en los siguientes procedimientos sintéticos detallados. En las tablas de compuestos que se indican a continuación, la síntesis de cada compuesto hace referencia de nuevo a estas etapas preparativas ejemplares.

25 En la síntesis de compuestos individuales, así como en la síntesis de combinación, todas las reacciones se agitaron magnéticamente o se agitaron con un agitador orbital, a menos que se indique otra cosa. Los líquidos y soluciones sensibles se transfirieron mediante una jeringa o cánula, y se introdujeron en recipientes de reacción a través de un tapón de goma, en estos casos la reacción se realizó a una presión positiva de argón seco o nitrógeno seco. Se usaron reactivos y disolventes de calidad comercial sin purificación adicional.

30 A menos que se indique otra cosa, la expresión "concentración a presión reducida" se refiere al uso de un evaporador rotatorio Buchi o Heidolph ("Rotavapor") o centrifugas de vacío ("GeneVac" o "Christ alfa RVC") a aproximadamente 15 mm de Hg. Todas las temperaturas se indican sin corregir en grados Celsius (°C). A menos que se indique otra cosa, todas las partes y porcentajes son en volumen.

35 El análisis por cromatografía de capa fina (TLC) se realizó en placas de 250 μm de láminas de sílice o aluminio vidriadas recubiertas previamente 60A F-254 Merck®. La visualización de las placas se realizó mediante una o más de las siguientes técnicas: (a) iluminación ultravioleta (254 nm o 266 nm), (b) exposición a vapor de yodo, (c)

pulverización de la placa con una solución del reactivo de Schlittler seguido de calentamiento, (d) pulverización de la placa con una solución de anisaldehído seguido de calentamiento, y/o (e) pulverización de la placa con una solución del reactivo de Rauxz seguido de calentamiento. El análisis por cromatografía en columna (cromatografía ultrarrápida) se realizó usando una malla 230-630 ICN, gel de sílice SiliTech 60A.

5 Los puntos de fusión (p.f.) se determinaron usando un aparato de punto de fusión Reichert ThermoVar o un aparato de punto de fusión automatizado Mettler DSC822 y están sin corregir.

10 Los espectros de infrarrojos de la transformada de Fourier se obtuvieron usando un espectrofotómetro Perkin Elmer.

10 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protones (^1H) se midieron con un espectrómetro Bruker ARX (400 MHz) o Bruker ADVANCE (500 MHz) con Me_4Si (δ 0,00) o un disolvente protonado residual (CHCl_3 δ 7,26; CHD_2OD δ 3,30; DMSO-d_5 δ 2,50) como estándar. Los espectros de RMN de carbono (^{13}C) se midieron con un espectrómetro Bruker ARX (100 MHz) o Bruker ADVANCE (126 MHz) con Me_4Si (δ 0,00) o disolvente (CDCl_3 δ 77,05; CD_3OD δ 49,0; DMSO-d_6 δ 39,45) como estándar.

15 Los espectros de masas por electronebulización por HPLC (HPLC ES-MS) se obtuvieron usando el siguiente método y equipo: Las muestras se separaron por cromatografía líquida de alto rendimiento de fase inversa (RP-HPLC) acoplada a un MS cuadrupolo. El análisis por HPLC se realizó en un flujo de 1000 $\mu\text{l}/\text{min}$ usando columnas Xterra MS C18 (d.i. 4,6 mm, longitud 50 mm, tamaño de partícula 2,5 μm) o columnas Phenomenex Luna C18(2) 30 x 4,6 mm. Para la mayor parte de las muestras, se realizó un gradiente del 0% de eluyente B al 95% de B en 10 min, con eluyente A que consiste en agua, acetato de amonio 10 mM a pH 5 + acetonitrilo al 5% y el eluyente B que consiste en acetonitrilo. Se usaron dos configuraciones diferentes: 1. Waters Alliance 2795 acoplado a un Waters ZQ MS, un detector de haz de diodos (DAD) Waters 2996 y un detector de difusión de luz evaporativa (ELSD, EL-ELS1000, PolymerLabs). Ionización: electronebulización modo positivo y negativo ES +/-; o 2. Bomba LC200 (PE) acoplada a un API100 MS (Applied Biosystems Sciex), un detector de longitud de onda variable Waters 2487 ajustado a 225 nm, y un ELSD (Sedex 75), ES+. En ambas versiones de ajuste, los espectros se exploraron con un intervalo de exploración de m/z de 100 a 800 ó de 100 a 900.

20 Los análisis por cromatografía de gases-espectros de masas (GC-MS) se realizaron con un cromatógrafo de gas Agilent 6890 equipado con una columna DB-5MS (0,25 de d.i., longitud de 30 m) y un detector de cuadrupolo Agilent 5973 MSD (ionización con impacto de electrones (EI) a 70eV; temperatura de la fuente 230 °C).

25 Los análisis elementales se realizaron mediante un analizador elemental VarioEL (Elementar Analysen-systeme) para la determinación de C, H y N. Se usó acetanilida para acondicionamiento y calibración.

30 Los espectros de RMN, LRMS, análisis elementales y HRMS de los compuestos fueron coherentes con las estructuras asignadas.

40 Intermedios

I. Derivados de estrona sustituidos en la posición C2 del núcleo esteroideo de fórmula (V) (Etapa A)

3-Benciloxi-estra-1,3,5(10)-trien-2,17b-diol (V-C2-A)

45 Se preparó 3-benciloxi-estra-1,3,5(10)-trien-2,17-diol partiendo de estradiol mediante la introducción de la cadena lateral hidroxil en la posición C2 como se describe por Rao et al. (2002), en el que se usó una transposición de Fries y una reacción de Baeyer Villiger.

50 Síntesis detallada

Diacetato de estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (C2-2):

55 En una atmósfera de N_2 se añadió gota a gota Ac_2O (375 ml, 3,993 mol) durante 20 min a una solución de estradiol (150 g, 0,551 mol) en piridina (1500 ml). La solución incolora transparente obtenida se agitó a TA durante una noche. Después, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota MeOH (375 ml) durante 25 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, después se dejó calentar a TA y se concentró al vacío. El residuo se recristalizó en MeOH caliente para producir (C2-2) (176 g, 90%) en forma de cristales de color blanco.

60 17-Acetato de 2-acetil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol (C2-3):

65 En una atmósfera de N_2 se añadió en una porción ZrCl_4 (530 g, 2,27 mol) a una solución de (C2-2) (176 g, 0,493 mol) en DCM (13 l). La mezcla turbia de color amarillo obtenida se agitó a TA durante 48 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió hielo-agua (3 l) y la mezcla se dejó calentar a TA durante una noche. La mezcla se lavó con H_2O , NaHCO_3 sat. (ac.) y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró al vacío para producir (C2-3)

(167 g, 95%) en forma de un polvo de color amarillo.

17-acetato de 2-acetil-3-benciloxi-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (C2-4):

- 5 En una atmósfera de N₂, se añadió en una porción K₂CO₃ (97 g, 0,702 mol) a una solución de (C2-3) (167 g, 0,468 mol), bromuro de bencilo (61,6 ml, 0,515 mol) y 18-corona-6 (4,7 g, 0,018 mol) en acetona (1 l). Después de 108 h a T_{interna} = 56 °C, la mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, se vertió en H₂O, se agitó durante 1 h, después de lo cual la mezcla turbia se filtró sobre un filtro de vidrio sinterizado. El residuo se lavó con H₂O y se secó al vacío para producir (C2-4) (209 g, 100%) en forma de un sólido de color pardo.

10

Diacetato de 3-benciloxi-estra-1,3,5(10)-trien-2,17 β -diol (C2-5):

- 15 En una atmósfera de N₂, se añadió NaH₂PO₄ (2,496 mol) a una solución de C2-4 (167 g, 0,468 mol) en DCM (7 l). Después, se añadió en porciones m-CPBA (75% con H₂O, 0,889 mol) durante 10 min. La mezcla turbia obtenida se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se vertió en H₂O, y la mezcla obtenida se agitó durante 1 h. La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O, Na₂SO₃ (ac.) al 10%, NaHCO₃ semi-sat. (ac.) y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para producir C2-5 (247 g, cuant.) en forma de un polvo transparente de color amarillo.

20 3-Benciloxi-estra-1,3,5(10)trien-2,17 β -diol (V-C2-A):

- 25 Se añadió una solución de KOH (4,46 mol) en H₂O (5 l) a una solución de (C2-5) (511 g, 1,181 mol) en THF (5 l) y MeOH (5 l). La mezcla obtenida se agitó a T_{interna} = 65 °C durante una noche y después se dejó enfriar a TA. La mezcla de reacción se acidificó con HOAc conc. a pH 4 y se diluyó con H₂O y EtOAc (1:3). La capa orgánica se aisló y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para producir 358 g de un sólido de color pardo. El sólido se trituró con TBME (2 l) durante 2 h, se filtró sobre un filtro de vidrio sinterizado (P2) y el residuo se lavó con TBME, después con acetona, y se secó al vacío para producir (C2-A) (256 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Los filtrados combinados se concentraron al vacío para producir 125 g de una resina de color pardo. La resina se disolvió en DCM, se aplicó a SiO₂ y se eluyó con DCM:NH₃ 7 N en MeOH = 97,5:2,5 para producir 76 g de un sólido de color amarillo (Fr = 0,39). El sólido se trituró con TBME (250 ml) y se filtró sobre un filtro de vidrio sinterizado (P4). El residuo se lavó con DCM y se secó al vacío para producir (V-C2-A) (15,4 g) en forma de un sólido de color blanquecino. Rendimiento total: 61%.

30

35 **3-Benciloxi-2-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17ona (V-C2-B):**

Se preparó 3-benciloxi-2-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona partiendo de (V-C2-A) de acuerdo con el procedimiento descrito por Rao et al. (2002) y en el documento US 6.043.236.

40 Síntesis detallada

3-Benciloxi-2-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (C2-6):

- 45 En una atmósfera de N₂, se añadió LiOH-H₂O (16,2 g, 0,386 mol) a una solución de (V-C2-A) (118 g, 0,312 mol) en THF (1,5 l). Después de la adición de Me₂SO₄ (0,350 mol), la mezcla obtenida se agitó a 55 °C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a TA durante una noche, se concentró al vacío y el residuo se disolvió en DCM. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para producir (C2-6) (115 g, 94%) en forma de una resina de color naranja.

50 3-Benciloxi-2-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17ona (V-C2-B):

- 55 A una mezcla de (C2-6) (118 g, 0,301 mol) y TPAP (0,014 mol) en acetona (2 l), se añadió en porciones NMO (0,448 mol). La mezcla obtenida se agitó a TA durante una noche, y se filtró opcionalmente sobre Celite. El filtrado/mezcla de reacción se concentró al vacío para producir 128 g de un sólido de color negro. El sólido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂ con DCM) para producir (V-C2-B) (97 g, 83%) en forma de un sólido de color amarillo pálido (Fr = 0,78).

3-Benciloxi-2-etil-estra-1,3,5(10)-trien-17ona (V-C2-C):

- 60 Se preparó 3-benciloxi-2-etil-estra-1,3,5(10)-trien-17ona partiendo de (C2-4) realizando una reducción de Wolff-Kishner para obtener la cadena lateral etilo. La oxidación de la función hidroxilo C17 se consiguió mediante la oxidación de TPAP usando los procedimientos de Ley et al (1994). Como alternativa, se preparó 3-benciloxi-2-etil-estra-1,3,5(10)trien-17-ona partiendo de (C2-3) mediante la reducción de la función acilo que se consiguió por reacción con Pd/C y H₂ [Gonzalez et al (1982)], la bencilación posterior de la función 3-hidroxi, la desprotección de la función hidroxilo C17 y la oxidación TPAP.

65

Síntesis detallada3-Benciloxi-2-etil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (C2-7):

5 A la acil cetona protegida con bencilo (C2-4) (765 g, 1,71 mol) se le añadieron dietilenglicol (1900 ml), KOH (5,14 mol) y H₂NNH₂·H₂O. La mezcla se calentó a 120-140 °C durante una noche. Se colocó un purgador Dean-Stark y el agua y el H₂NNH₂·H₂O se retiraron por destilación calentando la mezcla de reacción a 190 °C. Después de que el análisis por RMN revelara la conversión completa, la mezcla se enfrió a 50 °C y se añadió agua (3 l). La mezcla se volvió muy espesa y no podía agitarse. La parte disuelta se vertió en una mezcla de agua (15 l) y EtOAc (5 l) y el aceite pegajoso se disolvió en primer lugar en EtOAc (5 l) y después se añadió a la mezcla. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y se concentró para dar (C2-7) (543 g, 81%) en forma de un aceite de color naranja/amarillo que solidificó después de un periodo de reposo.

3-Benciloxi-2-etil-estra-1,3,5(10)-trien-17ona (V-C2-C).

15 El alcohol (C2-7) (433 g, 1,39 mol) y 4 A de tamices moleculares en polvo (695 g, 500 mg/mmol) en DCM (2,7 l) se enfriaron con un baño de hielo y se añadió TPAP (19,5 g, 55,6 mmol, 4% en mol). Se añadió NMO (2,09 mol) con refrigeración de hielo/agua. Después de 3 h, la mezcla de reacción se filtró sobre SiO₂ (DCM) y todas las fracciones anteriores a la fracción de color negro (TPAP) se recogieron. El DCM se concentró para dar la cetona (V-C2-C) (465 g, 86%) en forma de un sólido de color amarillo.

3-Benciloxi-2-etoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17ona (V-C2-D)**3-Benciloxi-2-(2-metoxi-etoxi)-estra-1,3,5(10)-trien-17ona (V-C2-E)**

25 En la primera etapa, la función 2-hidroxi de 3-Benciloxi-estra-1,3,5(10)-trien-2,17 β -diol (C2-A) se alquiló usando sulfato de etilo y LiOH o metoxietanol en condiciones de Mitsunobu. Posteriormente, el alcohol se oxidó con TPAP y NMO para dar el derivado de estrona correspondiente.

30 Síntesis detallada3-Benciloxi-2-etoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (C2-8)

35 El Intermedio (V-C2-A) (15,0 g, 39,68 mmol) se disolvió en THF (250 ml), en una atmósfera de N₂. Se añadieron LiOH (47,62 mmol) y Et₂SO₄ (43,65 mmol). La mezcla se calentó a 55 °C durante 5 h, después se enfrió a TA y se agitó durante 48 h. La mezcla se concentró al vacío. Se añadió DCM y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío produciendo 21,7 g de un semi-sólido de color verdoso. La mezcla se disolvió en THF en una atmósfera de N₂. Se añadieron LiOH (0,8 g) y Et₂SO₄ (2,0 ml). La mezcla se calentó a reflujo y se calentó a reflujo durante el fin de semana. La mezcla se concentró al vacío. Se añadió DCM y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para proporcionar 16,7 g (41,07 mmol, cuant.) de un aceite de color pardo. Se añadió pentano y el sólido formado se filtró produciendo 13,5 g (C2-8) (84%) en forma de un sólido de color blanco.

3-Benciloxi-2-(2-metoxietoxi)-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (C2-9)

45 El Intermedio (V-C2-A) (15,0 g, 39,68 mmol), PPh₃ (79,37 mmol) y metoxietanol (79,37 mmol) se suspendieron en DCM (500 ml) y se enfriaron en un baño de hielo/agua, en una atmósfera de N₂. Se añadió gota a gota DIAD (79,37 mmol) en 1 h por debajo de 5 °C. Después de la adición, se formó una solución transparente que se calentó a TA durante una noche. La solución se concentró al vacío produciendo 58,8 g de un aceite de color pardo espeso. La purificación a través de cromatografía en columna (SiO₂, eluyente de DCM a MeOH al 1% en DCM) produjo 34 g de un aceite espeso. Se realizó una segunda purificación a través de cromatografía en columna (SiO₂, eluyentes de EtOAc al 10% a EtOAc al 50% en heptano). Se recogieron dos fracciones, 7,61 g (44%) de producto puro y 5,3 g que se purificaron a través de cromatografía en columna produciendo 3,1 g (18%). Ambas fracciones se mezclaron produciendo 10,8 g (C2-9) (62%) en forma de un polvo de color blanco.

3-Benciloxi-2-etoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17ona (V-C2-D)

60 El compuesto (V-C2-D) (11,8 g, 29,6 mmol, 89%) se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo a partir de alcohol (C2-8) (13,5 g, 33,25 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para (V-C2-B).

3-Benciloxi-2-(2-metoxi-etoxi)-estra-1,3,5(10)-trien-17ona (V-C2-E)

65 El compuesto (V-C2-E) (11,6 g, 26,8 mmol) en forma de un sólido de color blanco se obtuvo a partir de alcohol (C2-9) (10,8 g, 24,54 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para (V-C2-B).

3-Benciloxi-2-(2-metoxi-etil)-estra-1,3,5(10)-trien-17ona (V-C2-F)

El componente básico V-C2-F se preparó partiendo del intermedio 17-acetato de 2-acetil-3-benciloxi-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (C2-4).

5

2-Acetil-3-benciloxi-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (C2-10)

El compuesto (C2-4) (119 g, 266 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (500 ml) y MeOH (500 ml) en una atmósfera de N₂. Se añadió una solución de KOH (1,06 mol) en agua (1 l). La mezcla de reacción se agitó a 75 °C durante 16 h. Después de enfriar a TA, el pH de la mezcla se ajustó a 4 usando HAc. Después de la dilución con agua, la capa acuosa se separó. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró al vacío, se separó con tolueno y se secó de nuevo al vacío produciendo el compuesto (C2-10) (70,0 g, 173,0 mmol, 65%) en forma de un jarabe amarillo.

10

15 3-Benciloxi-2-(2-metoxi-1-oxo-etil)-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (C2-11)

El compuesto C2-10 (70 g, 173 mmol) se suspendió en éter dietílico (2 l) y se añadió gota a gota bromo (363 mmol) a 0 °C en una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se suspendió en MeOH. Se añadió metóxido sódico (173 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 72 h. Se vertió en agua, se acidificó con HCl ac. conc. y la capa de acuosa se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. A través de cromatografía en columna (SiO₂, de 2/1 a 0/100 por etapas de heptano/EtOAc) se aisló el compuesto C2-11 (14,3 g, 32,9 mmol, 19%) se aisló.

20

25 3-Hidroxil-2-(2-metoxi-etil)-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (C2-12)

Se suspendió paladio sobre carbón (10%, 15 g) en agua (175 ml) en una atmósfera de N₂ y se añadió a una solución del compuesto C2-11 (14,3 g, 32,9 mmol) en THF (175 ml) y t-butanol (175 ml). Se aplicó una atmósfera de H₂ a presión ambiente y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 80 h. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y la torta de filtro se lavó con etanol. El filtrado se concentró al vacío produciendo el compuesto en bruto C2-12 (8,3 g, 25,1 mmol, 77%). Después de la purificación por cromatografía en columna (SiO₂, heptano/EtOAc = de 3/1 a 1/2 por etapas) se aisló el C2-12 puro (3,6 g, 10,89 mmol, 33%).

30

35 3-Benciloxi-2-(2-metoxi-etil)-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol (C2-13)

El compuesto C2-12 (3,6 g, 10,89 mmol) se disolvió en acetona (30 ml) en una atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadieron bromuro de bencilo (21,78 mol), K₂CO₃ anhidro (21,78 mmol) y 18-corona-6 (290 mg, 1,09 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 h (65 °C externa) y se dejó enfriar a TA. La mezcla se vertió en agua (150 ml) y se agitó durante 1 h. La capa de agua se separó y se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se evaporaron al vacío dejando el compuesto C2-13 (4,92 g, máx. 10,89 mmol, cuant.) en forma de un sólido de color amarillento.

35

40

3-Benciloxi-2-(2-metoxi-etil)-estra-1,3,5(10)-trien-17ona (V-C2-F)

El compuesto V-C2-F (3,43 g, 8,19 mmol, 70%) se obtuvo en forma de un sólido de color pálido a partir de alcohol C2-13 (4,92 g, máx. 10,89 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para (V-C2-B).

45

3-Benciloxi-2-propil-estra-1,3,5(10)-trien-17ona (V-C2-G):

Se preparó 3-benciloxi-2-propil-estra-1,3,5(10)-trien-17ona partiendo de estradiol mediante la introducción de la cadena lateral de propionato en la posición C2 como se describe por Rao et al. (2002) usando una transposición de Fries. Después, la función ceto se reduce para obtener la cadena lateral propilo por reacción con Pd/C y H₂ [Gonzalez et al (1982)]. La oxidación posterior de la función hidroxilo C17 se consiguió mediante la oxidación de TPAP usando los procedimientos de Ley et al. (1994).

55

Síntesis detalladaÉster del ácido estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol dipropiónico (C2-14):

El Estradiol (200 g, 0,734 mol) se disolvió en piridina (2 l) en una atmósfera de N₂. Se añadió anhídrido propiónico (344 g, 2,64 mol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-agua, se inactivó con MeOH (250 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 1/2 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en tolueno. La capa orgánica se separó, se lavó con agua, ácido cítrico acuso al 10%, NaHCO₃ ac. sat. y se secó sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se concentró al vacío y el residuo se destiló con tolueno, produciendo el compuesto C2-14 (272 g, 0,708 mol, 96%) en

60

65

forma de un sólido de color blanco.

3-hidroxi-2-propionil-estra-1,3,5(10)-trien-17-il éster del ácido propiónico (C2-15):

5 El compuesto C2-14 (272 g, 0,708 mol) se disolvió en DCM (10 l) en una atmósfera de N₂. Se añadió cloruro de circonio (758 g, 3,25 mol), que dio como resultado una suspensión de color amarillo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la conversión se completó. La mezcla de reacción se enfrió a 3 °C antes de añadir en lotes 200 g de hielo. Se añadió agua (2 l) y la mezcla se agitó a 4 °C durante 1 h. Después, se añadió más cantidad de agua (5 l). La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se
10 filtraron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se destiló con tolueno dejando un residuo de color verde. El residuo se disolvió en DCM y se filtró sobre SiO₂ dejando el compuesto C2-15 (255 g, 0,663 mol, 94%) en forma de un sólido de color naranja.

3-hidroxi-2-propil-estra-1,3,5(10)-trien-17-il éster del ácido propiónico (C2-16):

15 Se suspendió Pd (10%) sobre carbón (120 g) en agua (800 ml) en una atmósfera de N₂. Se añadieron t-Butanol (800 ml) y una solución del compuesto C2-15 (115 g, 0,299 mol) en THF (800 ml). La mezcla se aplicó a H₂ y se agitó a temperatura ambiente hasta que la reacción se completó. La mezcla se filtró sobre Celite (2 x) y la torta de filtro se lavó con THF. El filtrado se concentró al vacío produciendo el compuesto C2-16 (107 g, 0,289 mol, 97%) en forma
20 de un sólido de color gris.

3-benciloxi-2-propil-estra-1,3,5(10)-trien-17-il éster del ácido propiónico (C2-17):

25 El compuesto C2-16 (238 g, 0,642 mol) se disolvió en acetona (1,5 l) en una atmósfera de N₂. Posteriormente, se añadieron bromuro de bencilo (0,7 mol), K₂CO₃ anhidro (0,723 mol) y 18-corona-6 (0,038 mol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Se añadió una cantidad adicional de K₂CO₃ (0,181 mol + 0,362 mol) y bromuro de bencilo (0,084 mol). Después de calentar a reflujo la mezcla durante 64 h más, la mezcla se dejó enfriar a 30 °C y se vertió en agua. La mezcla se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se destiló con tolueno dejando el compuesto C2-17 (335 g, máx. 0,642 mol) en
30 forma de un sólido similar a cera.

3-Benciloxi-2-propil-estra-1,3,5(10)-trien-17β-ol (C2-18):

35 El compuesto C2-17 (69,9 g, máx. 134 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (600 ml) y MeOH (600 ml) en una atmósfera de N₂. Se añadió una solución de KOH (34,4 g, 613 mmol) en agua (600 ml). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 3 h. Se retiró al vacío MeOH de la mezcla. Se añadió DCM (400 ml) y el pH de la mezcla se ajustó a 1 usando HCl 3 M. La capa acuosa se separó y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ ac. sat. (200 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se concentró al vacío produciendo el compuesto C2-18 (61,6 g, 152 mmol, 88%) en forma de un jarabe de color amarillo después de
40 la cromatografía en columna (SiO₂, DCM/heptano = 85/15).

3-Benciloxi-2-propil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (V-C2-G):

45 El compuesto V-C2-G (57,6 g, 143 mmol, 94%) se obtuvo en forma de un sólido de color pálido a partir del alcohol C2-18 (61,6 g, 152 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para (V-C2-B).

3-Hidroxi-2-propil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (V-C2-G-a):

50 El compuesto V-C2-G (1,10 g, 2,73 mmol) se disolvió en THF (15 ml) en una atmósfera de N₂. Se añadió una suspensión de paladio sobre carbón (10%, 130 mg) en THF (10 ml). Se aplicó H₂ a presión ambiental y la mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 d. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite y la torta de filtro se lavó con THF (20 ml). El filtrado se concentró al vacío produciendo el compuesto (V-C2-G-a) (240 mg, 0,768 mmol, 28%) después de la cromatografía en columna (SiO₂, DCM).

55 II. Derivados de estrona 15,16-insaturados y C2-sustituídos de fórmula (X) (Etapa B)

La estrona de fórmula general V se convirtió en el derivado 15,16-insaturado correspondiente por la reacción de la etapa 4 como se representa en el ESEQUEMA 1 de acuerdo con Nambara 1976: Después de la protección de la función ceto C17 como acetal (etilenglicol, TEOF y p-TosOH en tolueno, tratamiento con agua y TEA), el acetal se
60 bromó (con perbromato de piridinio y etilenglicol en DME, tratamiento con Na₂S₂O₃). Posteriormente, el HBr se eliminó por reacción con K-O-terc-butilo en DMSO. Finalmente, la desprotección del acetal se consiguió con p-TosOH en DME y agua.

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con este procedimiento:

65

3-Benciloxi-2-metoxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (X-C2-B)

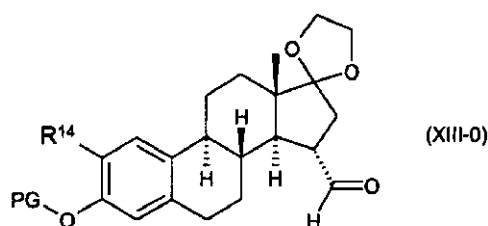
- 3-Benciloxi-2-etil-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (X-C2-C)
3-Benciloxi-2-etoxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (X-C2-D)
3-Benciloxi-2-metoxi-etoxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (X-C2-E)
3-Benciloxi-2-metoxi-etil-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (X-C2-F)
3-Benciloxi-2-propil-etoxi-estra-1,3,5(10),15-tetraen-17-ona (X-C2-G)

5

III. Introducción de la cadena lateral básica en la posición C15

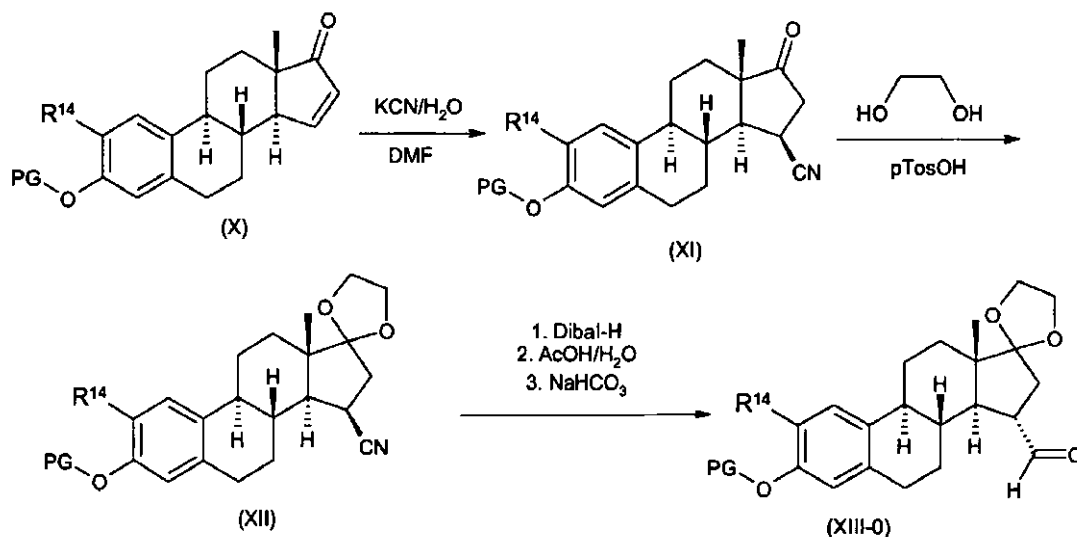
- 10 La síntesis detallada de los siguientes intermedios, donde R¹⁴ representa H, se describe completamente en la solicitud de patente internacional WO 2005/47303, que se incorpora por referencia en este documento. Para los intermedios con R¹⁴ es diferente de H, la síntesis detallada se da para los compuestos ejemplares.

IIIa. El derivado cetal 2-sustituido opcionalmente de la estrona-15 α -il-carbaldehído de fórmula XIII-0



- 15 El intermedio aldehído protegido de fórmula XIII-0 con PG = CH₃ (XIIIb) o PG = Bencilo (XIIIc) puede prepararse de acuerdo con un procedimiento representado en el siguiente esquema 2:

ESQUEMA 2

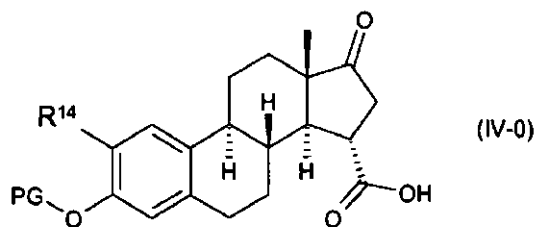


- 20 La estrona opcionalmente 2-sustituida 15,16-insaturada de fórmula (X) se convirtió en la ciano-estrone correspondiente (XI) mediante una adición de cianuro de Michael en el anillo D. El nitrilo se introdujo en la configuración beta como se demostró por 2D-RMN. La epimerización de este estereocentro se realizó en la etapa siguiente. En primer lugar, la funcionalidad de cetona se protegió como el acetal (XII) seguido de conversión del nitrilo para dar el aldehído correspondiente (XIII-0) mediante la adición de DIBAH al nitrilo y la hidrólisis consecutiva del producto imina. En esta fase, la epimerización tuvo lugar durante aproximadamente el 90% (2D-RMN). El lavado consecutivo de la mezcla con bicarbonato acuoso dio el isómero α con un d.e. $\geq 98\%$.

25

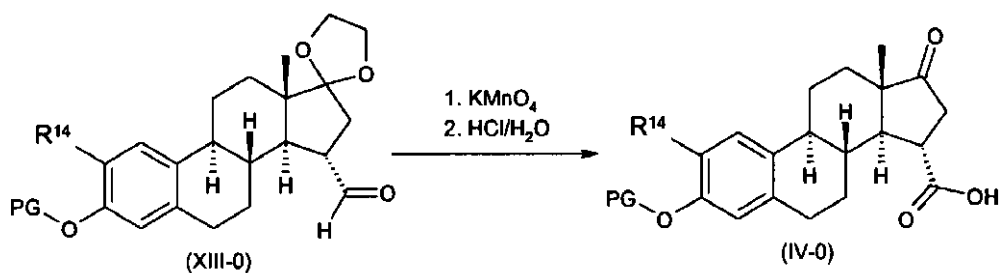
IIIb. Compuestos opcionalmente 2-sustituidos de fórmula IV: ácido estron-15-il-alquil C₀-C₅-carboxílico

- 30 Componente básico del ácido IV-0: (n = 0)



Las etapas individuales en la síntesis del componente básico del ácido de la fórmula IV-0B se representan en el siguiente esquema 3.

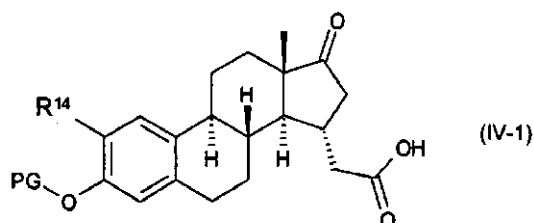
5 ESQUEMA 3



El derivado cetal del 17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15α-il-carbaldehído opcionalmente 2-sustituido de fórmula XIII-0 se oxida para dar el ácido carboxílico correspondiente y se convierte en el derivado de estrona desprotegido 15α-sustituido de fórmula IV-0.

10

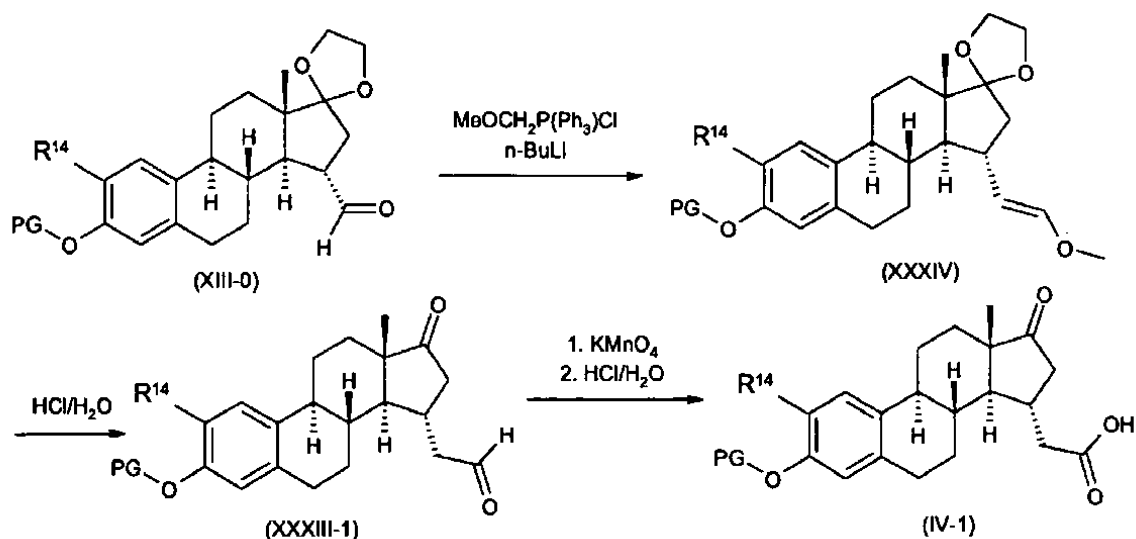
Componente básico de ácido IV-1: (n = 1):



El componente básico de ácido IV-1 puede sintetizarse a través de dos rutas diferentes. Las etapas individuales de la primera ruta de síntesis del componente básico de ácido IV-1 se representan en el siguiente esquema 4. El mismo tipo de procedimiento puede aplicarse para n = 2 y para las demás cadenas laterales en la posición PG.

15

ESQUEMA 4



El derivado cetal del 17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il-carbaldehído de fórmula XIII-0 se convierte en el metil enol éter de la fórmula XXXIV a través de una reacción de Wittig con $\text{MeOCH}_2\text{LiP(Ph)}_3$. La hidrólisis con HCl (ac.) administró el derivado acetaldehído desprotegido XXXIII-1. Después, el derivado acetaldehído se oxida adicionalmente para dar el ácido carboxílico correspondiente IV-1.

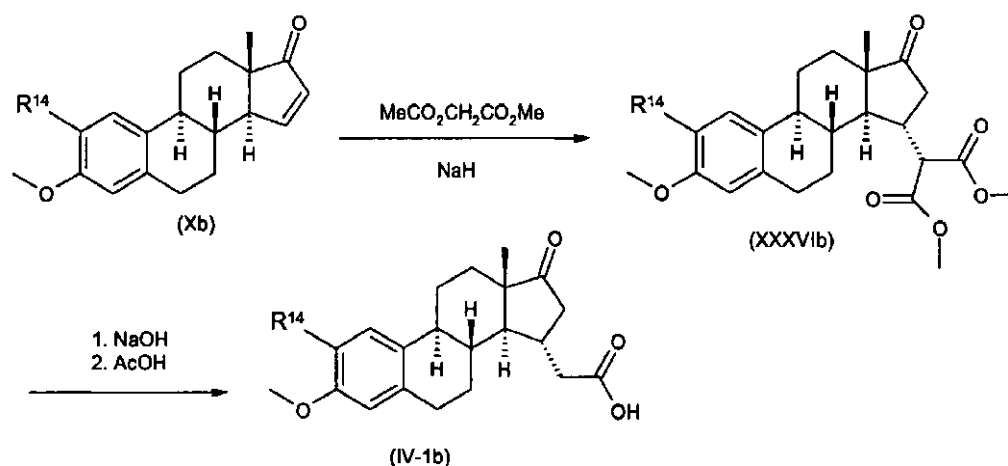
5

Ruta de síntesis alternativa para el componente básico de ácido IV-1: (n = 1):

IV-1 b: (n = 1 y PG = CH_3): Ácido 3-metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il-acético

- 10 Como alternativa, el compuesto IV-1b puede prepararse directamente a partir del derivado de enona de fórmula X de acuerdo con el siguiente esquema de síntesis 5:

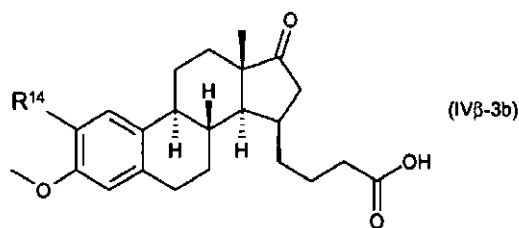
ESQUEMA 5



- 15 Una adición de Michael del anión de dimetilmalonato al derivado de enona administró el diéster XXXVIb, que se convirtió en el componente básico de ácido de fórmula IV-b mediante hidrólisis de éster alcalino y descarboxilación en ácido acético a reflujo.

Componentes básicos de ácido opcionalmente 2-sustituidos IV β -2, IV β -3, IV β -4, IV β -5, IV β -6 (n = 2, 3, 4, 5, 6): IV β -3b (n = 3 y PG = CH_3): Ácido 4-(3-metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-butírico

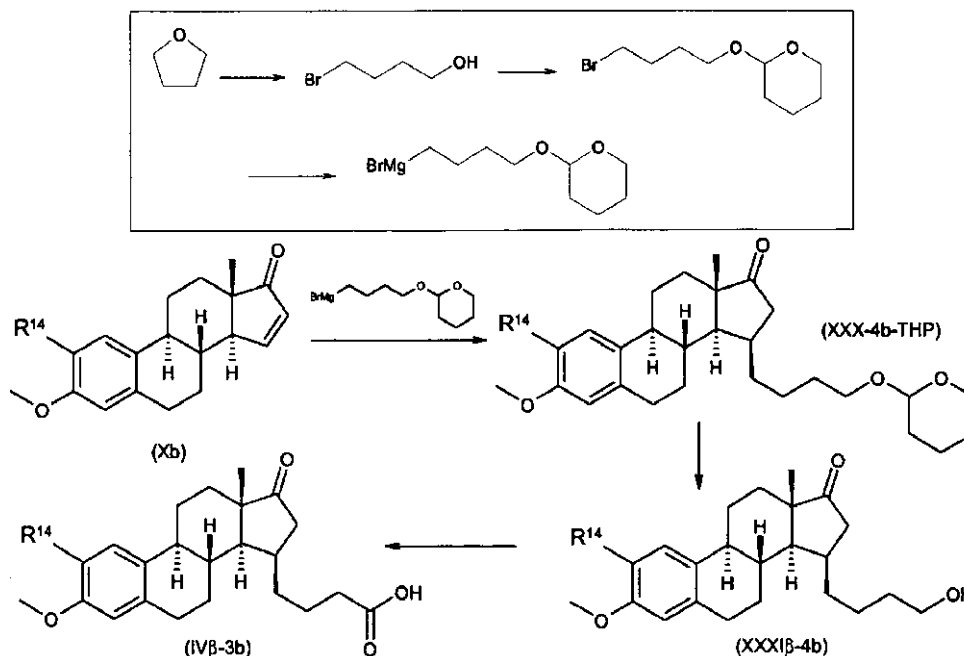
20



Las etapas individuales en la síntesis del componente básico de ácido de la fórmula IVP- β b se representan en el siguiente esquema 6. El mismo tipo de procedimiento puede aplicarse para n = 4, 5 ó 6 y para otras cadenas laterales alquilo en la posición R¹ usando el BrMg-alcoxi C₅-C₇-THP apropiado como reactivo de Grignard. Además, este esquema de reacción también administra el componente básico de estrona-alcohol en forma del intermedio de fórmula XXXI β -4b.

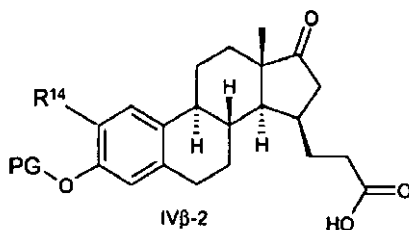
25

ESQUEMA 6



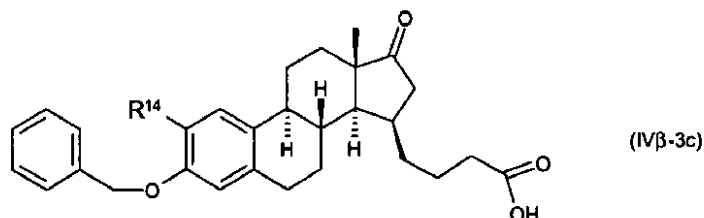
Se preparó 4-bromo-butanol-THP éter añadiendo una solución de HBr a HF a reflujo. El bromuro resultante se disolvió en DCM y se añadieron p-TosOH y DHP a 0 °C para dar el alcohol protegido. Este se filtró sobre SiO₂ y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna, produciendo el 9,3% en 2 etapas. El alcohol protegido se disolvió en THF y se añadió a magnesio activado, y el reactivo de Grignard resultante se añadió a CuI₂ en HMPA. El derivado de estrona 15,16-insaturado de fórmula Xb, disuelto en THF seco y TMSCl, se añadió a -40 ± 5 °C. Posteriormente, después de la hidrólisis del silil éter, el compuesto resultante XXX-4b-THP se desprotegió con p-TosOH/MeOH para dar el derivado de alcohol XXXI-4b, que se convirtió, sin purificación, en el ácido libre IV-3b mediante una oxidación de Jones. El aceite se purificó por cromatografía en columna, produciendo el ácido libre de fórmula IV-3b con un rendimiento del 30% en tres etapas.

Componentes básicos de ácido IVβ-2 (n = 2 y PG = H, CH₃ o bencilo): ácido 3-(3-Benciloxi/Metoxi/Hidroxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15β-il-propanoico opcionalmente 2-sustituido



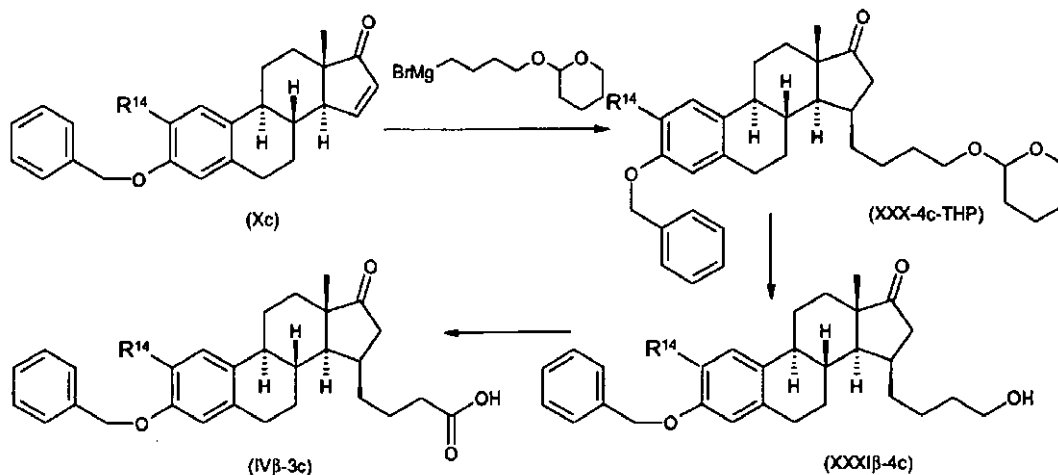
El ácido carboxílico opcionalmente 2-sustituido IVβ-2 puede prepararse mediante oxidación del derivado de alcohol de fórmula XXXIβ-3b o XXXIβ-3c de acuerdo con la preparación del ácido carboxílico IVβ-3b (véase la sección para la preparación de los derivados de alcohol a continuación para la síntesis de XXXIβ-3b y XXXIβ-3c) y opcionalmente la desbencilación posterior de la función hidroxilo C3.

Componente básico de ácido IVβ-3c: Ácido 4-(3-Benciloxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15β-il)-butírico opcionalmente 2-sustituido



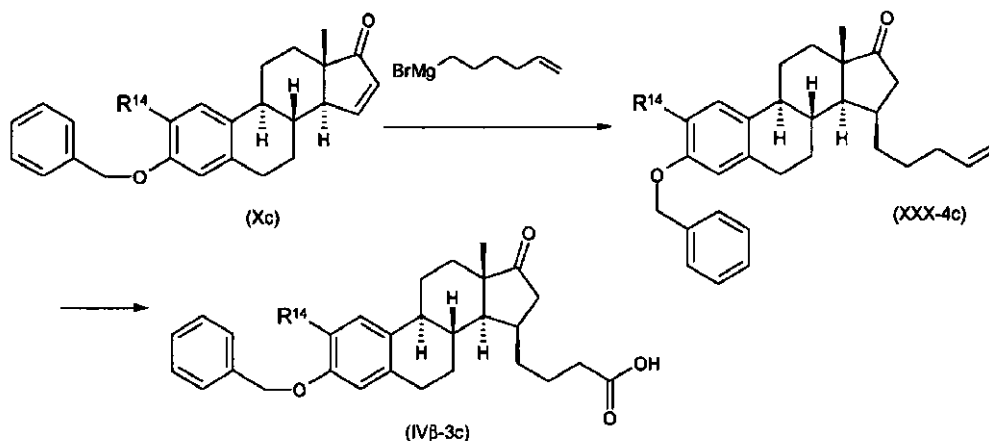
La síntesis del componente básico de ácido de la fórmula IV β -3c se realiza de acuerdo con cualquiera de los procedimientos representados en los siguientes esquemas 7A, 7B y 7C. Además, el esquema de reacción 7A también administra el componente básico estrona-alcohol en forma del intermedio de fórmula XXXI β -4c. El mismo tipo de procedimiento puede aplicarse para n = 4, 5 ó 6 y para otros sustituyentes alquilarilo en la posición R¹⁴ usando el BrMg-alcoxi C₅-C₇-THP apropiado como reactivo de Grignard.

ESQUEMA 7A



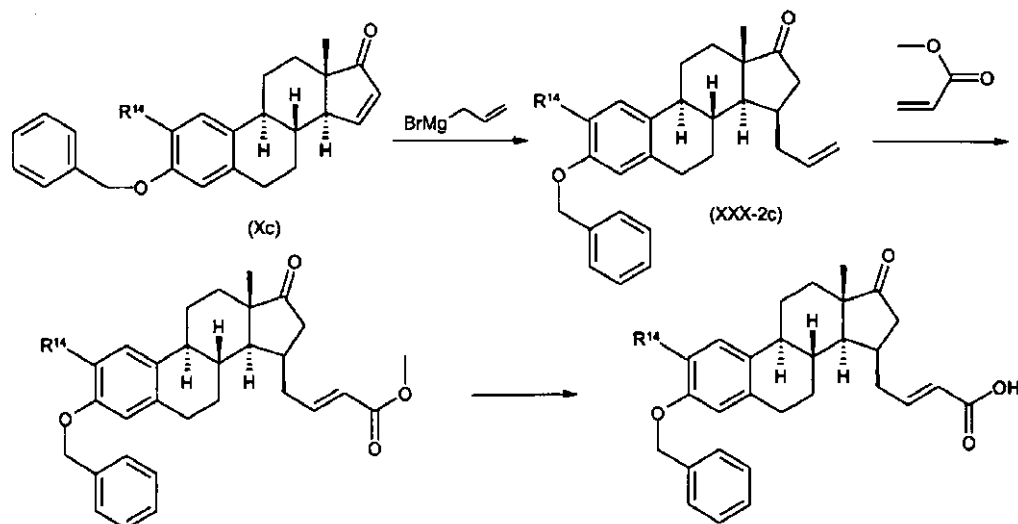
El 4-bromo-butanol-THP éter se preparó añadiendo una solución de HBr a THF a reflujo. El bromuro resultante se disolvió en DCM y se añadieron p-TosOH y DHP a 0 °C para dar el alcohol protegido. Éste se filtró sobre SiO₂ y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna, produciendo el 9,3% en 2 etapas. El alcohol protegido se disolvió en THF y se añadió al magnesio activado, y el reactivo de Grignard resultante se añadió a CuI₂ en HMPA. El derivado de estrona 15,16-insaturado de fórmula Xc (preferiblemente con R¹⁴ = H), disuelto en THF seco y TMSCl, se añadió a - 40 ± 5 °C. Posteriormente, el compuesto resultante XXX-4c-THP se desprotegió con p-TosOH/MeOH para dar XXXI β -4c con un rendimiento del 47% en 2 etapas, que se convirtió, sin purificación, en el ácido libre IV β -3c mediante una oxidación de Jones con un rendimiento del 96%.

ESQUEMA 7B

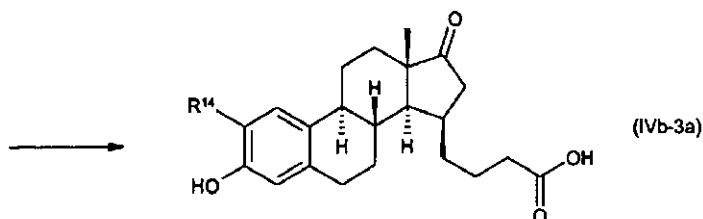


El derivado de estrona 15,16-insaturado de fórmula Xc (preferiblemente con R¹⁴ = Etilo, n-Propilo o Metoxietilo) se sometió a una 1,4-adición usando un reactivo de Grignard recién preparado. Posteriormente, el compuesto resultante XXX-4c se oxidó para dar el ácido libre IV β -3c (véase también la reacción ESQUEMA 12).

ESQUEMA 7C

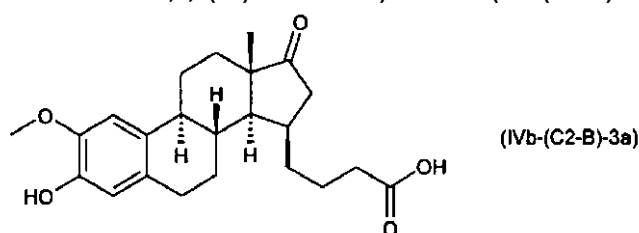


ESQUEMA 7C, continuación



- 5 El derivado de estrona 15,16-insaturado de fórmula Xc (preferiblemente con R¹⁴ = Metoxi) se sometió a una 1,4-adición usando un reactivo de Grignard recién preparado. Posteriormente, el compuesto resultante XXX-2c se hizo reaccionar con éster metílico del ácido acrílico usando un catalizador de Grubb II, conocido como metátesis de olefinas. Después de la eliminación del grupo metilo, el ácido libre (IVβ-3a) se obtiene por hidrogenación y desprotección. Como alternativa, las dos últimas etapas pueden realizarse en orden inverso.

10

Síntesis detallada para compuestos ejemplares**Ácido 4-(3-hidroxi-2-metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15b-il)-butírico (IVb-(C2-B)-3a)**

- 15 El compuesto (IVβ-(C2-B)-3a) se preparó de acuerdo con el procedimiento general representado en el ESQUEMA 7C partiendo del compuesto (X-C2-B).

15β-Alil-3-benciloxi-2-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (XXXβ-(C2-B)-2c):

- 20 En una atmósfera de N₂, se disolvieron LiCl (247 mmol) y CuI (247 mmol) en THF (500 ml). La solución obtenida se enfrió a T_{interna} = -78 °C, y se añadió gota a gota alil-MgBr (1 M en Et₂O, 246 mmol) durante 1,5 h. Después de agitar durante 0,5 h, se añadió TMSCl (171 mmol) y la mezcla de reacción se agitó adicionalmente a T_{interna} = -78 °C durante 0,5 h. Después, se añadió gota a gota una solución de (X-C2-B) (26,5 g, 68,2 mmol) en THF (250 ml) durante 1,5 h. La mezcla de reacción se agitó a T_{interna} = -78 °C durante 1,5 h, después de lo cual se dejó calentar a TA, se inactivó con NH₄Cl (ac.) sat. (600 ml), y se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y el residuo se lavó con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se aisló de los filtrados combinados, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N, NH₄OH (ac.) 1 N y salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para producir (XXX-(C2-B)-2c) (34,8 g, 98%).

30

Éster metílico del ácido 4-(3-benciloxi-2-metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-but-2-enoico:

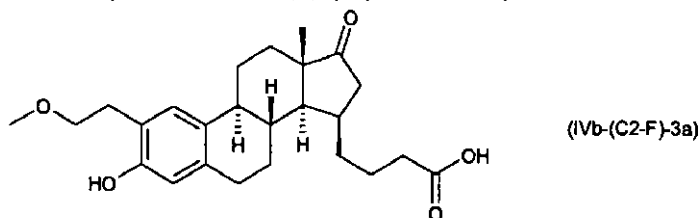
En una atmósfera de N₂, en un recipiente de vidrio secado al horno, se añadieron el catalizador de Grubbs II (2,36 mmol) a una solución de (XXX-(C2-B)-2c) (60,4 mmol) y acrilato de metilo (150 mmol) en DCM (500 ml). La mezcla obtenida se agitó a TA durante una noche, se calentó a T_{interna} = 39 °C durante 8 h, después de lo cual se dejó enfriar a TA. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para formar 30,8 g de resina, que se aplicó a SiO₂ (1500 ml) con DCM y se eluyó con un gradiente de DCM:EtOAc (de 99:1 a 90:10) para producir el compuesto deseado (18,5 g, 63%) (Fr = 0,1 (DCM)). Se disolvió en THF (250 ml) y se calentó a reflujo con carbón activado (1 g) durante 20 min. La mezcla obtenida se dejó enfriar a TA, se filtró y el filtrado se concentró al vacío.

Éster metílico del ácido 4-(3-hidroxi-2-metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-butírico VII β -(C2-B)-3a-1)

Una solución de éster metílico del ácido 4-(3-benciloxi-2-metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-but-2-enoico (17,3 g, 2,36 mmol) en THF (440 ml) y MeOH (440 ml) se purgó con H₂ (globo). Después, se añadió Pd (al 10% sobre carbono, H₂O al 50%) (1,80 g), y la mezcla obtenida se agitó a presión de H₂ durante una noche. La mezcla de reacción se filtró sobre dos papeles de filtro y se concentró al vacío para producir el compuesto deseado (VII β -(C2-B)-3a-1) (13,8 g, 97%), que representa un compuesto que está dentro del alcance de la presente invención.

Ácido 4-(3-hidroxi-2-metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-butírico (IV β -(C2-B)-3a)

Se añadió una solución de LiOH-H₂O (197 mmol) en H₂O (450 ml) a una solución de (VII β -(C2-B)-3a-1) (34,5 mmol) en THF (450 ml) y la mezcla obtenida se agitó a TA durante una noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío para retirar el THF y se diluyó con H₂O. La mezcla se lavó con DCM, se acidificó con HCl 1 N a pH 1 y se extrajo con DCM. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para producir (IV β -(C2-B)-3a) (11,7 g, 88%).

Ácido 4-(3-hidroxi-2-(2-metoxi-etil)-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-butírico

El compuesto (IV β -(C2-F)-3a) se preparó de acuerdo con el procedimiento general representado en el ESQUEMA 7C partiendo del compuesto (X-C2-F).

15-Alil-3-(benciloxi)-2-(2-metoxi-etil)-estra-1,3,5(10)trien-17-ona (XXX β -(C2-F)-2c):

Un matraz secado a la llama se cargó con CuI (1,38 mmol) y LiCl (1,38 mmol) en una atmósfera de N₂. Se añadió THF (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente hasta que se obtuvo una solución transparente de color verde. Después de enfriar la solución a -78 °C, se añadió gota a gota bromuro de alil magnesio en EtO₂ (1,38 mmol) y se agitó a -78 °C durante 1 h. Después, se añadió TMSCl (1,38 mmol) en un único lote. Se añadió gota a gota una solución del compuesto X-C2-F (192 mg, 0,46 mmol) en THF (5 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 h y la mezcla se dejó alcanzar la TA durante una noche. La mezcla se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con HCl ac. 1 M (25 ml), NH₄OH ac. 1 M (25 ml) y salmuera (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre NaSO₄ y se concentraron al vacío produciendo el compuesto (XXX β -(C2-F)-2c) (220 mg, máx. 0,46 mmol). La purificación a través de SiO₂ (DMC/metanol = de 100/0 a 98/2) administró el (XXX β -(C2-F)-2c) puro (56 mg, 0,122 mmol, 22%).

Éster etílico del ácido 4-(3-benciloxi-2-(2-metoxi-etil)-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-but-2-enoico:

El compuesto (XXX β -(C2-F)-2c) (46 mg, 0,10 mmol) se disolvió en DCM (5 ml) en una atmósfera de N₂. Se añadieron acrilato de etilo (0,135 mmol) y catalizador de Grubbs II (0,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se concentró al vacío produciendo el compuesto del título (46 mg, 0,086 mmol, 85%) después de la purificación sobre SiO₂ (DCM/MeOH = de 100/0 a 98/2).

Éster etílico del ácido 4-(3-hidroxi-2-(2-metoxi-etil)-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-butírico (VII β -(C2-F)-3a-1)

Se suspendió paladio sobre carbón (10%, 15 mg) en metanol (5 ml) en una atmósfera de N₂. Se añadió cuidadosamente una solución del compuesto anterior (45 g, 0,085 mmol) en THF (5 ml). Se aplicó una atmósfera de H₂ a presión ambiental y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla

de reacción se filtró sobre Celite y la torta de filtro se lavó con THF (10 ml). El filtrado se concentró al vacío produciendo el compuesto (VII β -(C2-F)-3a-1) (40 mg, máx. 0,085 mmol), que también representa un compuesto que está dentro del alcance de la presente invención.

5 Ácido 4-(3-hidroxi-2-(2-metoxi-etil)-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-butírico (IV β -(C2-F)-3a)

El compuesto anterior (40 mg, máx. 0,085 mmol) se disolvió en una mezcla de THF (2 ml), agua (2 ml) y LiOH-H₂O (0,45 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El THF se retiró al vacío y el residuo se diluyó con agua (5 ml). La capa alcalina se lavó con DCM (1 x 10 ml) y la capa orgánica se desechó. La capa de agua se acidificó hasta pH 3 usando HCl ac. 1 M y se extrajo con DCM (4 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío produciendo el compuesto (IV β -(C2-F)-3a) (26 mg, 0,063 mmol, 74%) en forma de un sólido de color pálido.

Los siguientes componentes básicos adicionales se prepararon de acuerdo con este procedimiento:

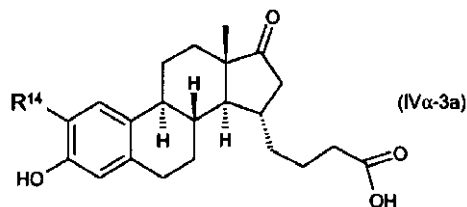
15

Ácido 4-(3-hidroxi-2-etil-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-butírico (IV β -(C2-C)-3a)

Ácido 4-(3-hidroxi-2-propil-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-butírico (IV β -(C2-G)-3a)

Componente básico de ácido opcionalmente 2-sustituido con una estereoquímica en C15: IV α -3a (n = 3 y PG = H):

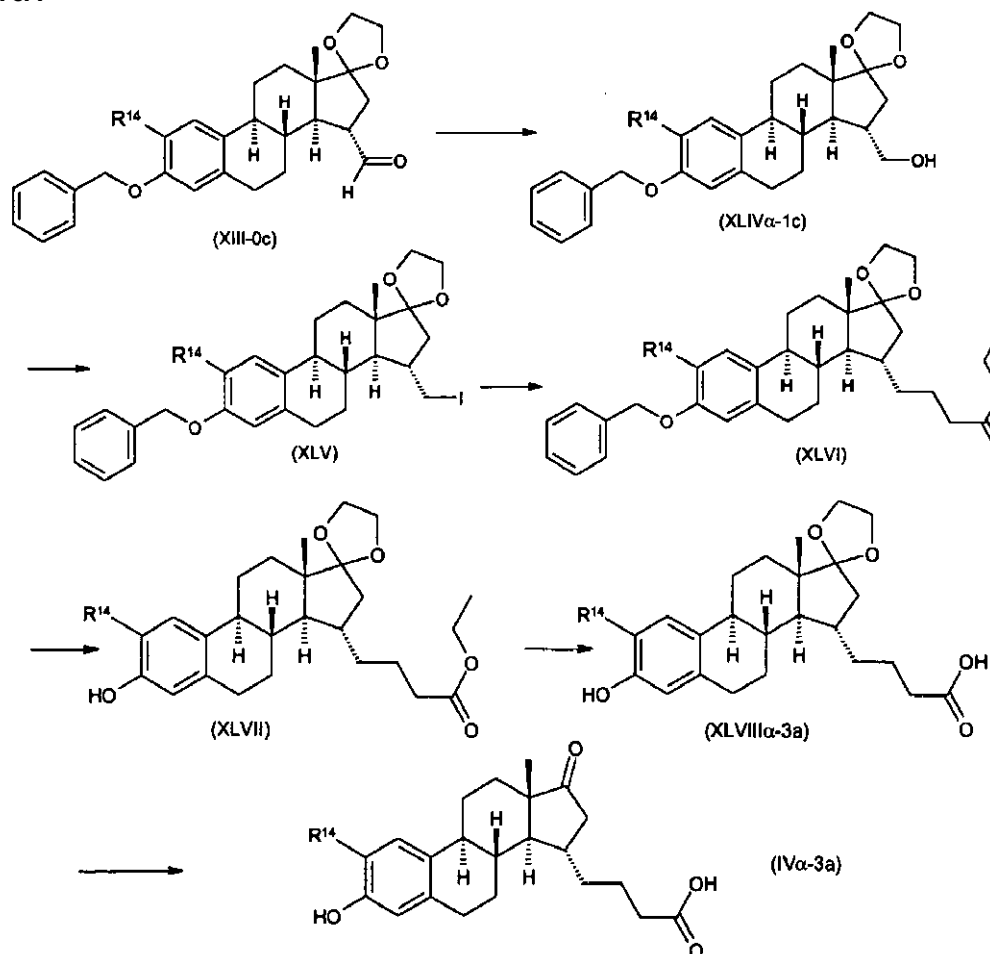
20 Ácido 4-(3-hidroxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-butírico



Las etapas individuales en la síntesis del componente básico de ácido opcionalmente 2-sustituido de la fórmula IV α -3a se realizan de acuerdo con cualquiera de los procedimientos representados en los esquemas 8A y 8B. Además, el esquema de reacción 8A también administra el componente básico de estrona-alcohol aún protegido con cetel en forma del intermedio de fórmula XLIV α -1c. La desbencilación y la desprotección administran la estrona-alcohol XXXI α -1a.

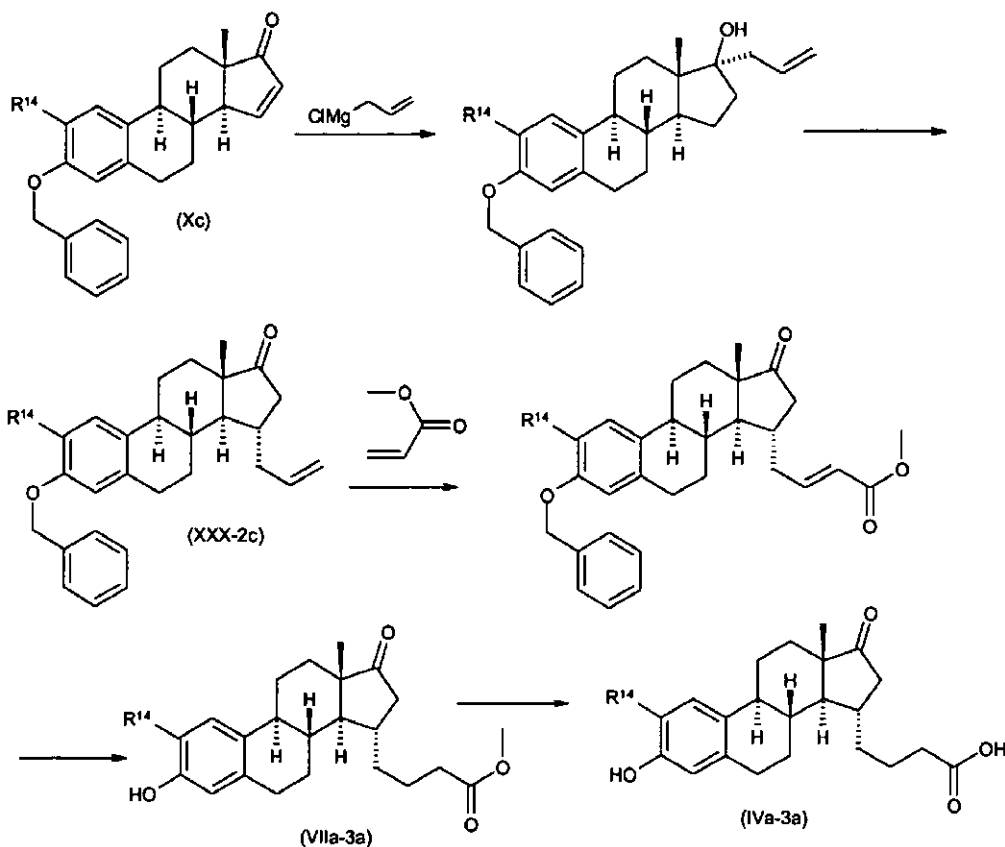
25

ESQUEMA 8A



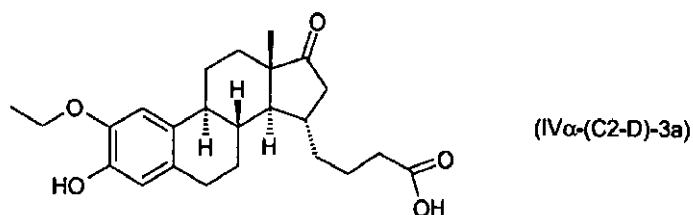
La reducción del aldehído XIII-0c con NaBH₄ (EtOH, 2 h, TA) dio el alcohol XLIV α -1c, que se trató adicionalmente con yodo, trifetilfosfina e imidazol para dar el yoduro XLV. Posteriormente, se acopló acrilato de etilo al yodo XLV y dio el compuesto XLVI después de la purificación por cromatografía en columna. La reducción del compuesto XLVI se realizó en una atmósfera de H₂ para dar el compuesto XLVII, que se transformó en el componente básico de ácido carboxílico protegido XLVIII α -3a por saponificación. El ácido carboxílico IV α -3a se obtuvo por desprotección.

ESQUEMA 8B



El grupo alilo se introdujo en el derivado de estrona 15,16-insaturado opcionalmente C2-sustituido de fórmula Xc por reacción con cloruro o bromuro de alilmagnesio seguido de una transposición de oxi-cope catalizada por KH y 18-corona-6. Posteriormente, el compuesto resultante XXX-2c se hizo reaccionar con éster metílico del ácido acrílico usando un catalizador de Grubbs II, conocido como metátesis de olefinas. El ácido libre (IV α -3a) se obtiene por hidrogenación, desprotección, y, en la última etapa, hidrólisis del éster metílico con LiOH.

Síntesis detallada para ácido 4-(2-etoxi-3-hidroxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-butírico



10 17-Alil-3-(benciloxi)-2-etoxi-estra-1,3,5(10)trien-17-ol

Se añadió gota a gota cloruro de alilmagnesio (1,7 M en THF, 48,39 mmol) a una solución de cetona X-C2-D (6,5 g, 16,1 mmol) en THF (200 ml) en una atmósfera de N₂ a 0 °C. Después de agitar durante 4 h a 0-5 °C, la solución se vertió en NH₄Cl ac. sat. La capa de agua se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO₃ sat., se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío produciendo 7,8 g (100%) en forma de un aceite espeso de color amarillo.

20 15 α -Alil-3-benciloxi-2-etoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (XXX-(C2-D)-2c)

Se suspendió KH al 30% en aceite (89,98 mmol) en THF (50 ml), en una atmósfera de N₂. Se disolvieron 17-alil-3-(benciloxi)-2-etoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol (7,7 g, 17,30 mmol) y 18-corona-6 (88,25 mmol) en THF (200 ml) y se añadieron gota a gota en 40 min. La mezcla se agitó durante 3 h a TA. La mezcla se vertió cuidadosamente en IPA a través de una cánula. La mezcla se vertió en NH₄Cl ac. sat. La capa de agua se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación a través de filtración sobre sílice (eluyente de heptano a DCM al 40% en heptano) proporcionó 4,2 g

(9,51 mmol, 55%) de (XXX-(C2-D)-2c).

Éster metílico del ácido 4-(3-benciloxi-2-etoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)but-2-enoico

- 5 El sustrato (XXX-(C2-D)-2c) (4,2 g, 9,51 mmol) se disolvió en DCM (100 ml) en una atmósfera de N₂. Se añadieron acrilato de metilo (23,76 mmol) y el catalizador de Grubbs (II) (0,380 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante una noche. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 4,7 g de un sólido de color pardo oscuro. La purificación a través de cromatografía en columna produjo 3,17 g (66%) de un semi-sólido de color pardo.

10 Éster metílico del ácido 4-(3-hidroxi-2-etoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il) butírico (VII α -(C2-D)-3a)

- Se disolvió éster metílico del ácido 4-(3-benciloxi-2-etoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il) but-2-enoico (3,17 g, 6,30 mmol) en THF (80 ml) y MeOH (80 ml). Se añadió Pd/C al 10% (50% en agua, 0,3 g). La mezcla se agitó a 1 atm de H₂ (globo) a TA durante 48 h. La mezcla se filtró sobre Celite. La torta de filtro se aclaró con MeOH y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2,8 g (6,72 mmol, 100%) de un sólido de color verdoso.

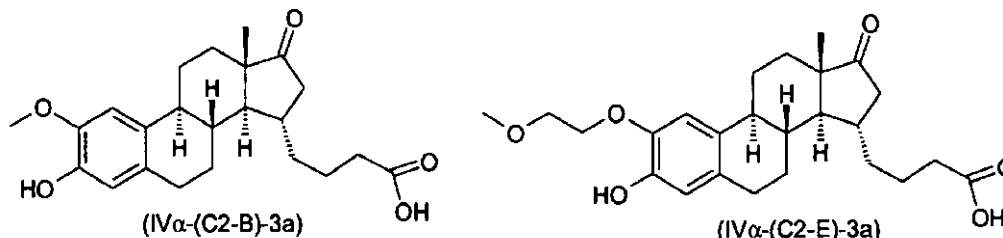
Ácido 4-(2-etoxi-3-hidroxi-17-oxo-estra-1,3,6(10)-trien-15 α -il)-butírico (IV α -(C2-D)-3a)

- 20 Se disolvió éster metílico (VII α -(C2-D)-3a) (2,8 g, 6,72 mmol) en THF (80 ml). Se disolvió LiOH (39,86 mmol) en agua (80 ml) y se añadió en una porción. La solución se agitó a TA durante una noche. La solución se concentró al vacío y se añadió agua (350 ml). La capa de agua se lavó con DCM (3 x 200 ml) y se acidificó a pH 1 con HCl 2 N y se extrajo el DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para proporcionar 1,84 g (68%) de espuma de color blanco, pureza por LC-MS del 97-100%.

- 25 ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,95 (s, 3H), 1,25 (m, 2H), 1,4 (t, 3H), 1,5 (m, 3H), 1,60-2,1 (m, 6H), 2,1-2,45 (m, 6H), 2,80 (m, 3H), 4,1 (c, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,80 (s, 1 H)

Ácido 4-(3-hidroxi-2-metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-butírico (IV α -(C2-B)-3a) y ácido 4-(3-Hidroxi-2-(2-metoxi-etoxi)-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-butírico (IV α -(C2-E)-3a)

30



Estos dos intermedios se sintetizaron de forma correspondiente a partir de las cetonas X-C2-B y X-C2-E, respectivamente.

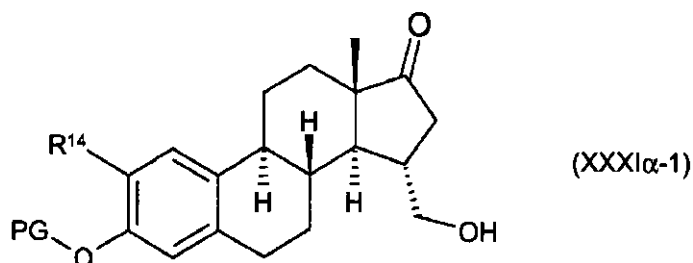
35 Ácido 4-(3-hidroxi-2-(2-metoxi-etoxi)-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-butírico (IV α -(C2-E)-3a)

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0,95 (s, 3H), 1,3 (t, 2H), 1,5 (m, 3H), 1,6-2,1 (m, 6H), 2,1-2,4 (m, 6H), 2,8 (m, 3H), 3,4 (s, 3H), 3,7 (t, 2H), 4,1 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,9 (s, 1 H)

40 Ácido 4-(3-hidroxi-2-metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-butírico (IV α -(C2-B)-3a)

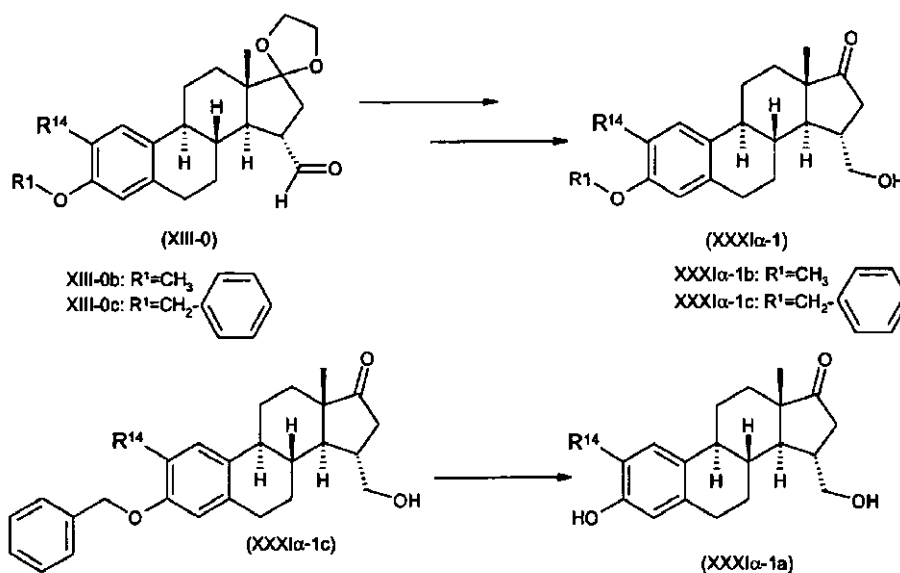
¹H RMN (desplazamientos en ppm): 0,96-1,04 (s, 3H), 1,20-2,48 (m, 16H), 2,70-2,94 (m, 3H), 3,80-3,92 (s, 3H), 6,60-6,68 (s, 1H), 6,76-6,80 (s, 1H).

- 45 IIIc. Los compuestos de fórmula XXXI (derivados de alcohol): Componente básico de 15-hidroxi-alkilo C₁-C₆-estrone-alcohol opcionalmente 2-sustituido XXXI α -1 (n = 1)



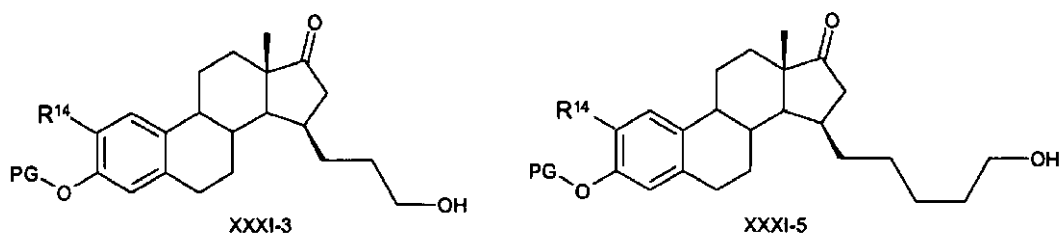
La síntesis de los derivados de alcohol XXXIa-1a (PG = R¹ = H), XXXIa-1b (PG = R¹ = CH₃), y XXXIa-1c (PG = R¹ = bencilo) se representa en el siguiente esquema 9:

5 **ESQUEMA 9**



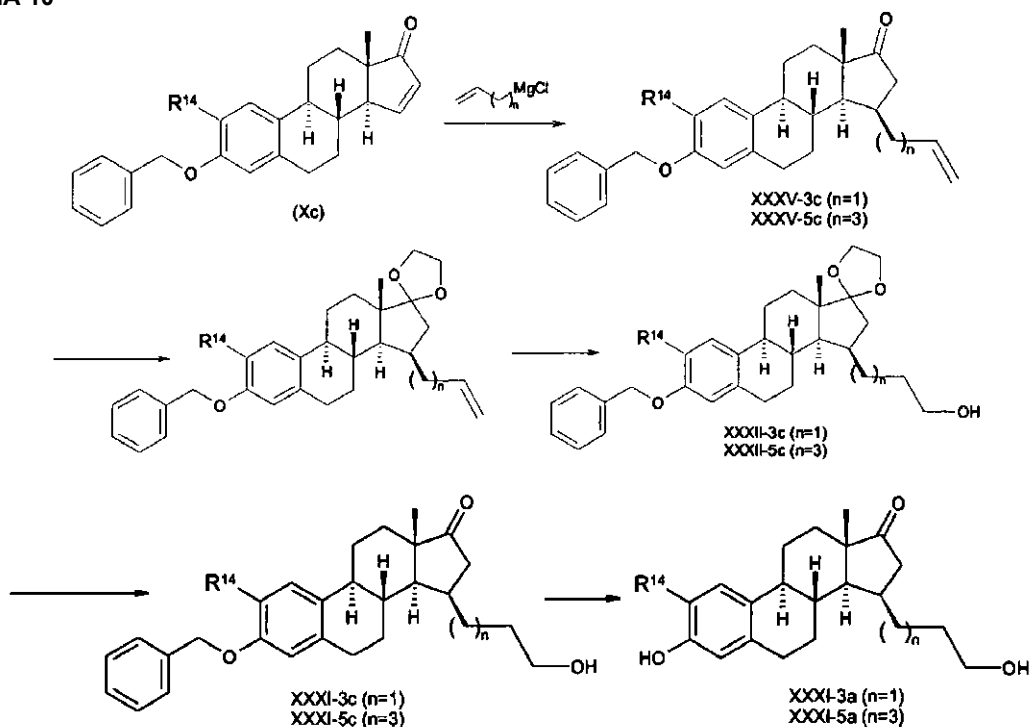
La reducción de los aldehídos XIII-Ob o XIII-Oc usando NaBH₄ seguido de hidrólisis de cetal proporcionó los alcoholes correspondientes XXXI α -1b y XXXI α -1c. El alcohol XXXI α -1c se desbenciló para dar XXXI α -1 a usando Pd/C y una atmósfera de hidrógeno de 5 bar.

10 Componentes básicos de alcohol XXXI-3c y XXXI-3a (n = 3) y XXXI-5c y XXXI-5a (n = 5) con PG = R¹ = bencilo o PG = R¹ = H):



15 La síntesis de los componentes básicos de alcohol opcionalmente 2-sustituidos de fórmula XXXI-3 y XXXI-5 se representa en el siguiente esquema 10.

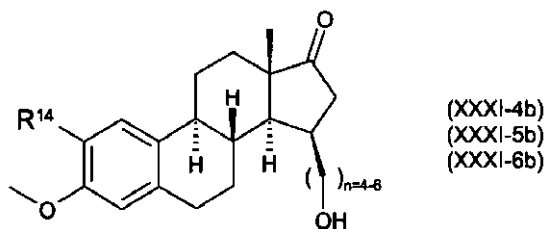
ESQUEMA 10



5 El derivado de estrona 15,16-insaturado de fórmula Xc (preferiblemente con $R^{14} = H$, Etilo, n-Propilo o Metoxietilo) se sometió a una 1,4-adición usando un reactivo de Grignard recién preparado (cloruro de alilmagnesio o cloruro de pentenilmagnesio) que administra el compuesto XXXV. Después de la protección de la funcionalidad de cetona en C17 como cetala, la cadena lateral de alqueno se hidrobora y se oxidó posteriormente para proporcionar el compuesto XXXII. Después de la desprotección de la función cetona C17 por tratamiento con pTosOH, la función bencilo se retira por escisión opcionalmente para administrar los componentes básicos de alcohol XXXI-3 y XXXI-5, respectivamente.

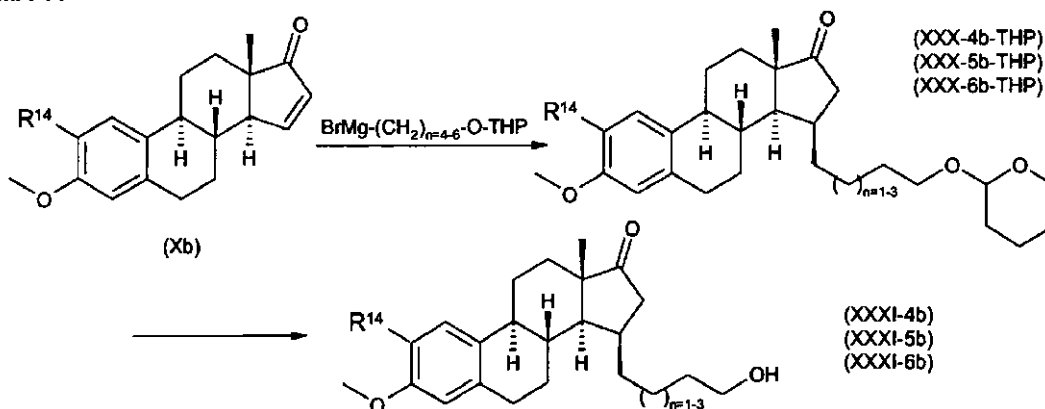
Componentes básicos de alcohol XXXI-4b, XXXI-5b, XXXI-6b ($n = 4, 5, 6$):

15 β -(4-Hidroxi-alquil C_4-C_6)-3-metoxi-estra-1,3,5 (10)-trien-17-ona:

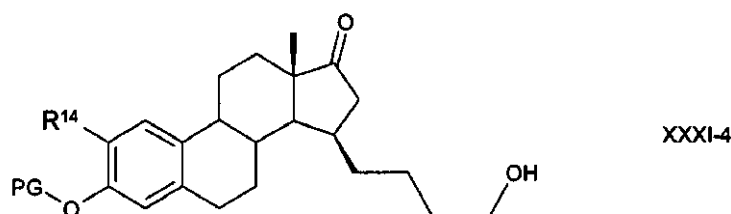


15 La síntesis general del componente básico de alcohol de fórmula XXXI-4/5/6b se representa en el siguiente esquema 11.

ESQUEMA 11

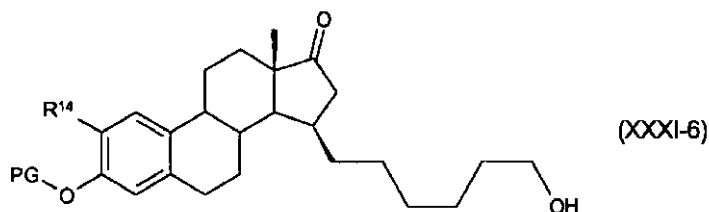
Procedimiento general

- 5 Se añadió magnesio (3-10 equiv.) en un matraz de tres bocas seco en una atmósfera de N₂ y se activó por yodo. El compuesto de bromo (2-6,5 equiv.) disuelto en THF seco se añade gota a gota al magnesio. La mezcla de reacción se deja reaccionar durante 1-2 h a TA o reflujo. La solución se transfiere a un matraz de tres bocas seco que contiene CuI (0,06-0,7 equiv.) y DMPU o HMPA (2-7 equiv.) en THF seco enfriado a -40 °C. La mezcla resultante se agita durante 30 min a -40 °C después de lo cual se añaden gota a gota una mezcla de derivado de estrona 15,16-insaturado de fórmula X (1 equiv.) y TMSCI (2-2,5 equiv.) disuelto en THF. Después de la adición completa, la
- 10 mezcla se deja alcanzar la TA. Después, se añade una solución de NH₄Cl, las capas se separan y la fase acuosa se extrae con EtOAc (3 x). Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evapora. El producto en bruto se disuelve en metanol y se añade K₂CO₃ (1 equiv.) para hidrolizar el silil éter. Después de que se complete la hidrólisis, se añade agua y la mayor parte del metanol se evapora. La mezcla se diluye con EtOAc, las
- 15 capas se separan y la capa de agua se extrae con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y el disolvente se evapora. Después, el producto resultante de fórmula general XXX se trata adicionalmente para dar el alcohol de fórmula general XXXI.

Componente básico de alcohol XXXI-4 (n = 4) con PG = Bencilo o H

- 20 La síntesis detallada de estos compuestos ya se muestra en la sección para la síntesis del componente básico de ácido de la fórmula IV-3c anterior. El derivado de 3-hidroxi puede obtenerse por desbencilación del compuesto XXXI-4c.

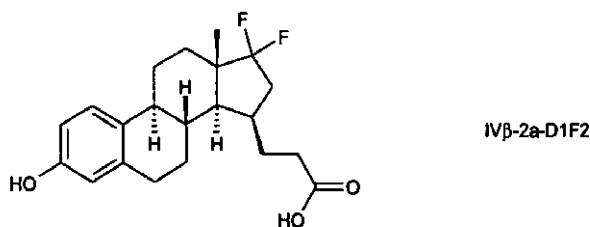
- 25 Componentes básicos de alcohol XXXI-6c y XXXI-6a (n = 6):



La síntesis detallada de estos compuestos se realiza de acuerdo con el procedimiento general mostrado en el ESQUEMA 11 partiendo del derivado de estrona 15,16-insaturado Xc como educto. El derivado 3-hidroxi puede obtenerse por hidrólisis del compuesto XXXI-6c.

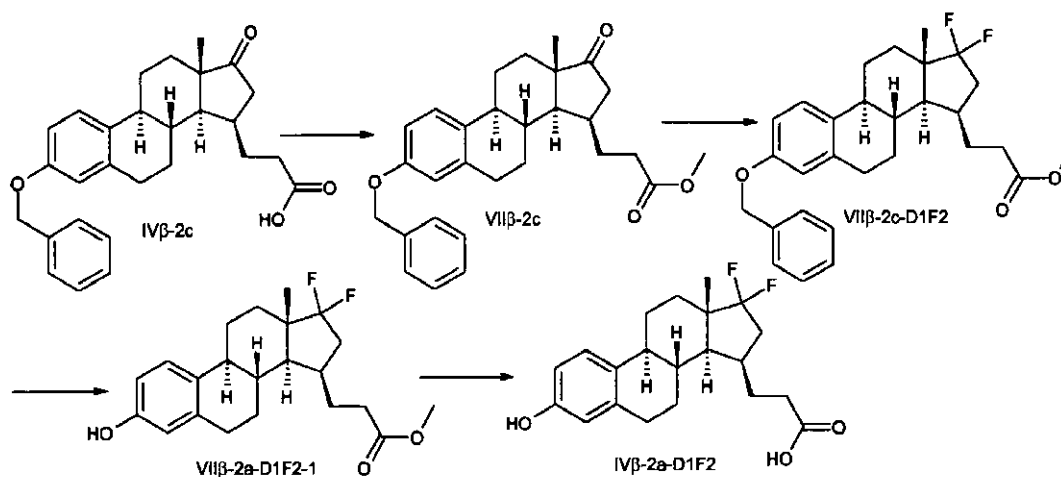
- 30 III d. Compuestos opcionalmente 2-sustituidos de fórmula IV con sustitución de la función ceto C17

Ácido 3-(17,17-difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15β-il)-propanoico (IVβ-2a-D1 F2)



Las etapas individuales en la síntesis del componente básico de ácido de la fórmula IVβ-2a-D1 F2 se representan en el siguiente esquema 12.

5 ESQUEMA 12



Se transforma ácido 3-(3-benciloxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15β-il)-propanoico de fórmula IVβ-2c en el éster metílico correspondiente mediante una reacción de esterificación como se representa en el diagrama de flujo general II usando un acoplamiento de EDCI. La fluoración del éster metílico obtenido con deoxofluor dio el compuesto VIIβ-2c-D1F2. La desbencilación posterior seguido de saponificación con LiOH proporcionó el componente básico deseado IVβ-2a-D1F2.

Síntesis detallada

15 Éster metílico del ácido 3-(3-benciloxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15β-il)-propiónico (VIIβ-2c)

Una mezcla del compuesto IVb-2c (38 mmol), Et₃N (117 mmol), MeOH (44 mmol), HOBT (44 mmol) y EDCI (49 mmol) en DCM (650 ml) se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se lavó con HCl 1 N y H₂O. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío para producir VIIβ-2c (38 mmol, 99%) en forma de un aceite de color naranja.

Éster metílico del ácido 3-(3-Benciloxi-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-15β-il)-propiónico

Se añadió Deoxofluor (50% en tolueno, 247 ml, 670 mmol) a una solución de VIIβ-2c (27,2 g, 60,9 mmol) en tolueno (130 ml). La mezcla se agitó durante 5 d, durante lo cual se añadieron dos veces 10 gotas de EtOH. Se añadió DCM (200 ml) y la mezcla se enfrió sobre hielo. Se añadió Na-HCO₃ saturado (300 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para dar VIIβ-2c-D1 F2 en bruto (26,5 g). La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, DCM-heptano, 2:1 a DCM) dio VIIβ-2c-D1 F2 (2,94 g, 6,3 mmol, 10%) en forma de un aceite de color amarillo.

Éster metílico del ácido 3-(17,17-difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15β-il)-propiónico

Una mezcla de VIIβ-2c-D1 F2 (2,94 g, 6,3 mmol), Pd/C (10%, 440 mg), MeOH (75 ml) y EtOAc (32 ml) se agitó durante 2 d en una atmósfera de 1 bar de H₂. Después de 1 día, se añadió una porción más de Pd/C (484 mg). La mezcla se filtró sobre Celite y la torta de filtro se lavó con MeOH y EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para dar 2,1 g del VIIβ-2a-D1 F2 en bruto. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂, DCM) dio VIIβ-2a-D1 F2 (1,46 g, 3,9 mmol, 61%) en forma de un aceite de color amarillo.

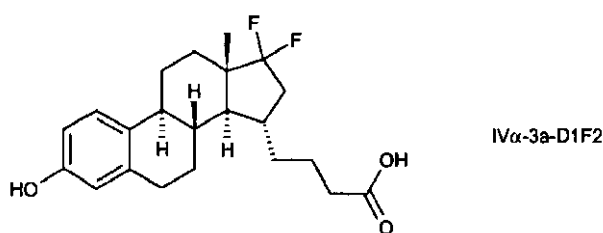
Ácido 3-(17,17-difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15β-il)-propiónico (IVβ-2a-D1 F2)

Se añadió una solución de LiOH·H₂O (934 mg, 22 mmol) en agua (60 ml) a una solución de VIIβ-2a-D1 F2 (1,46 g, 3,9 mmol) en THF (60 ml). La mezcla se agitó durante una noche y se concentró al vacío. Se añadió agua (250 ml) y la mezcla se lavó con DCM y el pH se ajustó a 1. La capa ac. se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío para producir IVβ-2a-D1 F2 (1,2 g, 3,3 mmol, 85%) en forma de una espuma de color amarillo.

Listado de ¹H RMN: 1,027-1,34 (s, 3H), 1,408-2,421 (m, 15H), 2,837-2,960 (m, 2H), 6,573-6,651 (m, 2H), 7,121-7,257 (d, 1H).

10 Listado de ¹⁹F-RMN: -104- -106 (d, 1F), -115- -117 (d, 1 F).

Ácido 4-(17,17-difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15α-il)-butanoico (IVα-3a-D1 F2)



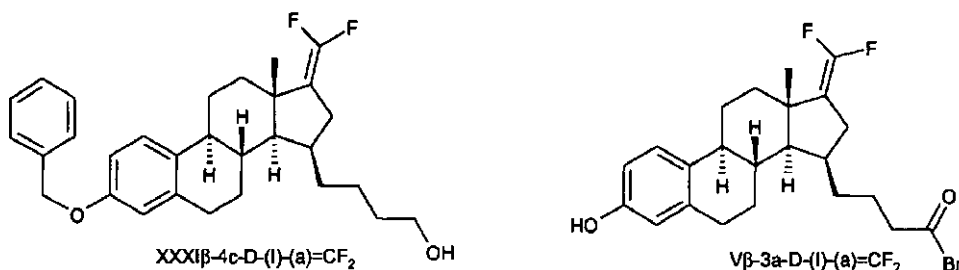
15 El componente básico de ácido de fórmula IVα-3a-D1 F2 se sintetizó partiendo del compuesto del intermedio Xc y usando las etapas de reacción que se han representado en el ESQUEMA 8B: El grupo alilo se introdujo en el derivado de estrona 15,16-insaturado de fórmula Xc por reacción con cloruro de alilmagnesio seguido de una transposición de oxi-cope catalizada por KH y 18-Corona-6. Posteriormente, el compuesto resultante XXX-2c se hizo reaccionar con éster metílico del ácido acrílico usando un catalizador de Grubb II (metátesis de olefinas). Después, desviándose del ESQUEMA 8B, la función ceto 17 del éster metílico del ácido 4-(3-Benciloxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15α-il)but-2-enoico resultante se convirtió en un grupo bisfluoro usando deoxofluor como se ha descrito para VIIβ-2c-D1F2. Posteriormente, se realizó una etapa de hidrogenación bien conocida para obtener la cadena lateral del éster del ácido butanoico, y finalmente el éster se hidrolizó con LiOH para dar el compuesto diana.

25 Listado de ¹H RMN: 0,94 (s, 3H), 1,10-2,06 (m, 4H), 2,18-2,55 (m, 14H), 2,74-2,92 (m, 2H), 6,52 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H)

Listado de ¹⁹F-RMN: -104,5 (dd, 1F), -117,0 (d, 1F).

30 4-(3-benciloxi-17-difluorometileno-estra-1,3,5(10)-trien-15-il)butan-1-ol

Bromuro de 4-(17-difluorometileno-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15-il)-butirilo



35 La síntesis de XXXIβ-4c-D-(l)-(a)=CF₂ se consiguió en una reacción de 3 etapas partiendo del compuesto del intermedio XXXIβ-4c usando la reacción de Horner como se ha descrito para la etapa de síntesis general D-(l)-(a). Posteriormente, el derivado de alcohol fluorado XXXI-4c-D-(l)-(a)=CF₂ se convirtió en el ácido libre mediante una oxidación de Jones seguido de una etapa de desbencilación usando BBr₃ para administrar el intermedio deseado Vβ-3a-D-(l)-(a)=CF₂.

40 Síntesis detallada:

3-Benciloxi-15-[4-(terc-butildimetilsilanilo)-butil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona

45 A una solución del intermedio XXXIβ-4c (108 mg; 0,25 mmol) e imidazol (41,0 mg; 0,60 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió gota a gota cloruro de terc-butildimetilsililo (0,30 ml; 0,30 mmol; 1 M en THF). Después de agitar durante 16 h a TA, la mezcla de reacción se vertió en H₂O y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas se secaron sobre MgSO₄. Después de la retirada del disolvente, el residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, DCM) para

producir 3-Benciloxi-15-[4-(terc-butildimetilsilaniloxi)-butil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (126 mg, 92%) en forma de un aceite incoloro.

4-(3-Benciloxi-17-difluorometileno-estra-1,3,5(10)-trien-15-il)-butoxil-terc-butildimetilsilano

5 Se añade gota a gota diisopropilamida de litio (0,60 ml; 1,08 mmol; 1,8 M en THF/Heptano/Etilbenceno) a una solución de éster dietílico del ácido difluorometil-fosfónico (204 mg; 1,08 mmol) en THF (3 ml) a -78 °C y se agita durante 30 min. Posteriormente, se añade una solución de la cetona obtenida en la etapa de reacción anterior (148 mg; 0,27 mmol) en THF (4 ml) y la mezcla se agita durante 30 min y adicionalmente hasta que la mezcla se calienta a TA. La mezcla se calienta durante 5 h a reflujo y se deja enfriar a TA. Después de la adición de agua, la solución se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, 1:2 de DCM/Hexano) para producir 4-(3-Benciloxi-17-difluorometileno-estra-1,3,5(10)-trien-15-il)-butoxil-terc-butildimetilsilano (107 mg, 68%) en forma de un aceite incoloro.

4-(3-Benciloxi-17-difluorometileno-estra-1,3,5(10)-trien-15-il)-butan-1-ol XXXIβ-4c-D-(l)-(a)=CF₂

Una solución del TBDMS-éter obtenido (97,0 mg; 167 μmol) en TBAF (1 ml; 1 mmol; 1 M en THF) se agitó durante 4 h a TA. La mezcla de reacción se vierte en H₂O y se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre MgSO₄. Después de la retirada del disolvente, el residuo se purifica por cromatografía en columna (SiO₂, DCM) para producir XXXIβ-4c-D-(l)-(a)=CF₂ (76,0 mg, 98%) en forma de un sólido de color amarillo.

Ácido 4-(3-benciloxi-17-difluorometileno-estra-1,3,5(10)-trien-15-il)-butírico IVβ-3c-D-(l)-(a)=CF₂

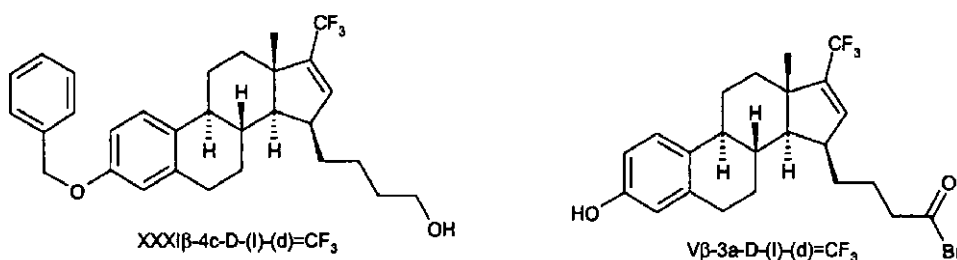
25 Después de disolver el alcohol XXXIβ-4c-D-(l)-(a)=CF₂ en 10 ml de acetona, se añadió reactivo de Jones (1 g de CrO₃, 7 ml de H₂O, 3 ml de H₂SO₄ al 100%) a 0 °C hasta el momento en el que la solución permaneció de color rojizo. Después de agitar durante 10 min, cualquier exceso de reactivo de Jones se destruyó añadiendo isopropanol. Después de la filtración sobre gel de sílice, el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó con DCM y se lavó varias veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó de nuevo a sequedad. El producto en bruto se usó sin ninguna purificación adicional.

Bromuro de 4-(17-difluorometileno-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15-il)-butirilo Vβ-3a-D-(l)-(a)=CF₂

35 El derivado de ácido de estrona desbencilado en bruto IVβ-3c-D-(l)-(a)=CF₂ se disolvió en 10 ml de DCM seco y se añadieron unas pocas gotas de BBr₃ a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se usó directamente en las etapas de reacción adicionales sin ningún tratamiento.

4-(3-Benciloxi-17-trifluorometil-estra-1,3,5(10),16-tetraen-15-il)-butan-1-ol

40 Bromuro de 4-(3-hidroxi-17-trifluorometil-estra-1,3,5(10),16-tetraen-15-il)-butirilo



La síntesis de XXXIβ-4c-D-(l)-(d)-CF₃ se consiguió en una reacción de 4 etapas partiendo del compuesto del intermedio XXXIβ-4c como se ha descrito para la etapa de síntesis general D-(l)-(d). Posteriormente, el derivado de alcohol fluorado XXXI-4c-D-(l)-(d)=CF₃ se convirtió en el ácido libre mediante una oxidación de Jones seguido de una etapa de desbencilación usando BBr₃ para administrar el intermedio deseado Vβ-3a-D-(l)-(d)-CF₃.

3-Benciloxi-15-(4-hidroxibutil)-17-trifluorometil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol

50 Se añadió (trifluorometil)trimetilsilano (7,60 ml; 15,0 mmol; 2 M en THF) a una solución del intermedio XXXIβ-4c (1,08 g; 2,50 mmol) en THF enfriado previamente a 0 °C. Después de la adición de TBAF (60,0 mg; 0,63 mmol), la mezcla de reacción se agitó durante 0,5 h a 0 °C y durante 16 h a TA. Se añadió agua y la solución resultante se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. Después de la retirada del disolvente, el residuo se disolvió en una solución de TBAF (10,0 ml; 10,0 mmol; 1 M en THF) y la mezcla resultante se agitó durante 4 h a TA. Se añadió agua y la solución resultante se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. El aceite restante se purificó por cromatografía en columna (SiO₂; 1:1 de Éter/DCM),

produciendo el compuesto del título (942 mg, 75%) en forma de un aceite incoloro.

4-(3-Benciloxi-17-hidroxi-17-trifluorometil-estra-1,3,5(10)-trien-15-il)-butil éster del ácido 2,2-dimetilpropiónico

- 5 Se añadió gota a gota cloruro de pivaloilo (0,50 ml; 4,10 mmol) a una solución de 3-Benciloxi-15-(4-hidroxibutil)-17-trifluorometil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ol (1,65 g; 3,28 mmol) en piridina (15 ml) a 0 °C. Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se vertió en hielo agua y se agitó durante h más. Después de la extracción con DCM, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, DCM) produciendo el compuesto del título (1,85 g, 96%) en forma de un aceite incoloro.

4-(3-Benciloxi-17-trifluorometil-estra-1,3,5(10),16-tetraen-15-il)-butil éster del ácido 2,2-dimetilpropiónico

- 15 Se añadió cloruro de fosforilo (0,25 ml; 200 μmol) a una solución de 4-(3-benciloxi-17-hidroxi-17-trifluorometil-estra-1,3,5(10)-trien-15-il)-butil éster del ácido 2,2-dimetilpropiónico (80,0 mg; 136 μmol) en piridina (2,50 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 24 h. La mezcla se dejó enfriar a TA, se diluyó con hielo agua y se extrajo con éter. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, DCM) produciendo el compuesto del título (60,0 mg, 78%) en forma de un aceite incoloro.

4-(3-Benciloxi-17-trifluorometil-estra-1,3,5(10),16-tetraen-15-il)-butan-1-ol XXXIβ-4c-D-(l)-d-CF₃

- 25 Se añadió en porciones DIBAH (1,00 ml; 1,00 mmol; 1 M en THF) a una solución del pivaloato (60,0 mg; 106 μmol) en DCM (5 ml) a -78 °C. Después de agitar durante 6 h, se añadió HCl 1 N (20 ml) y la mezcla de reacción se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, DCM) produciendo XXXIβ-4c-D-(l)-d-CF₃ (46,0 mg, 90) en forma de un aceite incoloro.

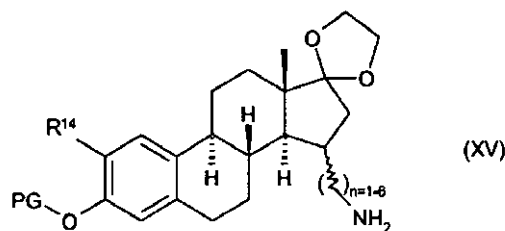
Ácido 4-(3-benciloxi-17-trifluorometil-estra-1,3,5(10),16-tetraen-15-il)-butírico IVβ-3c-D(l)-(d)-CF₃

- 30 Después de disolver 180 mg del alcohol XXXIβ-4c-D-(l)-(d)-CF₃ en 10 ml de acetona, se añadió el reactivo de Jones (1 g de CrO₃, 7 ml de H₂O, 3 ml de H₂SO₄ al 100%) a 0 °C hasta el momento en el que la solución permaneció de color rojizo. Después de agitar durante 10 min, cualquier exceso de reactivo de Jones se destruyó añadiendo isopropanol. Después de la filtración sobre gel de sílice, el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se diluyó con DCM, se lavó varias veces con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó de nuevo a sequedad. El producto en bruto se usó sin ninguna purificación adicional.

Bromuro de 4-(3-hidroxi-17-trifluorometil-estra-1,3,5(10)-trien-15-il)-butirilo Vβ-3a-D-(l)-(d)-CF₃

- 40 El derivado del ácido de estrona bencilado en bruto IVβ-3c-D-(l)-(d)-CF₃ se disolvió en 10 ml de DCM seco y se añadieron unas pocas gotas de BBr₃ a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se usó directamente en etapas de reacción adicionales sin ningún tratamiento.

IIIe. Compuestos opcionalmente 2-sustituido de fórmula XV (componente básico de amina protegido) (n = 1-6)

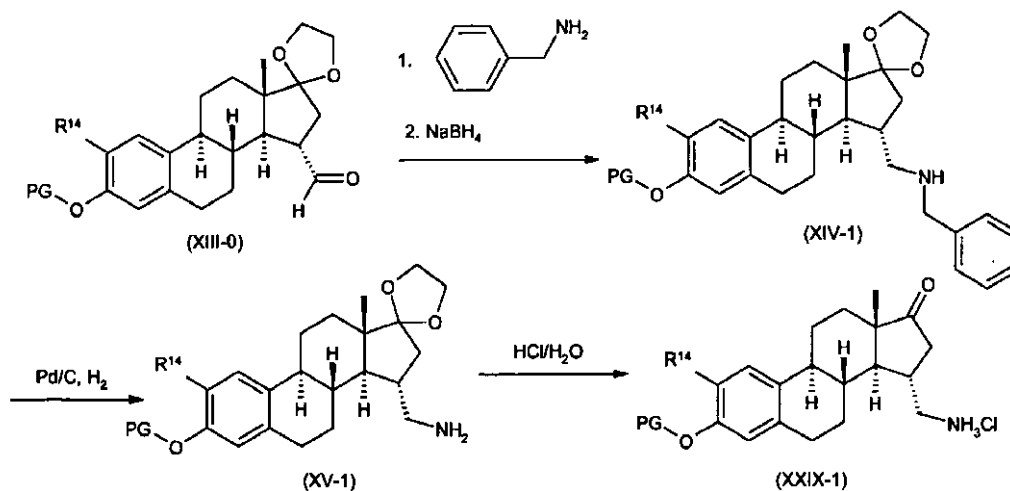


- 45 Componente básico de amina protegido XV-1 (n = 1):

Las etapas individuales en la síntesis del componente básico de amina de la fórmula XV-1 se representan en el siguiente esquema 13.

50

ESQUEMA 13

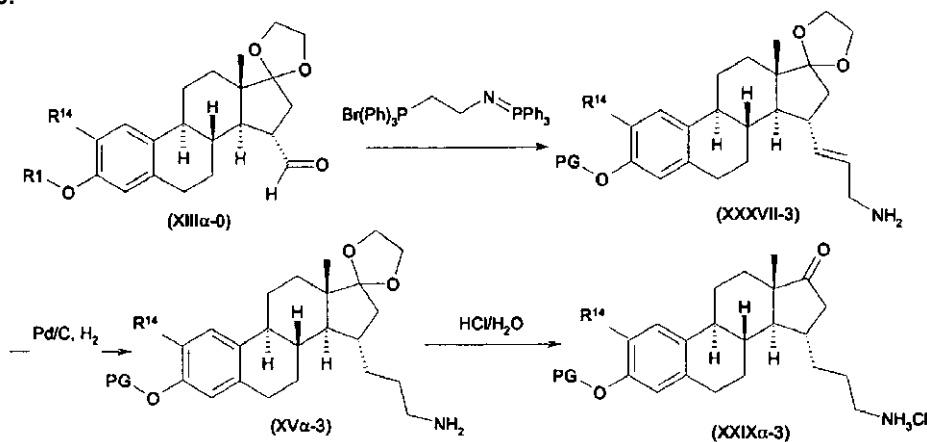


La disolución de los aldehídos XIII-Ob (PG=CH₃) o XIII-Oc (PG=bencilo) en bencilamina y la reducción de la imina residual en THF dieron la bencilamina XIV-1b (PG=CH₃) y XIV-1c (PG=bencilo), que se desbencilaron para dar XV-1b (PG=CH₃) y XV-1a (PG=H), usando Pd/C y H₂ a 5 bar, y se disolvieron en HCl diluido para dar los cloruros de amonio respectivos XXIX-1b (PG=CH₃) y XXIX-1a (PG=H). Los métodos de purificación convencionales fallaron debido a lo que parece ser la inestabilidad de estas sales de amonio. Para estas aminas se sabe que estos deben tratarse como sales HCl ya que la amina libre no es estable (eno-aminas), pero incluso las sales parecen ser al menos sensibles al calor. La mezcla de reacción en bruto tiene una pureza del ~90% (HPLC-MS).

Componente básico de amina XV α -3: (n = 3):

Las etapas individuales en la síntesis de componente básico de amina de la fórmula XV α -3 se representan en el siguiente esquema 16.

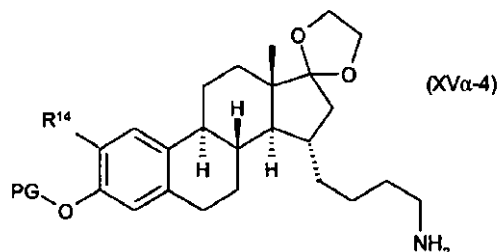
ESQUEMA 16:



El derivado de aldehído protegido de fórmula (XIII α -0) se convierte en el aminopropenilo correspondiente por una reacción de Wittig (véase también el ESQUEMA 4). El aminopropenilo (XXXVII-3) se reduce posteriormente al derivado de 15-aminopropilo de fórmula XV α -3. El grupo protector cetel se convierte en el grupo 17-oxo a través de la hidrólisis de ácido.

El mismo tipo de procedimiento puede aplicarse usando diferentes reactivos de Wittig de fórmula general Hal (Ph)₃P-(CH₂)_{n=3-5}-R* con el fin de obtener componentes básicos de amina con cadenas laterales más largas (es decir n = 4, 5 ó 6), donde R*, por ejemplo, representa -N=P(Ph)₃, -N₃ o -NH-CO-O-CH₃.

Componente básico de amina XV α -4: (n = 4):

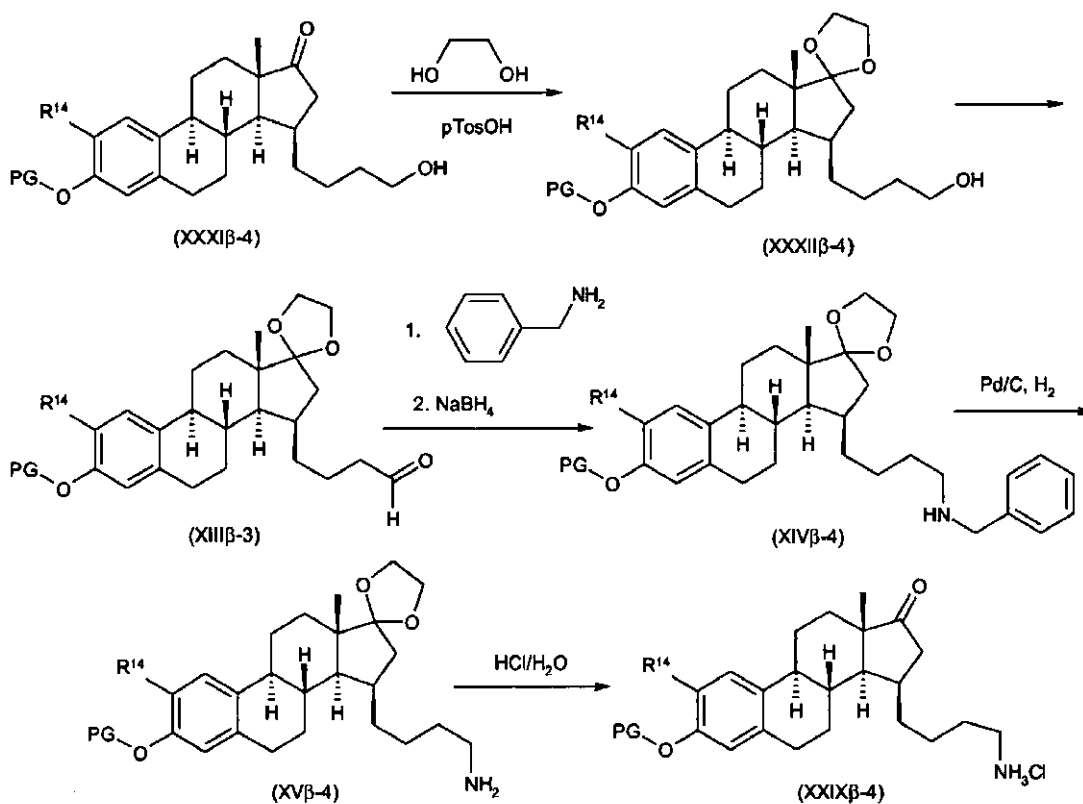


Además, el componente básico de amina XV α -4b se sintetizó de forma correspondiente al ESQUEMA 16 usando Hal Ph₃P-CH₂-CH₂-CH₂-N₃ como reactivo de Wittig. (LC-MS (ES+): ta 4,57 min, m/z (Inten. rel.) 386 [(M+H)⁺, 100%])

5 Componente básico de amina XV β -4: (n = 4):

Las etapas individuales en la síntesis de componente básico de amina de la fórmula XV β -4 con configuración β en el átomo C15 del núcleo esteroideo se representan en el siguiente esquema 17.

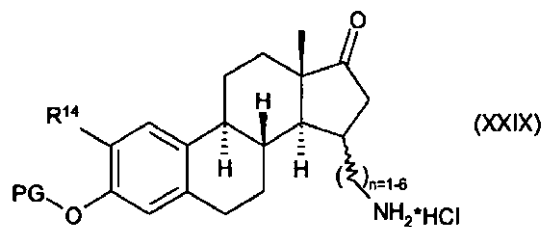
10 **ESQUEMA 17**



En una primera etapa, la función oxo 17 del derivado de butanol de la fórmula XXXI β -4 (véase anteriormente para la síntesis de XXXI β -4) se convierte en el grupo cetal (compuesto de fórmula XXXII β -4). Después, la función alcohol se reduce selectivamente para dar el aldehído dando el compuesto de la fórmula XIII β -3. El derivado de aldehído protegido de la fórmula XIII β -3 se convierte en una amina secundaria mediante la adición de bencilamina y la reducción posterior (aminación reductora). La reducción adicional de la amina secundaria administra el componente básico de amina aún protegido deseado de la fórmula XV β -4. El grupo protector de cetal puede convertirse en el grupo 17-oxo a través de hidrólisis del ácido.

20 El mismo tipo de procedimiento puede aplicarse para n = 5 ó 6 y para otros sustituyentes en la posición R¹.

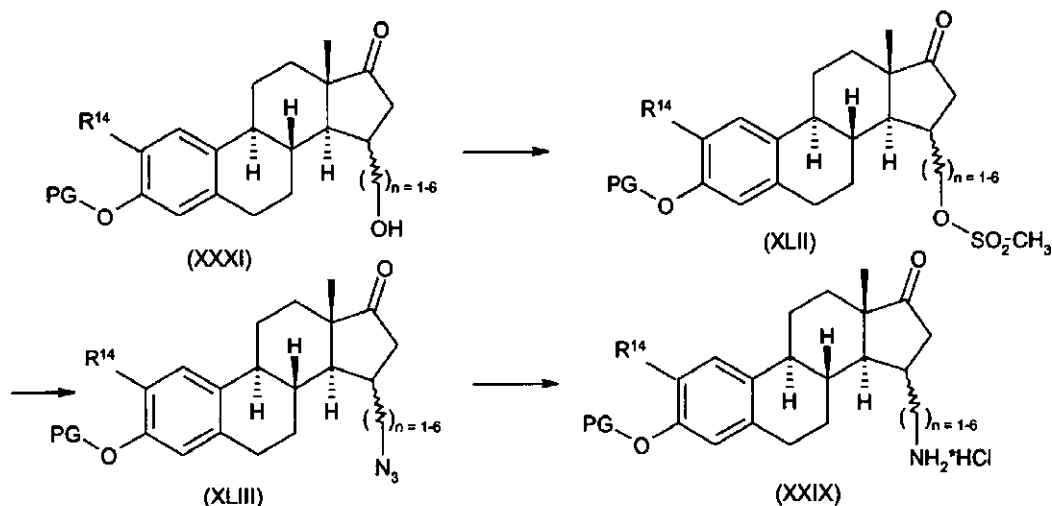
Componente básico de amina (n = 1-6) de fórmula general XXIX



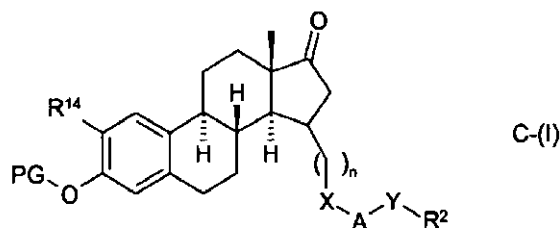
Como alternativa, la síntesis de la amina componentes básicos de fórmula general XXIX también puede realizarse partiendo de una función alcohol activada y una reacción de sustitución posterior, y no necesita ninguna protección de la función ceto estrona-C17 de acuerdo con el siguiente esquema general 18.

5

ESQUEMA 18



Etapa C - Síntesis de Intermedios de fórmula general C-(I) con R¹⁴ = H



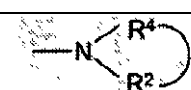
10 La síntesis de los intermedios que están dentro de la fórmula general C-(I), en la que R¹⁴ representa H, se describe completamente en la solicitud de patente internacional WO 2005/047303, y se realizó de acuerdo con los esquemas de reacción representados en los diagramas de flujo generales I a XV en la presente. La siguiente tabla da una vista general de los intermedios ejemplares preparados. El número dado en la primera columna correspondiente al número del compuesto como se describe en la solicitud de patente internacional WO 2005/047303.

15

Tabla 1. Intermedios ejemplares de fórmula general VI (derivados de amida)

Nº	n	C15 estereo	PG o R ¹	R ²		MS m/z	Tr de HPLC [min]
1	3	beta	-H	morfolin-4-ilo			
2	3	beta	-CH ₃	morfolin-4-ilo			

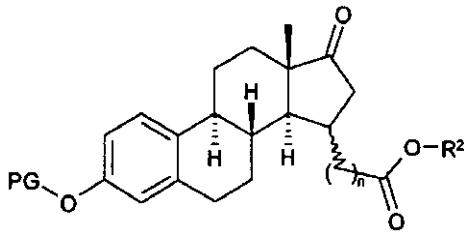
Nº	n	C15 estereo	PG o R ¹	R ²	R ⁴	MS m/z	Tr de HPLC [min]
							
4B	3	beta	-CH ₃	metilo	H		
4C	3	beta	bencilo	metil	H		
5	3	beta	-CH ₃	Ciclopropilo	H	409,3	5,89
7	3	beta	-CH ₃	Furan-2-ilo	H	449,3	5,74
9	3	beta	-CH ₃	2-Morfolin-4-il-etilo	H	482,2	5,05
12	3	beta	-CH ₃	1-Bencil-piperidin-4-ilo	H	542,3	5,24
13	3	beta	-CH ₃	Quinolin-3-ilo	H	496,3	5,98
15	3	beta	-CH ₃	3,4-Dicloro-bencilo	H	527,2	6,35
16	3	beta	-CH ₃	3,4-Dimetoxi-bencilo	H	519,3	5,66
17	3	beta	-CH ₃	2-Hidroxi-2-fenil-etilo	H	489,3	5,60
18	3	beta	-CH ₃	2-Dimetilamino-etilo	H	440,3	4,71
19	3	beta	-CH ₃	2-(2-Hidroxi-etoxi)-etilo	H	457,3	5,04
21	3	beta	-CH ₃	2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etilo	H	533,3	5,79
23	3	beta	-CH ₃	3-Imidazol-1-il-propilo	H	477,3	4,95
24	3	beta	-CH ₃	1H-Benzimidazol-2-il-metilo	H	499,3	5,39
25	3	beta	-CH ₃	4-Hidroxi-3-metoxi-bencilo	H	505,3	5,49
26	3	beta	-CH ₃	Carbamoil-metilo	H	426,2	6,30
28	3	beta	-CH ₃	2-(4-Sulfamoil-fenil)-etilo	H	552,3	5,37
30	3	beta	-CH ₃	4-Trifluorometoxi-bencilo	H	543,3	6,35
32	3	beta	-CH ₃	4-Fluoro-3-trifluorometil-bencilo	H	545,3	6,30
33	3	beta	-CH ₃	2-Oxo-tetrahydro-furan-3-ilo	H	453,3	5,32
34	3	beta	-CH ₃	2-Oxo-azepan-3-ilo	H	480,3	5,33
35	3	beta	-CH ₃	4-Hidroxi-ciclohexilo	H	467,3	5,18
36	3	beta	H	2-(7-Metil-1H-indol-3-il)-etilo	H		
37	3	beta	H	2,4-Difluoro-bencilo	H		
38	3	beta	H	Bencilo	metil		
39	3	alfa	H	Bencilo	H		
40	3	alfa	H	Morfolin-4-ilo			
42	0	alfa	-CH ₃	2-(1 H-Indol-3-il)-etilo	H	470,3	1,92
44	0	alfa	-CH ₃	1-Bencil-pirrolidin-3-ilo	H	486,3	1,48
47	0	alfa	-CH ₃	Fenetilo	H	431,2	1,95
49	0	alfa	-CH ₃	Ciclopropilmetilo	H	381,2	1,83
50	0	alfa	-CH ₃	Ciclohexilmetilo	H	423,3	2,06
51	0	alfa	-CH ₃	2,2-Difenil-etilo	H	507,3	2,12
54	0	alfa	-CH ₃	3,3-Difenil-propilo	H	521,3	2,14
56	0	alfa	-CH ₃	2-Piridin-2-il-etilo	H	432,2	1,46
60	0	alfa	-CH ₃	4-Metoxi-bencilo	H	447,2	1,89
63	0	alfa	-CH ₃	sec-butilo	H	383,2	1,87
66	0	alfa	-CH ₃	Biciclo[2,2,1]hept-2-ilo	H	421,3	2,02
71	0	alfa	-CH ₃	Indan-2-ilo	H	443,2	1,97
73	0	alfa	-CH ₃	2-Hidroxi-etilo	H	371,2	1,55
77	0	alfa	-CH ₃	3-Morfolin-4-il-propilo	H	454,3	1,37
79	0	alfa	-CH ₃	4-Fenil-butilo	H	459,3	2,08
80	0	alfa	-CH ₃	-(CH ₂) ₃ -CO-O-CH ₃ /(éster metílico del ácido butírico)-4-ilo	H	427,2	1,74
81	0	alfa	-CH ₃	1-Oxo-1-benzoxi-propan-2-il/(éster bencílico del ácido propionico)-2-ilo	H	489,3	1,99
83	0	alfa	-CH ₃	1,2,3,4-Tetrahydro-naftalen-1-ilo	H	457,3	2,08
84	0	alfa	-CH ₃	2-Fluoro-bencilo	H	435,2	1,92
85	0	alfa	-CH ₃	3-Hidroxi-propilo	H	385,2	1,58
89	0	alfa	-CH ₃	2-Fenil-propilo	H	445,3	2,02
97	0	alfa	-CH ₃	Tiofen-2-il-metilo	H	423,2	1,91
103	0	alfa	-CH ₃	1-Hidroximetil-ciclopentilo	H	425,3	1,81
105	0	alfa	-CH ₃	5-Metil-tiazol-2-ilo	H	424,2	1,95
107	0	alfa	-CH ₃	4-Bencil-piperidin-1-ilo		485,3	2,22
109	0	alfa	-CH ₃	3,4-Dihidro-1H-isoquinolin-2-ilo		443,2	2,05
111	0	alfa	-CH ₃	4-Piridin-2-il-piperazin-1-ilo		473,3	1,63
117	0	alfa	-CH ₃	4-(4-Cloro-bencil)-piperazin-1-ilo		520,2	1,67
118	0	alfa	-CH ₃	4-(3-Cloro-fenil)-piperazin-1-ilo		506,2	2,16

Nº	n	C15 estereo	PG o R ¹	R ²	R ⁴	MS m/z	Tr de HPLC [min]
							
120	0	alfa	-CH ₃	4-[2-(2-Hidroxi-etoxi)-etil]-piperazin-1-ilo		484,3	1,39
121	0	alfa	-CH ₃	4-(4-Cloro-fenil)-piperazin-1-ilo		506,2	2,16
124	0	alfa	-CH ₃	1,3,4,9-Tetrahidro-beta-carbolin-2-ilo		482,3	2,04
125	0	alfa	-CH ₃	4-Hidroxi-4-fenil-piperidin-1-ilo		487,3	1,90
126	0	alfa	-CH ₃	4-(2-Cloro-fenil)-piperazin-1-ilo		506,2	2,20
127	0	alfa	-CH ₃	4-(4-Metoxi-fenil)-piperazin-1-ilo		502,3	2,01
128	0	alfa	-CH ₃	Amida del ácido 1-piperidin-3-carboxílico/3-(amida del ácido carboxílico)-piperidin-1-ilo		438,3	1,63
130	0	alfa	-CH ₃	4-Metil-piperazin-1-ilo		410,3	1,40
132	0	alfa	-CH ₃	2-Metoximetil-pirrolidin-1-ilo		425,3	1,93
133	0	alfa	-CH ₃	4-(2-Fluoro-fenil)-piperazin-1-ilo		490,3	2,10
138	0	alfa	-CH ₃	3,6-Dihidro-2H-piridin-1-ilo		393,2	1,92
140	0	alfa	-CH ₃	amida del ácido 1-pirrolidin-2-carboxílico/2-(amida del ácido carboxílico)-pirrolidin-1-ilo		424,2	1,60
145	0	alfa	-CH ₃	4-Pirrolidin-1-il-piperidin-1-ilo		464,3	1,43
147	0	alfa	-CH ₃	Azetidín-1-ilo		367,2	1,74
150	0	alfa	-CH ₃	Propilo	ciclopropilmetilo	423,3	2,13
151	0	alfa	-CH ₃	2-Ciano-etilo	piridin-3-ilmetilo	471,3	1,67
154	0	alfa	-CH ₃	Bencilo	2-dimetilimino-etilo	488,3	1,56
156	0	alfa	-CH ₃	2-Metoxi-etilo	2-Metoxi-etilo	443,3	1,90
157	0	alfa	-CH ₃	Metilo	1-metil-piperidin-4-ilo	438,3	1,43
161	0	alfa	-CH ₃	Propilo	propilo	411,3	2,11
162	0	alfa	-CH ₃	Metilo	2-dimetilamino-etilo	412,3	1,42
163	0	alfa	-CH ₃	Metilo	fenetilo	445,3	2,08
164	0	alfa	-CH ₃	Metilo	alilo	381,2	1,92
165	0	alfa	-CH ₃	Etilo	piridin-4-il-metil	446,3	1,61
166	0	alfa	-CH ₃	Metilo	metilo	355,2	1,78
168	1	alfa	-CH ₃	Difenil-metilo	H	507,3	2,14
171		alfa	-CH ₃	Naftalen-1-ilmetilo	H	481,3	2,10
183		alfa	-CH ₃	2-Piperidin-1-il-etilo	H	452,3	1,47
189	1	alfa	-CH ₃	Ciclopentilo	H	409,3	1,95
191	1	alfa	-CH ₃	3-Fenil-propilo	H	459,3	2,05
195	1	alfa	-CH ₃	1-Etil-propilo	H	411,3	1,99
197	1	alfa	-CH ₃	2-Metoxi-etilo	H	399,2	1,74
198	1	alfa	-CH ₃	2-Pirrolidin-1-il-etilo	H	438,3	1,46
199		alfa	-CH ₃	2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)-etilo	H	514,3	1,91
203	1	alfa	-CH ₃	1-Fenil-etilo	H	445,3	2,02
204	1	alfa	-CH ₃	1,2-Difenil-etilo	H	521,3	2,17
206	1	alfa	-CH ₃	2,6-Dimetoxi-bencilo	H	491,3	2,00
207	1	alfa	-CH ₃	4-Fluoro-bencilo	H	449,2	1,98
208		alfa	-CH ₃	3,5-Dimetoxi-bencilo	H	491,3	1,95
209	1	alfa	-CH ₃	2-Fenoxi-etilo	H	461,3	1,99
211		alfa	-CH ₃	1-Naftalen-1-il-etilo	H	495,3	2,13
219	1	alfa	-CH ₃	2,4-Difluoro-bencilo	H	467,2	2,00
222	1	alfa	-CH ₃	Isobutilo	H	397,3	1,94
224		alfa	-CH ₃	2-Ciclohex-1-enil-etilo	H	449,3	2,18
225		alfa	-CH ₃	2-Hidroxi-1-metil-etilo	H	399,2	1,65
226	1	alfa	-CH ₃	2-Metilsulfanil-etilo	H	415,2	1,85
227		alfa	-CH ₃	3,4,5-Trimetoxi-bencilo	H	521,3	1,90
229		alfa	-CH ₃	2-Hidroxi-ciclohexilo	H	439,3	1,76
233		alfa	-CH ₃	3-Dietilamino-propilo	H	454,3	1,49
234		alfa	-CH ₃	Hexilo	H	425,3	2,11
235		alfa	-CH ₃	3,4-Difluoro-bencilo	H	467,2	1,99
236		alfa	-CH ₃	2-Trifluorometil-bencilo	H	499,2	2,05
238		alfa	-CH ₃	(éster metílico del ácido 3-metil-butírico)-2-ilo/éster metílico del ácido 2-(3-metil)-butírico	H	455,3	1,92
239		alfa	-CH ₃	5-Metil-tiazol-2-ilo	H	438,2	1,95

Nº	n	C15 estereo	PG o R ¹	R ²		MS m/z	Tr de HPLC [min]
							
240		alfa	-CH ₃	Ciclobutilo		395,2	1,85
241	1	alfa	-CH ₃	4-Bencil-piperazin-1-ilo		500,3	1,56
243		alfa	-CH ₃	4-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil-piperazin-1-ilo		544,3	1,54
244		alfa	-CH ₃	4-(2-oxo-1,3-dihidro-benzoimidazol-1-il)-piperidin-1-ilo		541,3	1,83
246	1	alfa	-CH ₃	2,5-Dihidro-pirrol-1-ilo		393,2	1,89
247	1	alfa	-CH ₃	4-Fenil-piperazin-1-ilo		486,3	2,11
249	1	alfa	-CH ₃	Pirrolidin-1-ilo		395,2	1,89
250		alfa	-CH ₃	4-(4-Fluoro-fenil)-piperazin-1-ilo		504,3	2,10
251		alfa	-CH ₃	4-(2-Metoxi-fenil)-piperazin-1-ilo		516,3	2,08
252		alfa	-CH ₃	4-(4-Cloro-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-ilo		535,2	2,04
253		alfa	-CH ₃	4-(4-trifluorometil-fenil)-piperazin-1-ilo		554,3	2,23
256		alfa	-CH ₃	4-Metil-[1,4]diazepan-1-ilo		438,3	1,43
259	1	alfa	-CH ₃	1,4-Dioxa-8-aza-espiro[4,5]decan-8-ilo		467,3	1,89
260		alfa	-CH ₃	éster etílico del ácido 1-piperidin-4-carboxílico/4-(éster etílico del ácido carboxílico)-piperidin-1-il		481,3	1,98
266		alfa	-CH ₃	Azepan-1-ilo		423,3	2,08
268		alfa	-CH ₃	4-(3-Trifluorometil-fenil)-piperazin-1-ilo		554,3	2,23
269	1	alfa	-CH ₃	3-Hidroxi-pirrolidin-1-ilo		411,2	1,62
271		alfa	-CH ₃	4-Oxo-1-fenil-1,3,8-triaza-espiro[4,5] decan-8-ilo		555,3	1,87
273	1	alfa	-CH ₃	4-piridin-4-il-piperazin-1-ilo		487,3	1,46
274	1	alfa	-CH ₃	4-Hidroxi-piperidin-1-ilo		425,3	1,64
275	1	alfa	-CH ₃	octahidro-quinolin-1-ilo		463,3	2,29
276	1	alfa	-CH ₃	3-Hidroxi-piperidin-1-ilo		425,3	1,70
279	'	alfa	-CH ₃	éster metílico del ácido 1-pirrolidin-2-carboxílico/2-(éster metílico del ácido carboxílico)-pirrolidin-1-ilo		453,3	1,86
281	1	alfa	-CH ₃	2-Hidroximetil-pirrolidin-1-ilo		425,3	1,73
282	1	alfa	-CH ₃	4-o-tolil-piperazin-1-ilo		500,3	2,23
283	1	alfa	-CH ₃	4-(2-Etoxi-fenil)-piperazin-1-ilo		530,3	2,14
284	1	alfa	-CH ₃	4-Ciclohexil-piperazin-1-ilo		492,3	1,48
286	1	alfa	-CH ₃	tiazolidin-3-ilo		413,2	1,89
288		alfa	-CH ₃	metilo	2-piridin-2-il-etilo	460,3	1,66
289		alfa	-CH ₃	Metilo	2,3,4,5,6-pentahidroxi-hexilo	519,3	1,49
293		alfa	-CH ₃	metilo	naftalen-1-ilmetilo	495,3	2,20
296	1	alfa	-CH ₃	bencilo	etilo	459,3	2,15
297	1	alfa	-CH ₃	bencilo	fenetilo	535,3	2,31
299	1	alfa	-CH ₃	metilo	Butilo	411,3	2,06
302	1	alfa	-CH ₃	Bencilo	2-ciano-etilo	484,3	2,01
303	1	alfa	-CH ₃	propilo	metilo	397,3	1,97
306	1	alfa	-CH ₃	fenetilo	metilo	459,3	2,08
308	1	alfa	-CH ₃	metilo	piridin-4-ilmetilo	460,3	1,61
312	2	beta	-CH ₃	Furan-2-ilmetilo	H	435,24	5,93
313	2	beta	-CH ₃	Metilo	Ciclohexilo	451,31	6,86
316	2	beta	-CH ₃	morfolin-4-ilo		425,57	
318	2	beta	-CH ₃	piridin-3-ilmetilo	H	446,26	5,33
320	2	beta	-CH ₃	bencilo	H		
323	2	beta	-CH ₃	4-Cloro-bencilo	H	479,22	6,45
326	2	beta	-CH ₃	Butilo	H	411,28	6,1
329	2	beta	-CH ₃	5-metil-tiazol-2-ilo	H	452,21	6,26
329A	2	beta	-H	5-metil-tiazol-2-ilo	H	452,21	6,26
332	4	beta	-CH ₃	Ciclooctilo		493,36	5,05
334	4	beta	-CH ₃	éster etílico del ácido 2-tiazol-4-il-acético/4-(éster etílico del ácido acético)-tiazol-2-ilo		552,27	4,6
335	4	beta	-CH ₃	Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo		517,28	4,41
336	4	beta	-CH ₃	morfolin-4-ilo		453,29	4,2
339	4	beta	-CH ₃	piridin-4-ilmetilo	H	1474,29	3,93
341	4	beta	-CH ₃	2-Metoxi-bencilo	H	503,3	4,56
342	4	beta	-CH ₃	3-Fluoro-bencilo	H	491,28	4,54

N°	n	C15 estereo	PG o R ¹	R ²		MS m/z	Tr de HPLC [min]
				R ⁴			
347	4	beta	-CH ₃	2-(7-metil-1H-indol-3-il)-etilo		540,34	4,58
348	5	beta	-CH ₃	Ciclohexilo		479,34	7
354	5	beta	-CH ₃	morfolin-4-ilo		467,65	
355	5	beta	-CH ₃	tiomorfolin-4-ilo		483,28	6,86
358	5	beta	-CH ₃	Fenilo		473,29	7,00
363A	5	beta	-H	2-(4-Hidroxi-fenil)-etilo			
364	5	beta	-CH ₃	Metilo		501,32	7,25
366	5	beta	-CH ₃	2-Tiofen-2-il-etilo		507,28	6,81
368	5	beta	-CH ₃	5-metil-tiazol-2-ilo		494,26	6,87

Tabla 2: Intermedios de fórmula general VII (derivados de éster)

						
N°	n	C15 estereo	PG o R ¹	R ²	MS m/z	Tr de HPLC [min]
369	5	beta	-CH ₃	isopropilo		

5

Tabla 3: Intermedios de fórmula general VIII (derivados de cetona)

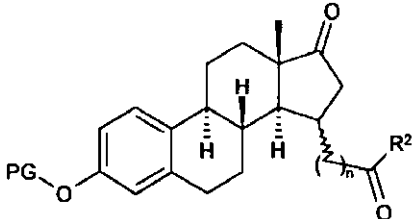
						
N°	n	C15 estereo	PG o R ¹	R ²	MS m/z	Tr de HPLC [min]
370	2	beta	-CH ₃	etilo		

Tabla 4: Intermedios de fórmula general XLI (derivados de hidrazida)

N°	n	C15 estereo	PG o R ¹	R ²		MS m/z	HPLC Tr [min]
				R ⁴			
371	2	beta	-CH ₃	morfolin-4-ilo		440,27	3,62
372	2	beta	-CH ₃	7-cloro-quinolin-4-ilo		531,23	3,9
374	2	beta	-CH ₃	-CO-CH ₃ /acetilo		412,24	3,43
376	2	beta	-CH ₃	-CH ₂ -CO-O-CH ₂ -CH ₃		456,26	3,82
377	2	beta	-CH ₃	2-Fluoro-fenilo		464,25	4,21
381	3	beta	-CH ₃	Azepan-1-il		466,32	4,45
382	3	beta	-CH ₃	2-(1 H-indol-3-il)-acetilo		541,29	3,93
386	3	beta	-CH ₃	-CO-fenilo		488,27	3,93

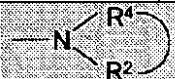
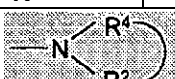
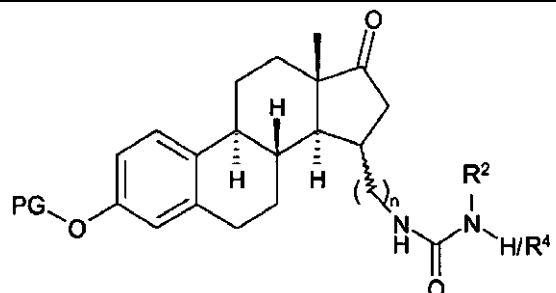
N°	n	C15 estereo	PG o R ¹	R ²		R ⁴	MS m/z	HPLC Tr [min]
								
388	3	beta	-CH ₃	metilo		fenilo	474,29	4,37
390	3	beta	-CH ₃	3,5-dicloro-fenilo		H	528,19	4,66
391	3	beta	-CH ₃	-CO-(3,4,5-trimetoxi)-fenilo		H	578,3	3,92
393	3	beta	-CH ₃	3-metoxi-fenilo		H	490,28	4,19
394	3	beta	-CH ₃	6-cloro-piridazin-3-ilo		H	496,22	4,47
395	3	beta	-CH ₃	2-Metoximetil-pirrolidin-1-ilo			482,31	4,03
401	4	beta	-CH ₃	metilo		Metilo	426,29	3,94
405	4	beta	-CH ₃	benzotiazol-2-ilo		H	531,26	5,19
406	4	beta	-CH ₃	4-metil-piperazin-1-ilo			481,33	3,46
408	5	beta	-CH ₃	piperidin-1-ilo			480,34	4,58
409	5	beta	-CH ₃	4-metanosulfonil-fenilo		H	566,28	4,15
410	5	beta	-CH ₃	-CO-(3-Metoxi-) fenilo		H	546,31	4,26
411	5	beta	-CH ₃	acetilo		H	454,28	3,8
413	5	beta	-CH ₃	bencilo		H	502,32	4,78
416	5	beta	-CH ₃	3,4-dicloro-fenilo		H	556,23	4,9

Tabla 5: Intermedios de fórmula general XVII (derivados de urea)

N°	n	C15 estereo	PG o R ¹	R ²		R ⁴	MS m/z	HPLC Tr [min]
								
 C-(XVII)								
420	1	alfa	-H	3-nitro-fenilo		-H	436,22	3,74
421		alfa	-H	3,4-Dicloro-bencilo		-H	486,21	3,98
423	1	alfa	-H	Bencilo		-H	490,25	3,8
427	1	alfa	-H	4-metoxi-fenilo		-H	463,21	3,76
428	1	alfa	-H	3-Ciano-fenilo		-H	432,24	3,56
433	1	alfa	-H	isopropilo		-H	454,32	4,17
434	1	alfa	-H	octilo		-H	442,25	3,34
443	3	beta	-CH ₃	3-Metoxi-fenilo		-H	490,28	4,33
444	3	beta	-CH ₃	3-trifluorometil-fenilo		-H	528,26	4,69
445	3	beta	-CH ₃	4-Fluoro-fenilo		-H	478,26	4,36
448	3	beta	-CH ₃	4-trifluorometil-fenilo		-H	528,26	4,7
451	3	beta	-CH ₃	naftalen-1-ilo		-H	510,29	4,5
453	3	beta	-CH ₃	éster metílico del ácido 2-benzoico/2-(éster metílico del ácido carboxílico)-fenilo		-H	518,28	4,76
455	3	beta	-CH ₃	3-Acetil-fenilo		-H	502,28	4,23
458	3	beta	-CH ₃	Bifenil-2-ilo		-H	536,3	4,79
462	3	beta	-CH ₃	4-(6-metil-benzotiazol-2-il)-fenilo		-H		
466	4	beta	-CH ₃	2,4-Dicloro-fenilo		-H	542,21	5,19
467	4	beta	-CH ₃	3-Fluoro-fenilo		-H	492,28	4,63

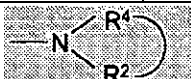
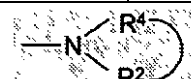
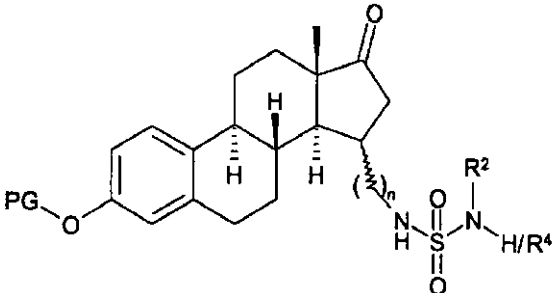
N°	n	C15 estereo	PG o R ¹	R ²		MS m/z	HPLC Tr [min]
							
475	4	beta	-CH ₃	Ciclohexilo		480,34	4,56
481	4	beta	-CH ₃	4-Acetil-fenilo		516,3	4,37
482	4	beta	-CH ₃	4-trifluorometoxi-fenilo		558,27	4,89
485	4	beta	-CH ₃	naftalen-2-ilo		524,3	4,82
486	4	beta	-CH ₃	éster etílico del ácido 3-propiónico/1-etoxi-1-oxo-propan-3-ilo		498,31	4,18
488	4	beta	-CH ₃	3,4-Dimetoxi-fenilo		534,31	4,28
489	4	beta	-CH ₃	Benzo[1,3]dioxol-5-ilo		518,28	4,42
490	4	alfa	-H	éster etílico del ácido 4-benzoico/4-(éster etílico del ácido carboxílico)-fenilo		532	5,91
491	4	alfa	-H	Ciclohexilmetilo		480	6,42
492	4	alfa	-H	Fenilo		460	5,65

Tabla 6: Intermedios de fórmula general XIX (derivados de sulfamida)

N°	n	C15 estereo	PG o R ¹	R ²		R ⁴
						
 <p style="text-align: right;">C-(XIX)</p>						
493	2	alfa	-CH ₃	2-fenil-etilo		-H
494	2	alfa	-CH ₃	2-naftalen-1-il-etilo		-H
495	2	alfa	-CH ₃	3,3-Difenil-propilo		-H
496	2	alfa	-CH ₃	3-Metil-butilo		-H
497	2	alfa	-CH ₃	2-((Fenilsulfonyl)metil)-bencilo		-H
498	2	alfa	-CH ₃	Naftalen-2-il-metilo		-H
499	2	alfa	-CH ₃	2-(Difluorometoxi)bencilo		-H
500	2	alfa	-CH ₃	2-[N,N-(2-Hidroxi-etil)-fenil-amino]-etilo		-H
501	2	alfa	-CH ₃	2,5-Bis(trifluorometil)-bencilo		-H
502	2	alfa	-CH ₃	2-etil éster del ácido acético/-CH ₂ -CH ₃ -O-CO-CH ₃		-H
503	2	alfa	-CH ₃	2-etil éster del ácido naftalen-1-il-carbámico		-H
504	2	alfa	-CH ₃	2-etil éster del ácido 2,3-biclorofenil-carbámico		-H
505	2	alfa	-CH ₃	2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetilo		-H

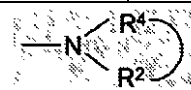
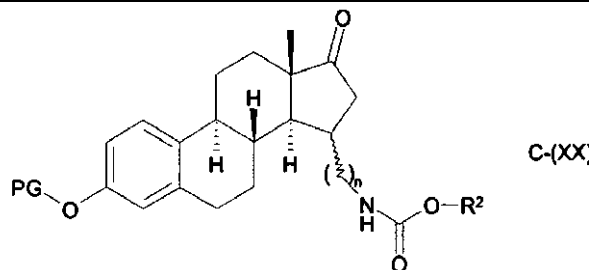
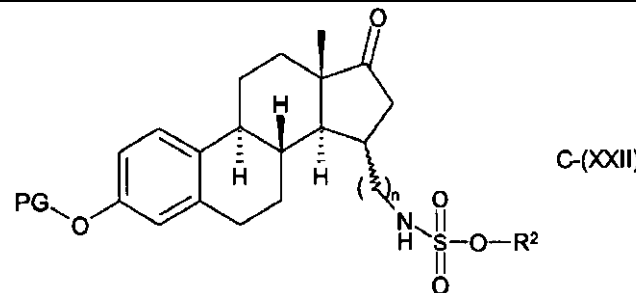
N°	n	C15 estereo	PG o R ¹	R ²	R ⁴
					
506	2	alfa	-CH ₃	4-Fluoro-2,3-dihidro-benzofuran-2-il-metilo	-H
507	2	alfa	-CH ₃	2-Fenil-bencilo	-H
508	2	alfa	-CH ₃	2-Indol-3-il-etilo	-H
509	2	alfa	-CH ₃	-CH ₂ -(éster metílico del ácido 3-benzoico)/(éster metílico del ácido 3-carboxílico)-bencilo	-H
511	2	alfa	-CH ₃	3,5-Bis(trifluorometil)bencilo	-H
512	2	alfa	-CH ₃	3-Benzoil-bencilo	-H
513	2	alfa	-CH ₃	3,2-Dihidroxi-propilo	-H
514	2	alfa	-CH ₃	2-(4-Clorobenzoil)-benzofuran-3-il-metilo	-H
515	2	alfa	-CH ₃	éster etílico del ácido 3-propiónico/1-etoxi-1-oxo-propan-3-ilo	-H
516	2	alfa	-CH ₃	3-Fenoxi-propilo	-H
517	2	alfa	-CH ₃	2-(4-Acetofenona)-etilo	-H
518	2	alfa	-CH ₃	1,2,3-Tiodiazol-4-il-bencilo	-H
519	2	alfa	-CH ₃	-CH ₂ -(éster metílico del ácido 4-benzoico)/(éster metílico del ácido 4-carboxílico)-bencilo	-H
520	2	alfa	-CH ₃	-CH ₂ -(fenacil éster del ácido 4-fenil-acético)/-CH ₂ -(4-fenil-CH ₂ -CO-O-CH ₂ -CO- fenilo)	-H
521	2	alfa	-CH ₃	4-(Terc-butil)bencilo	-H
523	2	alfa	-CH ₃	7-Metoxi-coumarin-4-il-metilo	-H
524	2	alfa	-CH ₃	4-Metilbencilo	-H
525	2	alfa	-CH ₃	4-Metilsulfonilbencilo	-H
526	2	alfa	-CH ₃	4-Fenoxi-butilo	-H
527	2	alfa	-CH ₃	Benzofurazan-5-il-metilo	-H
528	2	alfa	-CH ₃	2-(6-Amino-9H-purin-9-il)-etilo	-H
529	2	alfa	-CH ₃	3-Ciano-bencilo	-H
530	2	alfa	-CH ₃	2-Ciano-bencilo	-H
531	2	alfa	-CH ₃	4-Ciano-bencilo	-H
532	2	alfa	-CH ₃	2-etil éster del ácido benzoico/-CH ₂ -CH ₃ -O-CO-fenilo	-H
534	2	alfa	-CH ₃	Ciclopropilmetilo	-H
536	2	alfa	-CH ₃	4-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-butilo	-H

Tabla 7: Intermedios de fórmula general XX (derivados de carbamato)



Nº	n	C15 estereo	PG o R¹	R²	MS m/z	HPLC Tr [min]
538	1	alfa	-H	Isobutilo	400	5,58
539	1	alfa	-H	4-Nitro-bencilo	478	5,62

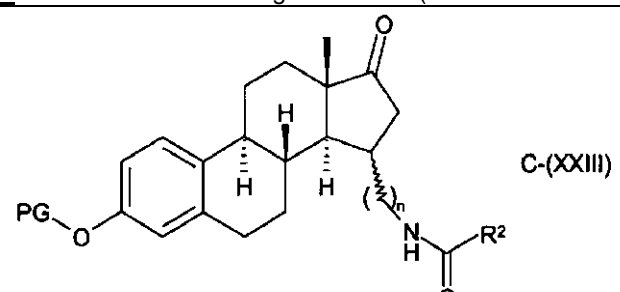
Tabla 8: Intermedios de fórmula general XXII (derivados de sulfamato)



Nº	n	C15 estereo	PG o R¹	R²	MS m/z	HPLC Tr [min]
540	1	alfa	CH₃	Etilo		
541	1	alfa	CH₃	Butilo		
542	1	alfa	CH₃	Bencilo		
543	1	alfa	CH₃	Fenilo		

5

Tabla 9: Intermedios de fórmula general XXIII (derivados "retro"-amida)

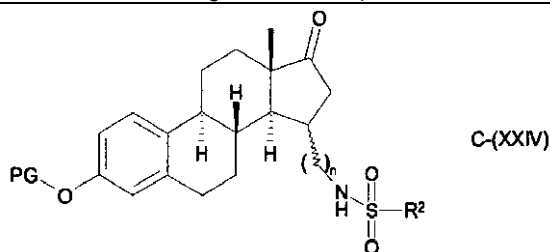


Nº	n	C15 estereo	PG o R¹	R²	MS m/z	HPLC Tr [min]
544	1	alfa	-CH₃	3,5-Bis-trifluorometil-fenilo	553,21	4,73
548	1	alfa	-CH₃	3-Metoxi-fenilo	447,24	4,27
551	1	alfa	-CH₃	4-Hexiloxi-fenilo	517,32	5,25
552	1	alfa	-CH₃	4-Trifluorometil-fenilo	485,22	4,59
554	1	alfa	-CH₃	Fenoxi-metilo	447,24	4,31
557	1	alfa	-CH₃	Etilo	369,23	3,81
559	1	alfa	-CH₃	2-Ciclopentil-etilo	437,29	4,56
561	1	alfa	-CH₃	Furan-2-ilo	407,21	4,03
562	1	alfa	-CH₃	Tiofen-2-il-metilo	437,2	4,15
565		alfa	-CH₃	éster metílico del ácido acético/-CH₂-CO- O-CH₃	413,22	3,79
567	1	alfa	-CH₃	2,4,5-Trifluorofenilo	471,2	4,51
569		alfa	-CH₃	1-Fenil-5-trifluorometil-1H-pirazol-4-ilo	551,24	4,53

Nº	n	C15 estereo	PG o R ¹	R ²	MS m/z	HPLC Tr [min]
570	1	alfa	-CH ₃	Adamantan-1-ilo	475,31	4,89
574	4	alfa	-H	2-metoxi-fenilo	475,27	5,77
577	4	alfa	-H	4-Cloro-fenilo	479,22	5,95
580	4	alfa	-H	metoximetilo	413,26	5,01
584	4	alfa	-H	1-etoxi-1-oxo-propan-3-ilo	469,28	5,25
588	4	alfa	-H	naftalen-2-ilo	495,28	6,04
593	4	alfa	-H	Benzo[b]tiofeno-2-ilo	501,23	6,09
601	3	alfa	-H	bencilo	445,26	3,69
602	3	alfa	-H	Fenetilo	459,28	3,78
606	3	alfa	-H	3-Ciano-fenilo	456,24	3,72
609	3	beta	-CH ₃	2,4-Dicloro-fenilo	513,18	6,74
622	3	beta	-CH ₃	4-Ciano-fenilo	470,26	6,24
625	3	beta	-CH ₃	3,5-Dicloro-fenilo	513,18	7,16
627	3	beta	-CH ₃	Benciloxi-metilo	489,29	6,53
629	4	beta	-CH ₃	3,4-Difluoro-fenilo	495,26	6,84
635	4	beta	-CH ₃	2-bromo-fenilo	537,19	6,7
637	4	beta	-CH ₃	3-Cloro-fenilo	493,24	6,97
641	4	beta	-CH ₃	4-metoxi-fenilo	489,29	6,54
645	4	beta	-CH ₃	2,2-dimetil-propilo	453,32	6,72
648	4	beta	-CH ₃	ciclohexilo	465,32	6,82
650	4	beta	-CH ₃	naftalen-1-ilo	509,29	6,93
653	3	alfa	-H	3,4-Diclorofenilo	500	4,17
655	4	alfa	-H	4-Fluorobencilo	478	5,72
657	4	alfa	-H	2,4-Difluorofenilo	482	5,86
658	5	beta	-CH ₃	Fenilo	474	6,80
660	5	beta	-CH ₃	4-Fluorofenilo	492	6,68

Tabla 10: Intermedios de fórmula general XXIV (derivados "retro"-sulfonamida)

Nº	n	C15 estereo	PG o R ¹	R ²	MS m/z	HPLC Tr [min]
661	1	alfa	-H	Naftalen-2-ilo	489,2	5,75
663	1	alfa	-H	Quinolin-8-ilo	490,19	5,41
666	1	alfa	-H	4-(N-acetil)-amino-fenilo	496,2	4,83
668	1	alfa	-H	4-metoxi-fenilo	469,19	5,35
673	1	alfa	-H	3,4-Dicloro-fenilo	507,1	5,98
676	1	alfa	-H	3-Cloro-fenilo	473,14	5,67
704	3	beta	-CH ₃	4-nitro-fenilo	526,21	4,54
706	3	beta	-CH ₃	bencilo	495,24	4,51
707	3	beta	-CH ₃	propilo	447,24	4,34
713	3	beta	-CH ₃	2,5-Dicloro-tiofeno-3-ilo	555,11	5,04
715	3	beta	-CH ₃	3-metil-fenilo	495,24	4,67
716	3	beta	-CH ₃	3,4-dimetoxi-fenilo	541,25	4,37
717	3	beta	-CH ₃	4-Bencenosulfonil-tiofeno-2-ilo	627,18	4,59
720	4	beta	-CH ₃	Tiofen-2-ilo	501,2	4,65
723	4	beta	-CH ₃	4-Fluoro-fenilo	513,23	4,74



Nº	n	C15 estereo	PG o R ¹	R ²	MS m/z	HPLC Tr [min]
727	4	beta	-CH ₃	3-trifluorometil-fenilo	563,23	4,97
728	4	beta	-CH ₃	3,5-Bis-trifluorometil-fenilo	631,22	5,23
729	4	beta	-CH ₃	2,5-dimetoxi-fenilo	555,27	4,72
731	4	beta	-CH ₃	4-trifluorometoxi-fenilo	579,23	5,03
739	5	beta	-CH ₃	4-Metil-fenilo	524	6,91

Tabla 11: Intermedios de fórmula general XXV (derivados de sulfonilurea)

C-(XXV)

Nº	n	C15 estereo	PG o R ¹	R ²	MS m/z	HPLC Tr [min]
740	2	alfa	-CH ₃	Fenilo		
741	2	alfa	-CH ₃	4-Cloro-fenilo		
742	2	alfa	-CH ₃	4-Metil-fenilo		
743	2	alfa	-CH ₃	2-Metil-fenilo		

5

Tabla 12: Intermedios de fórmula general XXVI (derivados "retro"-carbamato)

C-(XXVI)

Nº	n	C15 estereo	PG o R ¹	R ²	MS m/z	HPLC Tr [min]
744	3	beta	-CH ₃	2,4-Dicloro-fenilo	529	5,52
745	3	beta	-CH ₃	4-Trifluorometil-fenilo	529	5,18
747	3	beta	-CH ₃	3-Ciano-fenilo	486	4,74
748	3	beta	-CH ₃	Benzo[1,3]dioxol-5-ilo	505	4,68
751	4	beta	-CH ₃	3-Fluoro-fenilo	493	5,1
755	4	beta	-CH ₃	éster metílico del ácido 2-benzoico	533	5,67
761	5	beta	-CH ₃	3-Nitro-fenilo	534	5,21
764	5	beta	-CH ₃	3,4-Dicloro-bencilo	571	5,48
767	6	beta	-CH ₃	éster etílico del ácido 4-benzoico	553	5,56
769	6	beta	-CH ₃	Naftalen-1-ilo	561	6,12
773	6	beta	-CH ₃	3,4-Dicloro-fenilo	553	5,56

Tabla 13: Intermedios de fórmula general XXVII (derivados "retro"-éster)

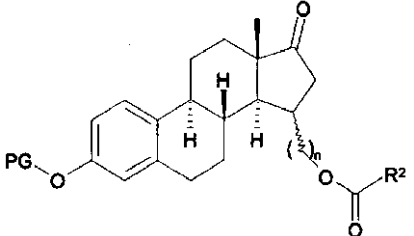
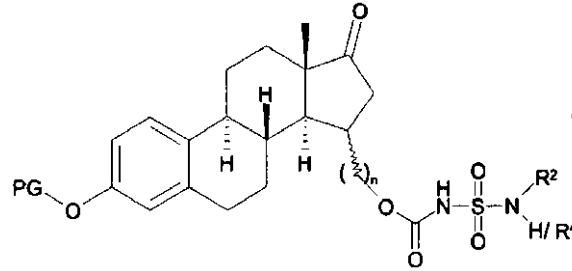
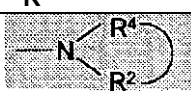
						
Nº	n	C15 estereo	PG o R ¹	R ²	MS m/z	HPLC Tr [min]
774	4	beta	-CH ₃	Terc-Butilo	441	7,85
775	5	beta	-CH ₃	Terc-Butilo	455	8,07

Tabla 14: Intermedios de fórmula general XXVIII (derivados de sulfonilcarbamato)

							
Nº	n	C15 estereo	PG o R ¹	R ²		MS m/z	HPLC Tr [min]
							
790	3	beta	-CH ₃	2-(1 H-indol-3-il)-etilo		607	4,36
792	3	beta	-CH ₃	ciclohexilo		546	4,59
795	3	beta	-CH ₃	morfolin-4-ilo		534	3,96
797	4	beta	-CH ₃	4-metil-piperazin-1-ilo		561	3,57
802	4	beta	-CH ₃	metilo	bencilo	582	4,84
805	5	beta	-CH ₃	bencilo	H	582	4,64
811	5	beta	-CH ₃	metilo	butilo	562	5,09
817	6	beta	-CH ₃	butilo	H	562	4,9
818	6	beta	-CH ₃	fenilo	H	582	4,46

INTERMEDIOS 820 a 834-alcoholes

La síntesis de los siguientes derivados de estrona-alcohol de fórmula general XXXI se describe en la sección "Intermedios, Capítulo IV - Los compuestos de fórmula XXXI".

10

Intermedio Nº 820: 15 α -Hidroximetil-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (XXXI α -1a)

Intermedio Nº 821: 15 α -Hidroximetil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (XXXI α -1b)

Intermedio Nº 822: 3-Benciloxi-15 α -hidroximetil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (XXXI α -1c)

Intermedio Nº 823: 3-Hidroxi-15 β -(3-Hidroxipropil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (XXXI β -3a)

15

Intermedio Nº 824: 15 β -(3-Hidroxipropil)-3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (XXXI β -3b)

Intermedio Nº 825: 3-Benciloxi-15 β -(3-hidroxipropil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (XXXI β -3c)

Intermedio Nº 826: 3-Hidroxi-15 β -(4-hidroxibutil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (XXXI β -4a)

Intermedio Nº 827: 15 β -(4-Hidroxibutil)-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (XXXI β -4b)

Intermedio Nº 828: 3-Benciloxi-15 β -(4-hidroxibutil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (XXXI β -4c)

20

Intermedio Nº 829: 3-Hidroxi-15 β -(5-Hidroxipentil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (XXXI β -5a)

Intermedio Nº 830: 15 β -(5-Hidroxipentil)-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (XXXI β -5b)

Intermedio Nº 831: 3-Benciloxi-15 β -(5-hidroxipentil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (XXXI β -5c)

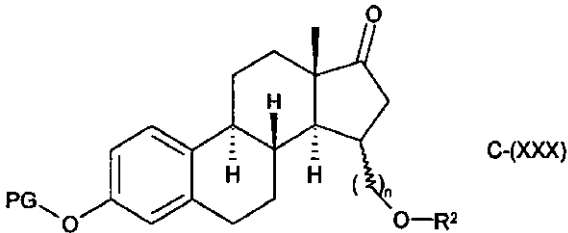
Intermedio Nº 832: 3-Hidroxi-15 β -(6-hidroxihexil)-3-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (XXXI β -6a)

Intermedio Nº 833: 15 β -(6-Hidroxihexil)-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (XXXI β -6b)

25

Intermedio Nº 834: 3-Benciloxi-15 β -(6-hidroxihexil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (XXXI β -6c).

Tabla 15: Intermedios de fórmula general XXX (derivados de éter)

						
Nº	n	C15 estereo	PG o R ¹	R ²	MS m/z	HPLC Tr [min]
835	3	beta	-CH ₃	Metilo	374	6,8
836	4	beta	-CH ₃	Fenilo	450	7,77

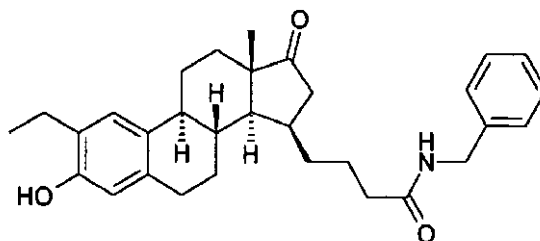
Ejemplos

5 Con el fin de ilustrar más completamente la naturaleza de la invención y la manera de practicar la misma, se presentan los siguientes ejemplos, pero no deben interpretarse como limitantes.

1. Compuestos que llevan un sustituyente adicional en la posición C2 del núcleo esteroideo

10

EJEMPLO 1: N-Bencil-4-(2-etil-3-hidroxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15β-il)-butiramida

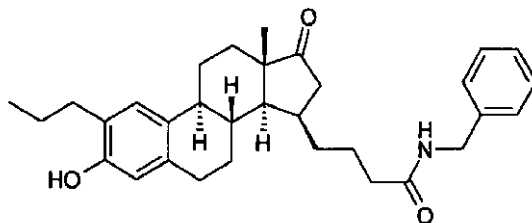


15 El Ejemplo 1 se obtuvo a partir del compuesto del intermedio (IVb-(C2-C)-3a) mediante el acoplamiento amida de acuerdo con el Diagrama de Flujo lb: El compuesto (IVb-(C2-C)-3a) (100 mg, 0,26 mmol) se disolvió en una mezcla de EtOAc (35 ml), bencil amina (0,26 mmol), TEA (0,52 mmol) y anhídrido del ácido propilfosfónico en EtOAc (T3P) (50% p/p, 0,52 mmol) en una atmósfera de N₂ a 0 °C. Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se diluyó con EtOAc (25 ml). La capa acuosa se neutralizó a pH 8 con NaHCO₃ ac., se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se concentró al vacío produciendo el Comp. N° 1 (56 mg, 0,12 mmol, 46%) después de la cromatografía en columna (SiO₂, DCM/MeOH = de 100/0 a 95/5).

20 ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,99 (s, 3H, Esteroide-CH₃), 1,22 (t, J = 7,4 Hz, 3H, Etilo), 1,3-1,8 (m, 11 H, Esteroide), 2,2-2,42 (m, 8H, Esteroide), 2,60 (c, J = 7A Hz, 2H, Etilo), 2,8-2,88 (m, 2H, Esteroide), 4,44 (d, J = 5,8 Hz, 2H, CH₂-Ph), 4,64 (s a, 1H, OH), 5,67 (s a, 1H, NH), 6,53 (s, 1H, Esteroide-Ar-H), 7,03 (s, 1H, Esteroide-Ar-H), 7,23-7,34 (m, 5H, Bn) ppm.

25

EJEMPLO 2: N-Bencil-4-(3-hidroxi-17-oxo-2-propil-estra-1,3,5(10)-trien-15β-il)-butiramida



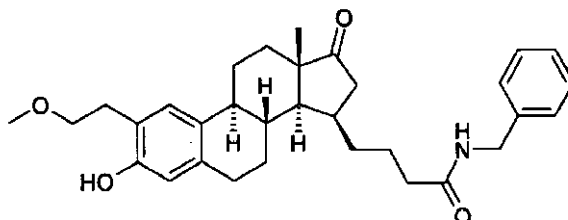
30 El Ejemplo 2 se obtuvo a partir del compuesto del intermedio (IVb-(C2-G)3a) mediante acoplamiento amida de acuerdo con el Diagrama de Flujo lb: El compuesto (IVb-(C2-G)-3a) (500 mg, 1,25 mmol) se disolvió en una mezcla de EtOAc (25 ml), bencil amina (2,50 mmol), TEA (3,75 mmol) y anhídrido del ácido propilfosfónico en EtOAc (T3P) (50% p/p, 1,50 mmol) en una atmósfera de N₂. Después de que la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se agitó a 45 °C durante 16 h. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente, se vertió en agua (50 ml) y se diluyó con EtOAc (25 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl ac. 1 M, se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se concentró al vacío produciendo el **Compuesto N° 2** (370 mg, 0,756 mmol, 60%) después de la cromatografía en columna (SiO₂, DCM/MeOH = 97,5/2,5).

35

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,96 (t, 3H), 0,98 (s, 3H), 1,3-1,6 (m, 4H), 1,6-1,8 (m, 7H), 1,90 (d, 1 H), 2,00 (d, 1H, ancho), 2,2-2,5 (m, 7H), 2,58 (t, 2H), 2,7-2,9 (m, 2H), 4,23 (d, 2H), 4,97 (s, 1H, ancho), 5,72 (t, 1H, ancho), 6,50 (s, 1H), 7,00 (s, 1 H), 7,2-7,3 (m, 5H) ppm.

5 EJEMPLO 3:

N-Bencil-4-(3-hidroxi-2-(2-metoxi-etil)-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-butiramida

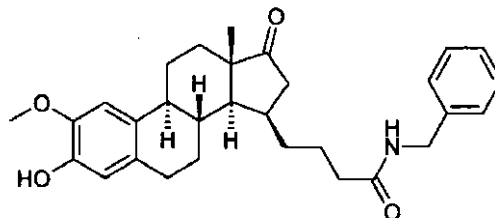


10 El Ejemplo 3 se obtuvo a partir del compuesto del intermedio (IVb-(C2-F)-3a) mediante acoplamiento amida de acuerdo con el **Diagrama de Flujo Ib** usando el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 1.

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,99 (s, 3H, Esteroide- CH_3), 1,2-2,0 (m, 11H, Esteroide), 2,2-2,42 (m, 7H, Esteroide), 2,84 (m, 4H, Esteroide), 3,41 (s, 3H, OMe), 3,67 (m, 2H, OCH_2), 4,44 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H, CH_2 -Ph), 5,71 (m a, 1H, OH o NH), 6,67 (s, 1H, Esteroide-Ar-H), 6,94 (s, 1H, Esteroide-Ar-H), 7,25-7,34 (m, 5H, Bn), 7,96 (s, 1H, OH o NH) ppm.

15

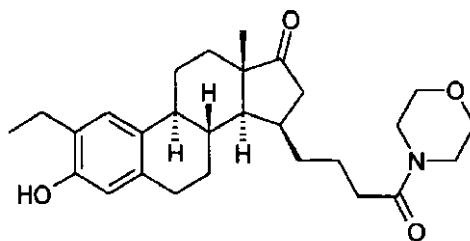
EJEMPLO 4: N-Bencil-4-(3-hidroxi-2-metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-butiramida



20 El Ejemplo 4 se obtuvo partiendo del compuesto del intermedio (IVb-(C2-B)-3a) mediante acoplamiento de amida de acuerdo con el **Diagrama de Flujo Ib**. Se añadió una solución de 0,07 mmol de (IVb-(C2-B)-3a), 0,077 mmol de HOBT, 0,231 mmol de NMM y 0,154 mmol de EDCI en 5 ml de DCM a 0,07 mmol de bencil amina. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró al vacío a 40 °C. Después, se añadieron 4 ml de EtOAc y 4 ml de agua. Después de agitación vigorosa durante 2 min, la fase orgánica se separó, se secó con Na_2SO_4 y se evaporó al vacío a 40 °C. El producto en bruto se trató con 2 ml de THF, 10 mg de LiOH y 0,5 ml de agua. Después de la evaporación y la extracción adicional (EtOAc y KHSO_4 0,1 M), se añadieron 50 mg de trisaminoetilamina de polímero de unión. Después de la filtración y la evaporación a sequedad se obtuvo el compuesto N° 4 (Tr de HPLC = 3,79).

25

EJEMPLO 5: 2-Etil-3-hidroxi-15 β -(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona

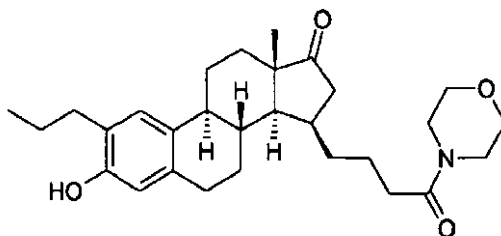


30 El Ejemplo 5 se preparó partiendo del compuesto del intermedio (IVb-(C2-C)-3a), que se convirtió en la amida deseada mediante acoplamiento de amida con morfolina de acuerdo con el **Diagrama de Flujo Ib** y como se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 2 (Compuesto (IVb-(C2-C)3a) (110 mg, 0,28 mmol), EtOAc (30 ml), morfolina (0,28 mmol), TEA (0,57 mmol), T3P (0,34 mmol). El Compuesto N° 5 (68 mg, 0,15 mmol, 54%) se obtuvo después de la cromatografía en columna (SiO_2 , DCM/MeOH = de 100/0 a 95/5).

35

^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,01 (s, 3H, Esteroide- CH_3), 1,22 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H, Etilo), 1,3-2,0 (m, 11H, Esteroide), 2,2-2,42 (m, 7H, Esteroide/Morfolina), 2,60 (c, $J = 7,7$ Hz, 2H, etilo), 2,82-2,90 (m, 2H, Esteroide), 3,44-3,50 (m, 2H), 3,6-3,70 (m, 6H, Morfolina), 4,61 (s, 1H, OH), 6,53 (s, 1H, Esteroide-Ar-H), 7,04 (s, 1H, Esteroide-Ar-H) ppm.

EJEMPLO 6: 3-Hidroxi-15β-(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-2-propil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona

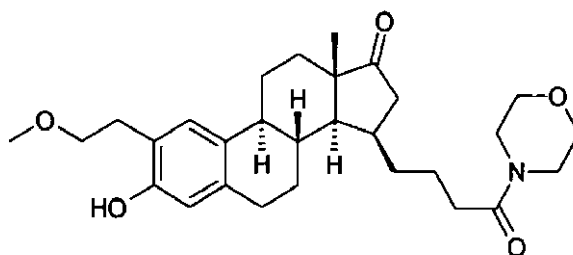


El Ejemplo 6 se preparó como se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 2 partiendo del compuesto del intermedio (IVb-(C2-G)-3a), que se convirtió en la amida deseada mediante acoplamiento de amida con morfolina de acuerdo con el **Diagrama de Flujo Ib** (Compuesto (IVb-(C2-G)-3a) (500 mg, 1,25 mmol), EtOAc (25 ml), morfolina (2,5 mmol), TEA (3,75 mmol), T3P (1,5 mmol). El Compuesto N° 6 (225 mg, 0,481 mmol, 38%) se obtuvo después de la cromatografía en columna (SiO₂, DCM/MeOH = 97,5/2,5).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 0,98 (t, 3H), 1,01 (s, 3H), 1,3-1,8 (m, 11 H), 1,90 (d, 1H), 2,00 (d, 1H, ancho), 2,2-2,5 (m, 7H), 2,35 (t, 2H), 2,8-3,0 (m, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,6-3,70 (m, 6H), 5,30 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,00 (s, 1 H) ppm.

EJEMPLO 7:

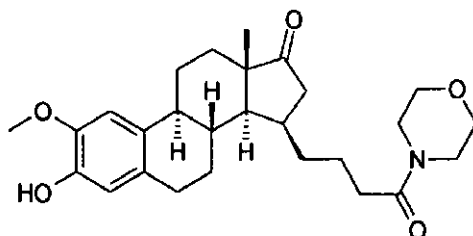
3-Hidroxi-2-(2-metoxi-etil)-15β-(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona



El Ejemplo 7 se preparó a partir del compuesto del intermedio (IVb-(C2-F)-3a) mediante acoplamiento amida de acuerdo con el **Diagrama de Flujo Ib**: El compuesto (IVb-(C2-F)-3a) (85 mg, 0,221 mmol) se disolvió en una mezcla de EtOAc (40 ml), morfolina (0,24 mmol), TEA (0,44 mmol) y T3P en EtOAc (50% p/p, 0,26 mmol) en una atmósfera de N₂ a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml). La capa acuosa se neutralizó a pH 8 con NaHCO₃ ac., se separó y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 ml) y se secaron sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se concentró al vacío produciendo el Compuesto N° 7 (43 mg, 0,088 mmol, 40%) después de la cromatografía en columna (SiO₂, DCM/MeOH = de 99/1 a 94/6).

¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 1,00 (s, 3H, Esteroide-CH₃), 1,2-2,05 (m, 9H, Esteroide), 2,2-2,44 (m, 8H, Esteroide + morfolina), 2,81 (m, 4H, Esteroide), 3,40 (s, 3H, OMe), 3,45 (t, J = 4,7 Hz, 2H, OCH₂), 3,57-3,72 (m, 8H, morfolina), 6,67 (s, 1H, Esteroide-Ar-H), 6,94 (s, 1H, Esteroide-Ar-H), 7,97 (s, 1 H, OH o NH) ppm.

EJEMPLO 8: 3-Hidroxi-2-metoxi-15β-(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona



El Ejemplo 8 se preparó partiendo del compuesto del intermedio (IVb-(C2-B)-3a), que se convirtió en la amida deseada mediante acoplamiento de amida con morfolina de acuerdo con el **Diagrama de Flujo Ib** y como se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 4 usando 0,07 mmol de (IVb-(C2-B)-3a) y 0,07 mmol de morfolina, produciendo el Compuesto N° 4.

¹³C RMN (126 MHz, CLOROFORMO-d): δ ppm 17,7 (c, 1 C) 25,1 (t, 1 C) 25,8 (t, 1 C) 26,8 (t, 1 C) 28,7 (t, 1 C) 30,9 (t, 1 C) 32,8 (t, 1 C) 33,9 (t, 1 C) 34,4 (d, 1 C) 36,0 (d, 1 C) 41,9 (t, 1 C) 42,7 (t, 1 C) 44,8 (d, 1 C) 45,9 (t, 1 C) 47,1 (s, 1 C) 52,8 (d, 1 C) 56,1 (d, 1 C) 66,6 (t, 1 C) 66,9 (t, 1 C) 107,8 (d, 1 C) 114,6 (d, 1 C) 129,2 (s, 1 C) 131,4 (s, 1 C)

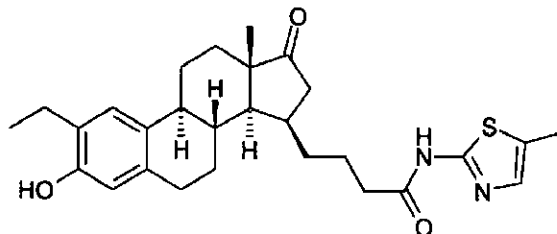
143,7 (s, 1 C) 144,7 (s, 1 C) 171,2 (s, 1 C) 220,9 (s, 1 C)

¹H RMN (501 MHz, CLOROFORMO-d): δ ppm 1,02 (s, 3 H) 1,32-1,85 (m, 7 H) 1,87- 1,95 (m, 1 H) 1,98-2,06 (m, 1 H) 2,25-2,51 (m, 5 H) 2,75-2,92 (m, 2 H) 3,42-3,51 (m, 2 H) 3,57-3,72 (m, 6 H) 3,86 (s, 3 H) 5,52 (s, 1 H) 6,67 (s, 1 H) 6,78 (s, 1 H)

5

EJEMPLO 9:

4-(2-Etil-3-hidroxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15β-il)-N-(5-metil-tiazol-2-il)-butiramida



10 El Ejemplo 9 se preparó como se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 2 partiendo del compuesto del intermedio (IVb-(C2-C)-3a), que se convirtió en la amida deseada mediante acoplamiento de amida con 2-amino-5-metiltiazol de acuerdo con el **Diagrama de Flujo Ib**: (Compuesto (IVb-(C2-C)-3a) (730 mg, 1,89 mmol), EtOAc (150 ml), 2-amino-5-metiltiazol (1,89 mmol), TEA (3,79 mmol), T3P (2,27 mmol). El Compuesto N° 9 (280 mg, 0,58 mmol, 31%) se obtuvo después de la recristalización en DCM.

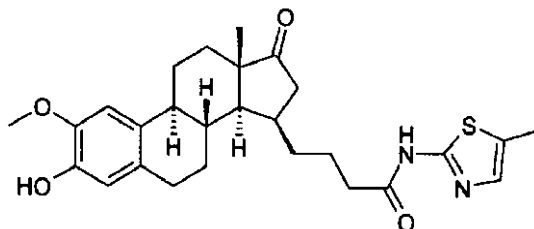
15

¹H RMN (300 MHz, d-DMSO): δ 0,90 (s, 3H, Esteroide-CH₃), 1,05 (t, J = 7,4 Hz, 3H, Etilo), 1,2-1,4 (m, 4H, Esteroide), 1,44-1,74 (m, 6H, Esteroide), 1,82-1,93 (m, 1H, Esteroide), 2,1-2,7 (m, 14H, Esteroide), 6,43 (s, 1 H, Esteroide-Ar-H), 6,89 (s, 1 H, Esteroide-Ar-H), 7,08 (d, J = 1,0 Hz, 1H, Tiazol-H), 8,82 (s a, 1 H, NH u OH), 11,82 (s a, 1 H, NH u OH) ppm.

20

EJEMPLO 10:

4-(3-Hidroxi-2-metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15β-il)-N-(5-metil-tiazol-2-il)-butiramida



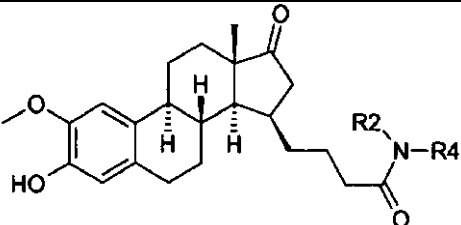
25 El Ejemplo 10 se preparó partiendo del compuesto del intermedio (IVb-(C2-B)-3a), que se convirtió en la amida deseada mediante acoplamiento de amida de acuerdo con el **Diagrama de Flujo Ib** y como se ha descrito anteriormente para el Ejemplo 4 usando 0,07 mmol de (IVb-(C2-B)-3a) y 0,07 mmol de 2-amino-5-metiltiazol, produciendo el Compuesto N° 10 (33,7 mg, MS 484, Tr 3,86).

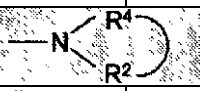
30 COMPUESTOS ADICIONALES

Una diversidad de compuestos numerados de 11 a 28 y que están dentro del alcance de la fórmula general (I), en la que X-A-Y representa -CO-NR⁴, R¹ representa H, R¹⁴ representa -O-CH₃, C15 está sustituido en la posición β y n es 3, se prepararon por química paralela usando una reacción de acuerdo con el diagrama de flujo general **Ib** y como se ha descrito en el EJEMPLO 4.

35

TABLA 16



Nº	R ² R ⁴		PM	Tr de HPLC [min]
				
11	Ciclopropilo	H	425,6	3,48
12	Ciclohexilo	H	467,6	3,90
13	Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo	H	519,6	3,73
14	2-Piridin-2-il-etilo	H	490,6	3,43
15	Piridin-3-il-metilo	H	476,6	3,36
16	2-Metoxi-etilo	H	443,6	3,41
17	2,4-bifluorobencilo	H	511,6	3,88
18	3,5-bimetoxi-bencilo	H	535,7	3,78
19	2-(7-Metil-1H-indol-3-il)-etilo	H	542,7	3,92
20	1-Metil-1H-imidazol-4-ilmetilo	H	479,6	3,18
21	Piperidin-1-ilo		453,6	3,90
22	Metilo	Bencilo	489,7	4,07
23	Etilo	Etilo	441,6	3,84
24	Metilo	2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etilo	563,7	3,87
25	4-Isopropil-piperazin-1-ilo		496,7	3,19
26	3,4-Difluoro-fenilo	H	497,6	4,15
27	3-Cloro-fenilo	H	496,0	4,24
28	3-Trifluorometoxi-fenilo	H	545,6	4,40

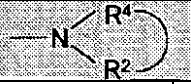
5 Una diversidad de compuestos numerados de 29 a 89 y que están dentro del alcance de la fórmula general (I), en la que X-A-Y representa -CO-NR⁴, R¹ representa H, y n es 3, se prepararon mediante química paralela usando una reacción de acuerdo con el diagrama de flujo lb.

10 Protocolo de síntesis: 0,07 mmol de la amina individual se pesaron en un matraz de reacción. Se añadió una solución de 0,07 mmol del componente básico estereoeideo respectivo (IVb-(C2-G)-3a), (IVa-(C2-D)-3a) y (IVa-(C2-B)-3a) en 5 ml de DCM. Después, se añadieron 0,077 mmol de HOBT unido a polímero, 0,231 mmol de NMM unido a polímero y 0,154 mmol de EDCI unido a polímero. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. Después de esto, la mezcla de reacción se filtró, se lavó dos veces con 1 ml de DCM y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se trató con 2 ml de THF, 10 mg de LiOH y 0,5 ml de agua. Después de la evaporación y la extracción adicional (EtOAc y KHSO₄ 0,1 M) se añadieron aprox. 50 mg de trisaminoetilamina unida a polímero, produciendo el producto deseado después de la filtración y la evaporación a sequedad.

15

TABLA 17

Nº	R ¹⁴	C15 estereo			PM	Tr de HPLC [min]
			R ²	R ⁴		
29	propil	beta	ciclohexilo	H	479,7	6,09
30	propil	beta	Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo	H	531,7	5,90
31	propil	beta	2-piridin-2-il-etilo	H	502,7	5,46
32	propil	beta	piridin-3-ilmetilo	H	488,7	5,36
33	propil	beta	3,5-Dimetoxi-bencilo	H	547,7	5,96
34	propil	beta	2-(7-metil-1H-indol-3-il)-etilo	H	554,8	6,12
35	propil	beta	1-metil-1H-imidazol-4-ilmetilo	H	491,7	5,12
36	propil	beta	piperidin-1-ilo		465,7	6,05
37	propil	beta	metilo	bencilo	501,7	6,27
38	propil	beta	2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etilo	H	575,8	6,01
39	propil	beta	4-isopropil-piperazin-1-ilo		508,7	5,10
40	propil	beta	1H-indazol-6-ilo	H	513,7	6,26
41	propil	beta	2-metoxi-etilo	H	455,3	5,78
42	propil	beta	2,4-difluorobencilo	H	523,3	6,50
43	etoxi	alfa	ciclopropilo	H	439,6	5,06
44	etoxi	alfa	ciclohexilo	H	481,7	5,67
45	etoxi	alfa	Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo	H	533,7	5,49
46	etoxi	alfa	2-piridin-2-il-etilo	H	504,7	4,98
47	etoxi	alfa	piridin-3-ilmetilo	H	490,6	4,89
48	etoxi	alfa	bencilo	H	489,7	5,57
49	etoxi	alfa	2-metoxi-etilo	H	457,6	4,93
50	etoxi	alfa	2,4-difluorobencilo	H	525,6	5,70
51	etoxi	alfa	3,5-Dimetoxi-bencilo	H	549,7	5,55
52	etoxi	alfa	7-metil-1H-indol-3-ilo	H	556,7	5,70
53	etoxi	alfa	1-metil-1H-imidazol-4-ilmetilo	H	493,6	4,58
54	etoxi	alfa	morfolin-4-ilo		469,6	5,07
55	etoxi	alfa	piperidin-1-ilo		467,6	5,63
56	etoxi	alfa	metilo	bencilo	503,7	5,89
57	etoxi	alfa	2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etilo	H	577,8	5,60
58	etoxi	alfa	4-isopropil-piperazin-1-ilo		510,7	4,56
59	etoxi	alfa	1 H-indazol-6-ilo	H	515,7	5,88
60	etoxi	alfa	Benzo[1,3]dioxol-5-ilo	H	519,6	5,63
61	etoxi	alfa	3-Ciano-fenilo	H	500,6	5,74
62	etoxi	alfa	3,4-Difluoro-fenilo	H	511,6	5,98
63	etoxi	alfa	5-metil-tiazol-2-ilo	H	496,7	5,58
64	etoxi	alfa	etilo	etil	455,3	5,98
65	metoxi	alfa	3-cloro-fenilo	H	509,2	6,56
66	metoxi	alfa	ciclopropilo	H	425,6	4,78
67	metoxi	alfa	ciclohexilo	H	467,6	5,42
68	metoxi	alfa	Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo	H	519,6	5,25
69	metoxi	alfa	2-piridin-2-il-etilo	H	490,6	4,72
70	metoxi	alfa	piridin-3-ilmetilo	H	476,6	4,63

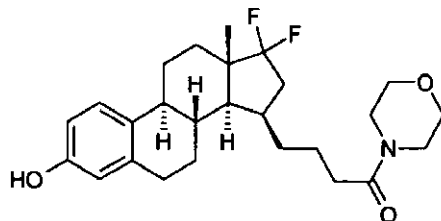
Nº	R ¹⁴	C15 estereo	R ²		R ⁴	PM	Tr de HPLC [min]
							
71	metoxi	alfa	bencilo		H	475,6	5,32
72	metoxi	alfa	2-metoxi-etilo		H	443,6	4,65
73	metoxi	alfa	2,4-difluorobencilo		H	511,6	5,46
74	metoxi	alfa	3,5-Dimetoxi-bencilo		H	535,7	5,31
75	metoxi	alfa	7-metil-1H-indol-3-ilo		H	542,7	5,48
76	metoxi	alfa	1-metil-1H-imidazol-4-ilmetilo		H	479,6	4,30
77	metoxi	alfa	morfolin-4-ilo			455,6	4,79
78	metoxi	alfa	piperidin-1-ilo			453,6	5,35
79	metoxi	alfa	metilo		bencilo	489,7	5,63
80	metoxi	alfa	etilo		etilo	441,6	5,29
81	metoxi	alfa	2-(3,4-Dimetoxi-fenil)-etilo		H	563,7	5,35
82	metoxi	alfa	4-isopropil-piperazin-1-ilo			496,7	4,30
83	metoxi	alfa	1H-indazol-6-ilo		H	501,6	5,63
84	metoxi	alfa	5-metil-tiazol-2-ilo		H	482,6	5,34
85	metoxi	alfa	3,4-dihidroxibencilo		H	507,3	4,87
86	metoxi	alfa	Benzo[1,3]dioxol-5-ilo		H	505,3	5,71
87	metoxi	alfa	3-Ciano-fenilo		H	486,3	5,85
88	metoxi	alfa	3,4-Difluoro-fenilo		H	497,2	6,13
89	metoxi	alfa	3-cloro-fenilo		H	495,2	6,27

II. Compuestos que llevan una sustitución de la función oxo C17 del núcleo esteroideo

EJEMPLO 90:

5

4-(17,17-Difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-1-morfolin-4-il-butan-1-ona



El Ejemplo 90 se preparó a partir del Intermedio N° 1 (3-Hidroxi-15 β -(4-morfolin-4-il-4-oxo-butyl)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona) de acuerdo con la reacción representada en la Sección D-(I)-(b): A una solución del derivado de estrona (106 mg; 250 μ mol) en Deoxofluor (0,96 ml; 5,00 mmol) se le añadió una gota de etanol; la solución se agitó a TA durante 5 d. Posteriormente, se añadió DCM (10 ml) y el producto se hidrolizó mediante la adición de una solución sat. de NaHCO₃ en refrigeración con hielo. Para el tratamiento, la fase orgánica se retiró por separación, y la fase acuosa restante se extrajo con DCM. Las fracciones combinadas de DCM se secaron sobre MgSO₄. Después de la evaporación y la posterior purificación usando cromatografía en columna (1:1 de DCM/éter), se obtuvieron 81 mg de un sólido incoloro (PM 489,64).

10

15

¹³C RMN (126 MHz, CLOROFORMO-d): δ ppm 17,0 (c, J_{CF} , 1 C) 24,5 (t, 1 C) 25,0 (t, 1 C) 27,4 (t, 1 C) 29,3 (t, J_{CF} , 1 C) 30,7 (t, 1 C) 31,7 (t, 1 C) 32,9 (d, J_{CF} , 1 C) 34,4 (t, 1 C) 35,9 (d, 1 C) 39,7-40,5 (t, J_{CF} , 1 C) 42,0 (t, 1 C) 44,1 (d, 1 C) 45,2 (t, 1 C) 46,1 (s, J_{CF} , 1 C) 50,3 (d, J_{CF} , 1 C) 66,7 (t, 1 C) 67,0 (t, 1 C) 112,7 (d, 1 C) 115,3 (d, 1 C) 126,0 (d, 1 C) 132,3 (s, 1 C) 138,0 (s, 1 C) 153,9 (s, 1 C) 171,5 (s, 1 C)

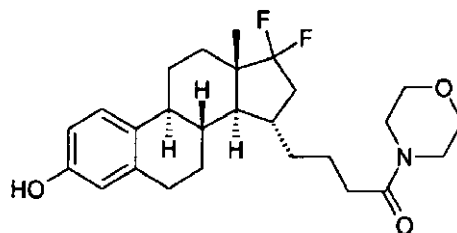
20

¹H RMN (501 MHz, CLOROFORMO-d): δ ppm 0,99 (s, 3 H) 1,23-2,5 (m, 18 H) 2,82 (m, 2 H) 3,43-3,52 (m, 2 H) 3,59-3,73 (m, 6 H) 5,66 (s a, 1H) 6,57 (d, $J = 2,55$ Hz, 1 H) 6,63 (dd, $J = 8,5, 2,5$ Hz, 1 H) 7,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H)

25

EJEMPLO 91:

4-(17,17-Difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-1-morfolin-4-il-butan-1-ona



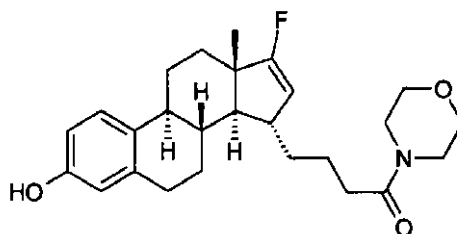
El Ejemplo 91 se preparó a partir del Intermedio N° 40 denominado 3-Hidroxi-15 α -(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona como se ha descrito para el Ejemplo 90.

5 ^{13}C RMN (126 MHz, CLOROFORMO-d): δ ppm 14,9 (c, $J_{\text{C,F}} = 3,89$ Hz, 1 C) 23,8 (t, 1 C) 26,2 (t, 1 C) 27,6 (t, 1 C) 28,6 (t, $J_{\text{C,F}} = 4,67$ Hz, 1 C), 29,7 (t, 1 C) 33,2 (t, 1 C), 35,9 (d, $J_{\text{C,F}} = 6,75$ Hz, 1 C), 36,8 (t, 1C), 39,4 (d, 1C), 39,5-40 (t, $J_{\text{C,F}}$, 1 C) 42,1 (t, 1 C) 43,8 (d, 1 C) 46,1 (t, 1 C) 46,8 (s, $J_{\text{C,F}} = 19,98$ Hz, 1 C) 53,1 (d, $J_{\text{C,F}} = 4,15$ Hz, 1C), 66,6 (t, 1 C) 66,9 (t, 1 C) 113,1 (d, 1 C) 115,1 (d, 1 C) 126,8 (d, 1 C) 128,9-133,4 (s, $J_{\text{C,F}}$, 1 C) 131,5 (s, 1 C) 137,5 (s, 1 C) 154,0 (s, 1 C) 171,8 (s, 1 C)

10 ^1H RMN (501 MHz, CLOROFORMO-d): δ ppm 0,92 (s, 3 H) 1,19-1,36 (m, 3 H) 1,38-1,50 (m, 1 H) 1,51-1,83 (m, 7H) 1,86-1,99 (m, 2H) 2,13-2,23 (m, 1 H) 2,28-2,53 (m, 4 H) 2,70-2,83 (m, 2 H) 3,43-3,52 (m, 2 H) 3,59-3,73 (m, 6 H) 6,06 (s a, 1 H) 6,55 (d, $J = 2,75$ Hz, 1 H) 6,64 (dd, $J = 8,54, 2,75$ Hz, 1 H) 7,12 (d, $J = 8,24$ Hz, 1 H)

15 EJEMPLO 92:

4-(17-Fluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10),16-tetraen-15 β -il)-1-morfolin-4-il-butan-1-ona



El Ejemplo 92 se aisló como un subproducto durante la síntesis del Ejemplo N° 91.

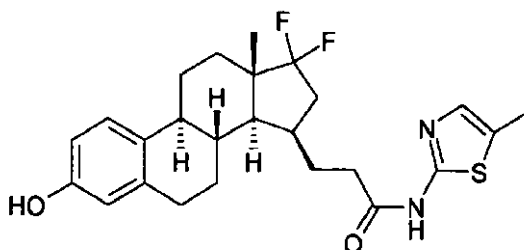
20 ^1H RMN (501 MHz, CLOROFORMO-d): δ ppm 0,99 (s, 3 H) 1,23-1,85 (m, 9 H) 1,93-2,00 (m, 1 H) 2,12-2,20 (m, 1 H) 2,25-2,48 (m, 5 H) 2,68-2,84 (m, 2 H) 3,44-3,53 (m, 2 H) 3,63-3,70 (m, 6 H) 4,83-4,87 (m, 1 H) 6,55 (d, $J = 2\text{A}$ Hz, 1 H) 6,63 (dd, $J = 8,5, 2,7$ Hz, 1 H) 7,08 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H)

25 ^{13}C RMN (126 MHz, CLOROFORMO-d): δ ppm 17,1 (c, $J_{\text{C,F}} = 4,2$ Hz, 1 c) 23,3 (t, 1 C), 26,4 (t, 1 c) 27,8 (t, 1 C) 29,7 (t, 1 C) 32,9 (t, 1 C) 33,3 (t, 1 C) 34,2 (t, 1 C) 37,8 (d, 1 C) 40,4 (d, $J_{\text{C,F}} = 5,7$ Hz, 1 C) 42,1 (t, 1 c) 44,3 (s, $J_{\text{C,F}} = 20,5$ Hz, 1 C) 44,4 (d, 1 C) 46,1 (t, 1 C) 57,9 (d, $J_{\text{C,F}} = 5,2$ Hz, 1 C) 66,6 (t, 1 C) 66,9 (t, 1 C) 104,2 (d, $J_{\text{C,F}} = 8,0$ Hz, 1 C) 112,9 (d, 1 C) 115,1 (d, 1 C) 126,3 (d, 1 C) 131,8 (s, 1 C) 137,4 (s, 1 C) 154,1 (s, 1 C) 170,7 (s, $J_{\text{C,F}} = 289,9$ Hz, 1 C) 172,0 (s, 1 C)

30

EJEMPLO 93:

3-(17,17-Difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-N-(5-metil-tiazol-2-il)-propionamida



35 El Ejemplo 93 se preparó a partir del Intermedio IV β -2a-D1 F2 usando acoplamiento de amida con 2-amino-5-metil-tiazol de acuerdo con el diagrama de flujo general Ib y como se ha descrito para la síntesis del Ejemplo 4.

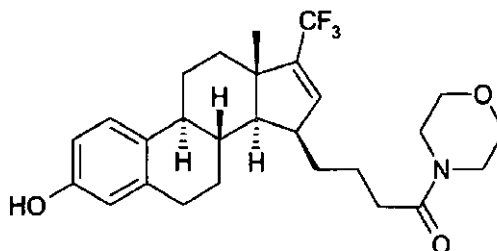
^1H RMN (501 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 1,01 (s, 3 H) 1,28-1,37 (m, 2 H) 1,47- 1,74 (m, 5 H) 1,86-1,96 (m, 1 H) 1,97-2,04 (m, 1 H) 2,06-2,22 (m, 3 H) 2,24-2,39 (m, 6 H) 2,40-2,48 (m, 1 H) 2,68-2,84 (m, 2 H) 6,47 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H)

6,52 (dd, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1 H) 7,01-7,05 (m, 1 H) 7,09-7,11 (m, 1 H) 8,96-9,03 (m, 1 H) 11,86 (s, 1 H)

^{13}C RMN (126 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 11,0 (c, 1 C) 16,6-16,7 (c, $J_{\text{C,F}}$, 1 C) 24,5 (t, 1 C) 26,8 (t, 1 C) 26,8 (t, 1 C) 28,8 (t, 1 C) 30,4 (t, $J_{\text{C,F}} = 4,9$ Hz, 1 C) 33,4 (d, $J_{\text{C,F}} = 6,7$ Hz, 1 C) 34,2 (t, 1 C) 35,5 (d, 1 C) 38,5-38,8 (t, $J_{\text{C,F}}$, 1 C) 43,7 (d, 1 C) 44,5- 45,0 (s, $J_{\text{C,F}}$, 1 C) 49,7 (d, $J_{\text{C,F}} = 4,9$ Hz, 1 C) 112,6 (d, 1 C) 114,9 (d, 1 C) 125,6 (d, 1 C) 125,9 (s, 1 C) 130,1 (s, 1 C) 130,6-134,7 (s, $J_{\text{C,F}}$, 1 C) 134,6 (d, 1 C) 137,1 (s, 1 C) 155,0 (s, 1 C) 156,1 (s, 1 C) 170,7 (s, 1 C)

EJEMPLO 94:

10 4-(17-Trifluorometil-3-hidroxi-estra-1,3,5(10),16-tetraen-15 β -il)-1-morfolin-4-il-butan-1-ona



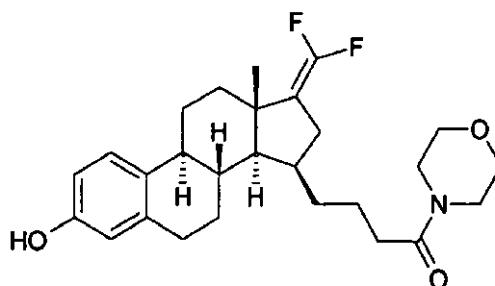
15 El Ejemplo 94 se preparó a partir de intermedio $\text{V}\beta$ -3a-D-(l)-(d)- CF_3 mediante acoplamiento de amida de acuerdo con el diagrama de flujo general la: A la solución de $\text{V}\beta$ -3a-D-(l)-(d)- CF_3 en DCM se le añadió un gran exceso de base de Hünig $\text{N}(\text{iPr})_2\text{Et}$ y morfolina. La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la dilución con más cantidad de DCM y el lavado dos veces con KHSO_4 1 M, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM/EtOAc y por HPLC preparativa, produciendo 15 mg del compuesto N° 95 en forma de un sólido de color blanco.

20 ^{13}C RMN (126 MHz, CLOROFORMO-d): δ ppm 22,2 (c, 1 C) 24,7 (t, 1 C) 25,6 (t, 1 C) 27,3 (t, 1 C) 29,1 (t, 1 C) 29,3 (t, 1 C) 33,1 (t, 1 C) 35,1 (d, 1 C) 36,1 (t, 1 C) 42,1 (t, 1 C) 44,2 (d, 1 C) 44,6 (d, 1 C) 46,1 (t, 1 C) 46,3 (s, 1 C) 57,6 (d, 1 C) 66,7 (t, 1 C) 67,0 (t, 1 C) 112,7 (d, 1 C) 115,3 (d, 1 C) 122,4-124,8 (s, 1 C) 125,8 (d, 1 C) 132,5 (s, 1 C) 137,9 (s, 1 C) 138,5 (d, $J = 5,7$ Hz, 1 C) 143,3-144,3 (s, 1 C) 153,9 (s, 1 C) 171,5 (s, 1 C)

25 ^1H RMN (501 MHz, CLOROFORMO-d): δ ppm 1,14 (s, 3 H) 1,32-1,78 (m, 8 H) 1,84 (dd, $J = 11,9, 7,3$ Hz, 1 H) 1,95-2,04 (m, 2 H) 2,27-2,36 (m, 4 H) 2,57-2,64 (m, 1 H) 2,80-2,88 (m, 2 H) 3,44-3,51 (m, 2 H) 3,62-3,71 (m, 6 H) 5,40-5,73 (m, 1 H) 6,45-6,48 (m, 1 H) 6,58 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H) 6,63 (dd, $J = 8,2, 2,7$ Hz, 1 H) 7,09 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H)

EJEMPLO 95:

30 4-(17-Difluorometileno-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-1-morfolin-4-il-butan-1-ona



35 El Ejemplo 95 se preparó a partir de intermedio $\text{V}\beta$ -3a-D-(l)-(a)- CF_2 mediante acoplamiento de amida de acuerdo con el diagrama de flujo general la: A la solución de $\text{V}\beta$ -3a-D-(l)-(a)- CF_2 en DCM se le añadió un gran exceso de la base de Hünig $\text{N}(\text{iPr})_2\text{Et}$ y morfolina. La solución se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después de la dilución con más cantidad de DCM y el lavado dos veces con KHSO_4 1 M, la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El material en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida con DCM/EtOAc y por HPLC preparativa, produciendo 15 mg del compuesto N° 95 en forma de un sólido de color blanco.

40 ^1H RMN (501 MHz, CLOROFORMO-d): δ ppm 1,05 (s, 3 H) 1,18-1,30 (m, 1 H) 1,32-1,81 (m, 7 H) 1,87-1,97 (m, 1 H) 2,03-2,15 (m, 2 H) 2,18-2,36 (m, 4 H) 2,53-2,68 (m, 1 H) 2,77-2,91 (m, 2 H) 3,43-3,53 (m, 2 H) 3,59-3,72 (m, 6 H) 5,53 (s, 1 H) 6,57 (d, $J = 2,44$ Hz, 1 H) 6,63 (dd, $J = 8,39, 2,59$ Hz, 1 H) 7,11 (d, $J = 8,24$ Hz, 1 H)

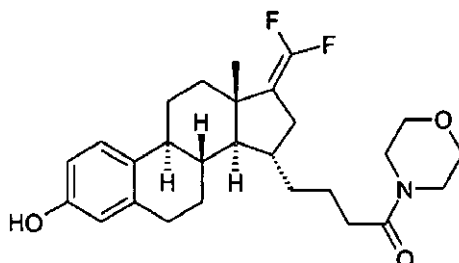
45 ^{13}C RMN (126 MHz, CLOROFORMO-d): δ ppm 20,9 (c, $J_{\text{C,F}} = 2,60$ Hz, 1 C) 25,3 (t, 1 C) 26,2 (t, 1 C) 27,5 (t, 1 C) 29,5 (t, 1 C) 31,0 (t, 1 C) 31,3 (t, 1 C) 33,1 (t, 1 C) 35,8 (d, 1 C) 37,7 (d, 1 C) 38,0 (t, $J_{\text{C,F}} = 4,15$ Hz, 1 C) 42,1 (t, 1 C) 42,3 (s, $J_{\text{C,F}} = 2,98$ Hz, 1 C) 44,3 (d, 1 C) 46,1 (t, 1 C) 57,7 (d, 1 C) 66,7 (t, 1 C) 67,0 (t, 1 C) 99,2 (s, $J_{\text{C,F}} = 17,26$

H_z, 1 C) 112,7 (d, 1 C) 115,3 (d, 1 C) 126,0 (d, 1C) 132,5 (s, 1C) 138,0 (s, 1 C) 148,3-153,0 (s, *J*_(C,F), 1 C) 153,8 (s, 1 C) 171,7 (s, 1 C)

EJEMPLO 96:

5

4-(17-Difluorometileno-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-1-morfolin-4-il-butan-1-ona

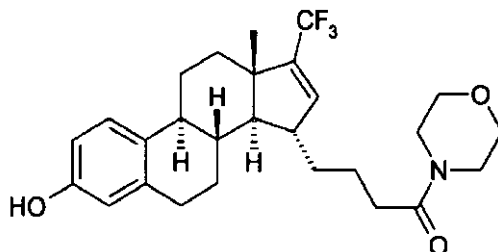


El Ejemplo 96 puede prepararse a partir del Intermedio N^o 40 denominado 3-Hidroxi-15 α -(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona de fórmula (VI α -3a)-40 de acuerdo con la reacción representada en la Sección D-(I)-(a)/1.

10

EJEMPLO 97:

4-(17-Trifluorometil-3-hidroxi-estra-1,3,5(10),16-tetraen-15 α -il)-1-morfolin-4-il-butan-1-ona

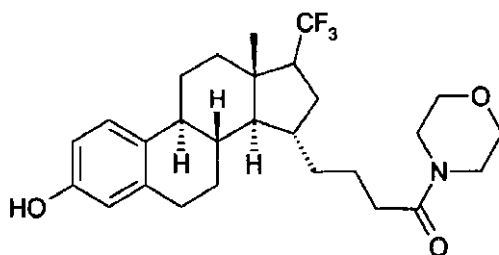


15

El Ejemplo 97 puede prepararse a partir del Intermedio N^o 40 denominado 3-Hidroxi-15 α -(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona de fórmula (VI α -3a)-40 de acuerdo con la reacción representada en la Sección D-(I)-(d)/3.

20 EJEMPLO 98:

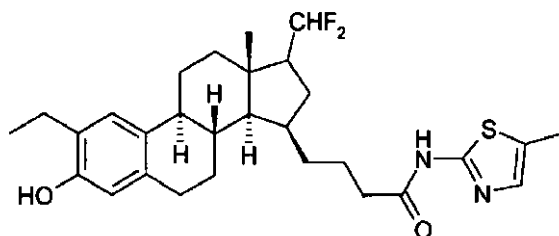
4-(17-Trifluorometil-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 α -il)-1-morfolin-4-il-butan-1-ona



25

El Ejemplo 98 puede prepararse a partir del Ejemplo 16 de acuerdo con la última etapa de reacción representada en la Sección D-(I)-(c)/3.

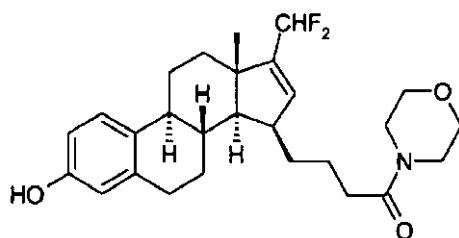
EJEMPLO 99: 4-(17-Difluorometil-2-etil-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-N-(5-metil-tiazol-2-il)-butiramida



El Ejemplo 99 puede prepararse partiendo del Ejemplo 9 (4-(2-Etil-3-hidroxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-N-(5-metil-tiazol-2-il)-butiramida) como educto, de acuerdo con la reacción representada en la Sección D-(l)-(c)/2.

5 EJEMPLO 100:

4-(17-Difluorometil-3-hidroxi-estra-1,3,5(10),16-tetraen-15 β -il)-1-morfolin-4-il-butan-1-ona



10 El Ejemplo 100 puede prepararse partiendo del Ejemplo 95 (4-(17-Difluorometileno-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15 β -il)-1-morfolin-4-il-butan-1-ona) de acuerdo con el esquema de reacción representado en la Sección D-(l)-(d)/2.

COMPUESTOS ADICIONALES

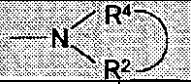
15 Una diversidad de compuestos numerados de 101 a 138 y que están en el alcance de la fórmula general (I), en la que X-A-Y representa -CO-NR⁴, R¹ representa -H, R¹⁴ representa -H, y la función ceto C17 se reemplaza por un grupo difluoro, se preparó mediante química paralela usando una reacción de acuerdo con el diagrama de flujo general Ib partiendo de los intermedios ya fluorados IV α -3a-D1 F2 y IV β -2a-D1 F2, respectivamente.

20 Protocolo de Síntesis: 0,07 mmol de la amina individual se pesó en un matraz de reacción. Se añadió una solución de 0,07 mmol del componente básico esteroideo respectivo (IV α -3a-D1 F2 y IV β -2a-D1 F2), 0,077 mmol de HOBT, 0,231 mmol de NMM y 0,154 mmol de EDCI unido a polímero en 5 ml de DCM. La mezcla de reacción se agitó durante 24 h a temperatura ambiente. El disolvente se retiró en una centrífuga al vacío a 40 °C. Después, se añadieron 4 ml de EtOAc y 4 ml de H₂O. Las dos fases se agitaron vigorosamente durante 2 min, después la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se evaporó en una centrífuga al vacío a 40 °C. Después del tratamiento del producto en bruto con 2 ml de THF, 10 mg de LiOH y 0,5 ml de agua, el disolvente se evaporó y el residuo se extrajo adicionalmente (EtOAc y KHSO₄ 0,1 M). Después, se añadieron 50 mg de trisaminoetilamina unida a polímero, produciendo después de la filtración y la evaporación a sequedad el producto deseado. Si todavía fuera necesario, los productos se purificaron adicionalmente por cromatografía ultrarrápida (4 g gel de sílice, eluyente de EtOAc/ciclohexano).

30

TABLA 18

Nº	R ¹⁴	C15 estereo	R ²		PM	Tr de HPLC [min]
			R ⁴			
101	3	alfa			417	5,9
102	3	alfa			459	6,58
103	3	alfa			511	6,3

Nº	R ¹⁴	C15 estereo	R ²		R ⁴	PM	Tr de HPLC [min]
							
104	3	alfa	2-Piridin-2-il-etilo		H	482	5,77
105	3	alfa	Piridin-3-il-metilo		H	468	5,67
106	3	alfa	Bencilo		H	467	6,41
107	3	alfa	2-Metoxi-etilo		H	435	5,76
108	3	alfa	2,4-Difluorobencilo		H	503	6,52
109	3	alfa	3,4-dihidroxi-bencilo		H	499	5,65
110	3	alfa	3,5-Dimetoxi-bencilo		H	527	6,37
111	3	alfa	2-(7-Metil-1H-indol-3-il)-etilo		H	534	6,53
112	3	alfa	1-Metil-1H-imidazol-4-ilmetilo		H	471	5,33
113	3	alfa	Piperidin-1-ilo			445	6,65
114	3	alfa	Metilo		Bencilo	481	6,84
115	3	alfa	Etilo		Etilo	433	6,54
116	3	alfa	Metilo		2-(3,4-Dimetoxifenil)-etilo	555	6,52
117	3	alfa	4-Isopropil-piperazin-1-ilo			488	5,38
118	3	alfa	Benzo[1,3]dioxol-5-ilo		H	497	6,51
119	3	alfa	5-metil-tiazol-2-ilo		H	474	6,51
120	2	beta	Ciclopropilo		H	403	5,76
121	2	beta	Ciclohexilo		H	445	6,48
122	2	beta	Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetilo		H	497	6,17
123	2	beta	2-Piridin-2-il-etilo		H	468	5,6
124	2	beta	Piridin-3-il-metilo		H	454	5,51
125	2	beta	Bencilo		H	453	6,28
126	2	beta	2-Metoxi-etil		H	421	5,6
127	2	beta	3,4-dihidroxi-bencilo		H	485	5,52
128	2	beta	3,5-Dimetoxi-bencilo		H	513	6,25
129	2	beta	2-(7-Metil-1H-indol-3-il)-etilo		H	520	6,37
130	2	beta	1-Metil-1H-imidazol-4-ilmetilo		H	457	5,17
131	2	beta	Piperidin-1-ilo			431	6,47
132	2	beta	Metilo		Bencilo	467	6,72
133	2	beta	Etilo		Etilo	419	6,42
134	2	beta	Metilo		2-(3,4-Dimetoxifenil)-etilo	541	6,4
135	2	beta	4-Isopropil-piperazin-1-ilo			474	5,18
136	2	beta	Benzo[1,3]dioxol-5-ilo		H	483	6,37
137	2	beta	5-metil-tiazol-2-ilo		H	433	5,82
138	2	beta	2-metoxi-etilo		2-metoxi-etilo	479,6	

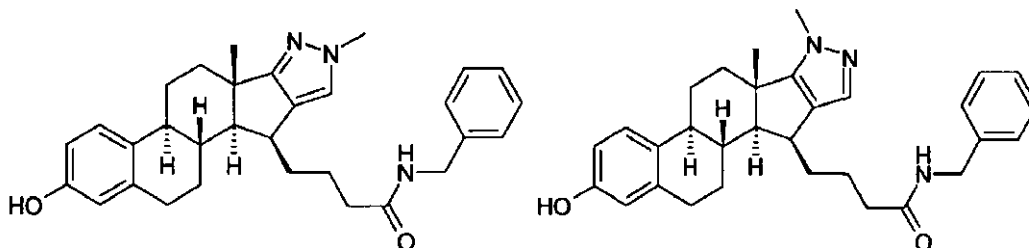
III. Compuestos con un heterociclo condensado al anillo D estereoideo

5 Los EJEMPLOS 151 a 165 se prepararon a partir de los intermedios correspondientes (por ejemplo, N° 1, 3A, 39, 1, 40, etc.) usando el esquema de reacción que se ha representado en la SECCIÓN D-(II). Como alternativa, dependiendo de la naturaleza de la cadena lateral C15, algunas de las etapas de reacción tuvieron que realizarse después de haber introducido el sistema de anillos heterocíclico, es decir el intermedio 15,16-insaturado (X) se derivó para dar el intermedio de ácido o alqueno apropiado (véanse, por ejemplo, los ESQUEMAS 7B, 7C, 8A y 8B). Después, el sistema de anillos heterocíclico se introdujo incluyendo los átomos de carbono C16-C17 adjuntos al anillo D. Después, los intermedios obtenidos de este modo se usaron para la modificación adicional y la amidación de la cadena lateral C15 (la introducción de los sustituyentes R2/R4). Finalmente, el grupo protector en la posición C3 se retiró por escisión.

15 EJEMPLOS 151 y 152:

N-Bencil-4-(3-hidroxi-(17,16-c)-(1'-metil)-pirazolil-estra-1,3,5(10)-trieno-15β-il)-butiramida

N-Bencil-4-(3-hidroxi-(17,16-c)-(2'-metil)-pirazolil-estra-1,3,5(10)-trieno-15β-il)-butiramida



Partiendo del compuesto del intermedio Xc, se introdujo una cadena lateral alilo en la posición C15 usando la 1,4-adición de bromuro de alilo de acuerdo con la etapa 1 del ESQUEMA 7C seguido de la construcción del anillo de pirazol de acuerdo con D-(II)-(a). El cierre del anillo con metil hidrazina dio una mezcla de los isómeros correspondientes. La conversión del alilo en la cadena lateral N-Bencil-butiramida se realizó de acuerdo con las etapas 2-4 del ESQUEMA 7C y a la reacción que se ha representado en el diagrama de flujo general Ib por reacción con bencilamina. Finalmente, los isómeros obtenidos se separaron por HPLC preparativa.

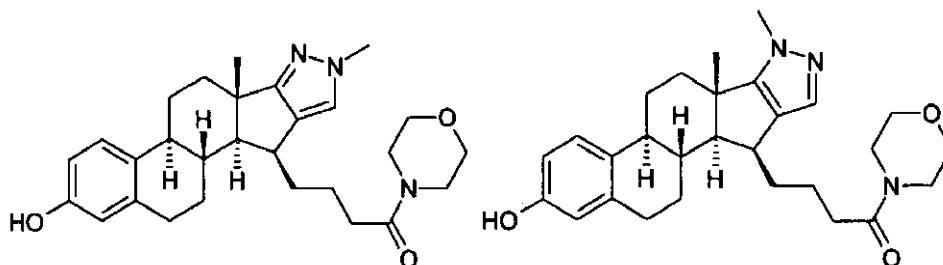
EJEMPLO 151: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,10-1,20 (s, 3H), 1,20-2,32 (m, 17H), 2,68-2,88 (m, 3H), 3,72-3,80 (s, 3H), 4,24-4,40 (dd, 2H), 6,48-6,52 (s, 1H), 6,52-6,60 (d, 1H), 6,96-7,08 (d, 1H), 7,08-7,28 (m, 6H).

EJEMPLO 152: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,08-1,16 (s, 3H), 1,16-2,40 (m, 17H), 2,68-2,88 (m, 3H), 3,72-3,84 (s, 3H), 4,24-4,44 (dd, 2H), 6,44-6,54 (s, 1H), 6,54-6,60 (d, 1H), 7,00-7,12 (d, 1H), 7,12-7,32 (m, 6H).

EJEMPLOS 153 y 154:

3-Hidroxi-15 β -(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-[16,17-c]-(1'-metil)-pirazol

3-Hidroxi-15 β -(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-[16,17-c]-(2'-metil)-pirazol



Los Ejemplos 153 y 154 se prepararon de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para los Ejemplos 151 y 152 usando morfolina como amina para la etapa de acoplamiento de amida.

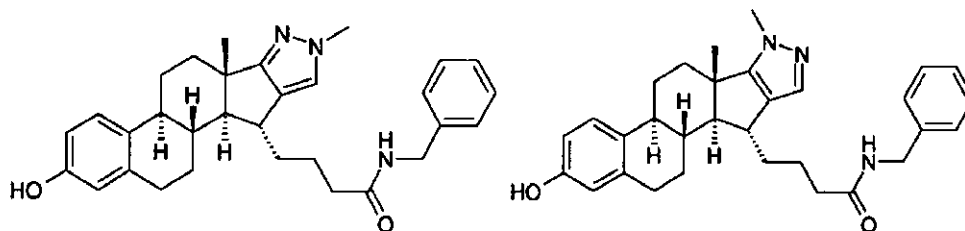
EJEMPLO 153: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,04-1,20 (s, 3H), 1,24-1,84 (m, 9H), 2,00-2,52 (m, 8H), 2,88-2,96 (m, 3H), 3,40-3,70 (m, 8H), 3,70-3,92 (s, 3H), 6,22-6,44 (m, 2H), 6,96-7,12 (d, 1H), 7,20-7,28 (s, 1H).

EJEMPLO 154: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,16-1,22 (s, 3H), 1,22-1,88 (m, 9H), 2,04-2,56 (m, 8H), 2,76-2,96 (m, 3H), 3,48-3,70 (m, 8H), 3,72-3,84 (s, 3H), 6,48-6,60 (m, 2H), 7,00-7,12 (d, 1H), 7,16-7,24 (s, 1H).

EJEMPLOS 155 y 156:

N-Bencil-4-(3-hidroxi-(17,16-c)-(1'-metil)-pirazolil)-estra-1,3,5(10)-trieno-15 α -il)-butiramida

N-Bencil-4-(3-hidroxi-(17,16-c)-(2'-metil)-pirazolil)-estra-1,3,5(10)-trieno-15 α -il)-butiramida



Partiendo del compuesto del intermedio Xc, se introdujo una cadena lateral alilo en la posición C15 usando la 1,2-adición de bromuro de alilo y la transposición posterior con hidruro potásico de acuerdo con las etapas 1 y 2 del

ESQUEMA 8B seguido de la construcción del anillo de pirazol de acuerdo con D-(II)-(a). El cierre del anillo con metil hidrazina dio una mezcla de los isómeros correspondientes. La conversión del alilo en la cadena lateral de N-Bencil-butiramida se realizó de acuerdo con las etapas 3-5 del ESQUEMA 8B y a la reacción que se ha representado en el diagrama de flujo general Ib por reacción con bencilamina. Finalmente, los isómeros obtenidos se separaron por HPLC preparativa.

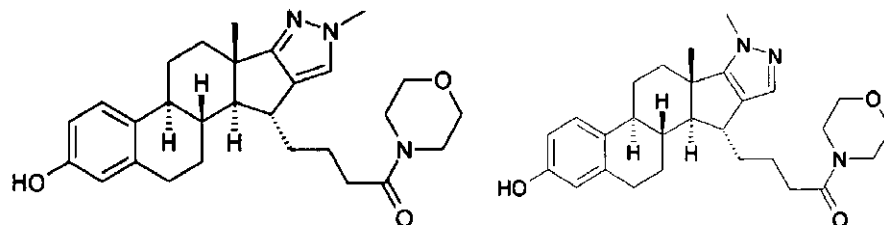
EJEMPLO 155: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,94-1,04 (s, 3H), 1,20-2,50 (m, 17H), 2,60-2,88 (m, 3H), 3,72-3,84 (s, 3H), 4,28-4,40 (s, 2H), 6,40-6,50 (s, 1H), 6,52-6,60 (d, 1H), 7,04-7,12 (d, 1H), 7,14-7,36 (m, 5H).

EJEMPLO 156: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,96-1,08 (s, 3H), 1,24-2,48 (m, 17H), 2,64-2,88 (m, 3H), 3,72-3,84 (s, 3H), 4,28-4,44 (s, 2H), 6,40-6,50 (s, 1H), 6,50-6,60 (d, 1H), 7,00-7,12 (d, 1H), 7,12-7,36 (m, 5H).

EJEMPLOS 157 y 158:

15 3-Hidroxi-15 α -(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-[16,17-c]-(1'-metil)-pirazol

3-Hidroxi-15 α -(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-[16,17-c]-(2'-metil)-pirazol



20 Los Ejemplos 157 y 158 se prepararon de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para los Ejemplos 155 y 156 usando morfolina como amina para la etapa de acoplamiento de amida.

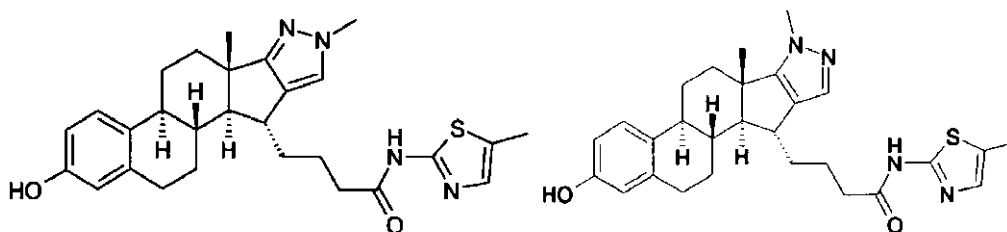
EJEMPLO 157: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,96-1,08 (s, 3H), 1,12-2,36 (m, 17H), 2,72-2,96 (m, 3H), 3,50-3,72 (m, 8H), 3,76-3,86 (s, 3H), 6,44-6,50 (s, 1H), 6,52-6,60 (d, 1H), 7,04-7,12 (d, 1H), 7,24-7,30 (s, 1H).

EJEMPLO 158: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,92-1,08 (s, 3H), 1,24-2,56 (m, 17H), 2,68-2,92 (m, 3H), 3,22-3,70 (m, 8H), 3,70-3,88 (s, 3H), 6,40-6,48 (s, 1H), 6,48-6,60 (d, 1H), 7,00-7,10 (d, 1H), 7,12-7,22 (s, 1H).

EJEMPLOS 159 y 160

30 4-(3-Hidroxi-(17,16-c)-(1'-metil)-pirazolil)-estra-1,3,5(10)-trieno-15 α -il)-N-(5-metiltiazol-2-il)-butiramida

4-(3-Hidroxi-(17,16-c)-(2'-metil)-pirazolil)-estra-1,3,5(10)-trieno-15 α -il)-N-(5-metiltiazol-2-il)-butiramida



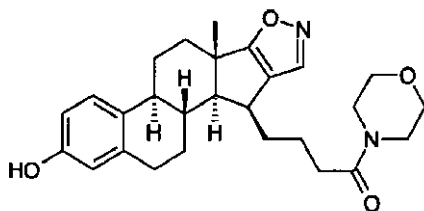
35 Los Ejemplos 159 y 160 se prepararon de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para los Ejemplos 155 y 156 usando 2-amino-5-metiltiazol para la etapa de acoplamiento de amida.

EJEMPLO 159: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,80-0,90 (s, 3H), 0,90-2,48 (m, 20H), 2,56-2,80 (m, 3H), 3,60-3,68 (s, 3H), 6,36-6,42 (s, 1H), 6,44-6,52 (d, 1H), 6,84-6,92 (s, 1H), 6,96-7,04 (m, 2H).

EJEMPLO 160: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 0,84-0,96 (s, 3H), 0,96-2,48 (m, 20H), 2,58-2,80 (m, 3H), 3,60-3,72 (s, 3H), 6,36-6,44 (s, 1H), 6,44-6,56 (d, 1H), 6,84-6,92 (s, 1H), 6,96-7,04 (d, 1H), 7,04-7,08 (s, 1H).

EJEMPLO 161:

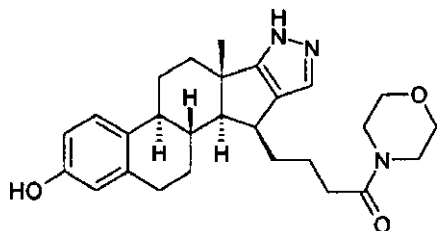
45 3-Hidroxi-15 β -(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-[16,17-c]-isoxazol



- Partiendo del compuesto del intermedio Xc, se introdujo una cadena lateral de alilo en la posición C15 usando la 1,4-adición de bromuro de alilo de acuerdo con la etapa 1 del ESQUEMA 7C seguido de la construcción del anillo de oxazol de acuerdo con D-(II)-(c) usando hidroxilamina para el cierre del anillo. La conversión del alilo en la cadena lateral de 4-morfolin-4-il-4-oxo-butilo puede realizarse de acuerdo con las etapas 2-4 del ESQUEMA 7C y a la reacción que se ha representado en el diagrama de flujo general Ib mediante acoplamiento de amida con morfolina.

EJEMPLO 162:

- 10 3-Hidroxi-15β-(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-[16,17-c]-pirazol

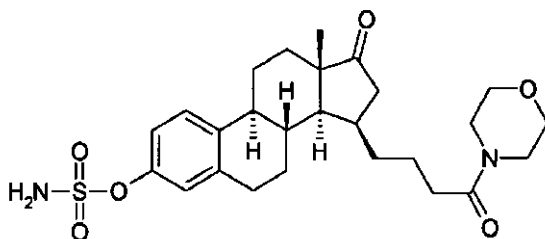


- Partiendo del compuesto del intermedio Xc, se introdujo una cadena lateral de alilo en la posición C15 usando la 1,4-adición de bromuro de alilo de acuerdo con la etapa 1 del ESQUEMA 7C seguido de la construcción del anillo de pirazol de acuerdo con D-(II)-(a) usando bencilhidrazina para el cierre del anillo para dar un pirazol protegido. La conversión del alilo en la cadena lateral de 4-morfolin-4-il-4-oxo-butilo se realizó de acuerdo con las etapas 2 (metátesis) y 3 (saponificación) del ESQUEMA 7C seguido del acoplamiento de amida con morfolina de acuerdo con el diagrama de flujo general Ib. Finalmente, la reducción del doble enlace y la desbencilación proporcionaron el producto final deseado N° 162.

- 20 ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 1,08-1,20 (s, 3H), 1,22-2,48 (m, 17H), 2,72-3,00 (m, 3H), 3,40-3,76 (m, 8H), 6,52-6,56 (s, 1H), 6,56-6,60 (d, 1H), 7,00-7,12 (d, 1H), 7,22-7,28 (s, 1H).

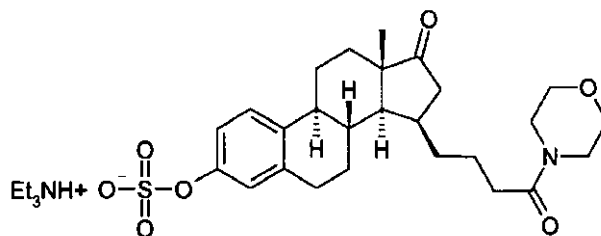
IV. Compuestos que llevan un grupo sulfamato, carbamato, fosfonato, tiofosfonato, sulfonato, fosfato o sulfato en R¹

- 25 EJEMPLO 163: 3-Sulfamato-15β-(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona



- El Ejemplo 163 se preparó a partir del Intermedio N° 1 denominado 3-Hidroxi-15β-(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona de fórmula (VIβ-3a)-1 usando cloruro de sulfamoilo como agente de sulfamoilación.

- 30 EJEMPLO 164: 3-Sulfato-15β-(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona



El Ejemplo 164 se preparó a partir del Intermedio N° 1 denominado 3-Hidroxi-15β-(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona de fórmula (VIβ-3a)-1 usando un complejo de trióxido de azufre-trietilamina: El derivado de estrona (VIβ-3a)-1 (0,25 mmol) y el complejo de trióxido de azufre-trietilamina (54,4 mg, 0,30 mmol, "Fluka") se agitaron en DMF anhidra (1 ml) a TA durante una noche. Se añadieron aprox. 0,3 g de gel de sílice (para cromatografía en columna), y el disolvente se retiró a alto vacío a 35 °C. El polvo restante se cargo en la columna rellena previamente con aprox. 6 g de gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida proporcionó el sulfato de trietilamonio fenol deseado.

10 Materiales y métodos de ensayo biológico

1. Inhibición de la enzima 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1

Purificación de 17b-HSD1: se generó baculovirus recombinante mediante el "Sistema de Expresión Bac to Bac" (Invitrogen). El báculo recombinante se transfectó a células de insecto Sf9 usando "Reactivo Cellfectin" (Invitrogen). 60 horas después las células se recogieron; la fracción microsomal se aisló como se describe en Puranen *et al.* (1994). Las alícuotas se almacenaron congeladas hasta la determinación de actividad enzimática.

Ensayo - Inhibición de 17b-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 humana recombinante: se incubó proteína recombinante (0,1 μg/ml) en KH₂PO₄ 20 nM pH 7,4 con 3H-estrona 30 nM y NADPH 1 mM durante 30 minutos a TA, en presencia de inhibidores potenciales a concentraciones de 1 μM o 0,1 μM. Se prepararon soluciones madre de inhibidor en DMSO. La concentración final de DMSO se ajustó a 1% en todas las muestras. La reacción enzimática se detuvo mediante adición de ácido tricloroacético 10% (concentración final). Las muestras se centrifugaron en una placa de microtitulación a 4000 rpm durante 10 minutos. Los sobrenadantes se aplicaron a HPLC de fase inversa en una columna C18 Waters Symmetry, equipada con una columna Protectora Waters Sentry. Se realizaron procesamientos de HPLC isocráticos a TA a un caudal de 1 ml/min de acetonitrilo:agua 48:52 como disolvente de ejecución. Se controló la radiactividad en el eluato mediante un Analizador de Centelleo de Flujo Packard. La radiactividad total para estrona y estradiol se determinó en cada muestra y se calculó el porcentaje de conversión de estrona a estradiol de acuerdo con la siguiente fórmula:

% de conversión = 100 x

$$\frac{\{(cpm \text{ de estradiol en muestra con inhibidor}) / [(cpm \text{ de estrona en muestra con inhibidor}) + (cpm \text{ de estradiol en muestra con inhibidor})]\}}{[(cpm \text{ de estrona en muestra sin inhibidor}) + (cpm \text{ de estradiol en muestra sin inhibidor})]}$$

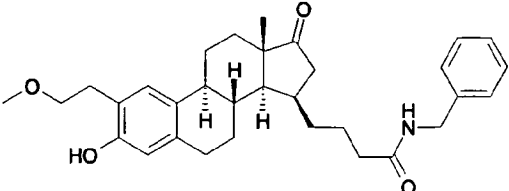
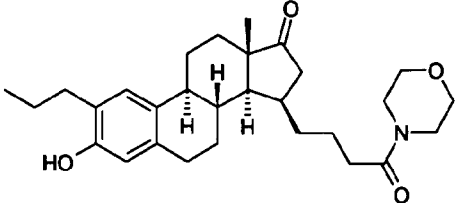
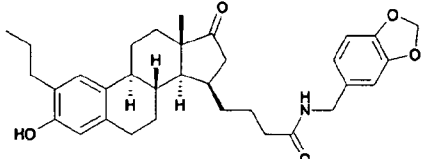
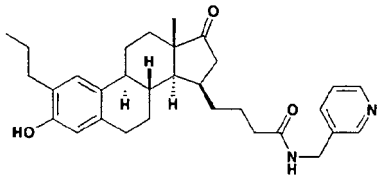
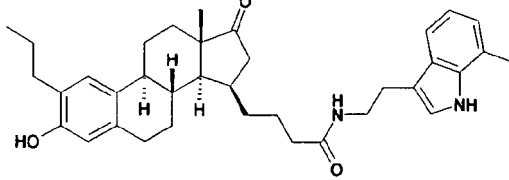
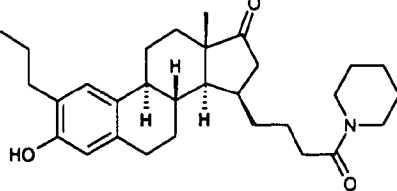
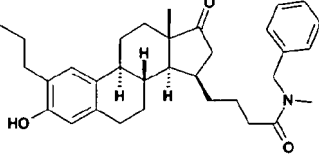
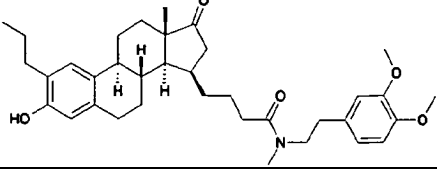
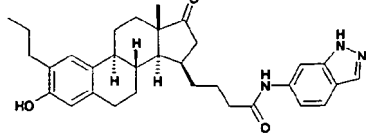
$$\frac{\{(cpm \text{ de estradiol en muestra sin inhibidor}) / [(cpm \text{ de estrona en muestra sin inhibidor}) + (cpm \text{ de estradiol en muestra sin inhibidor})]\}}{[(cpm \text{ de estrona en muestra sin inhibidor}) + (cpm \text{ de estradiol en muestra sin inhibidor})]}$$

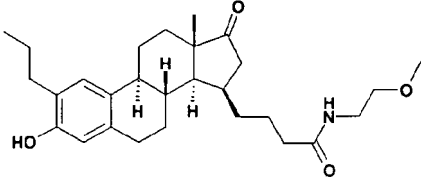
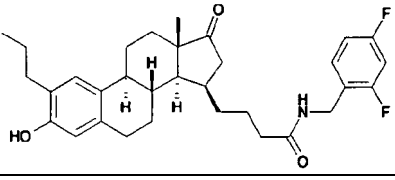
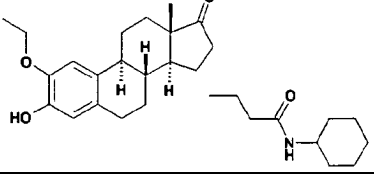
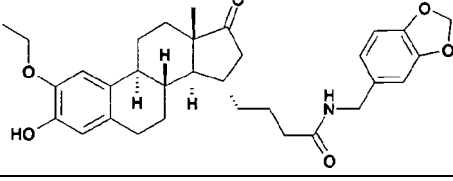
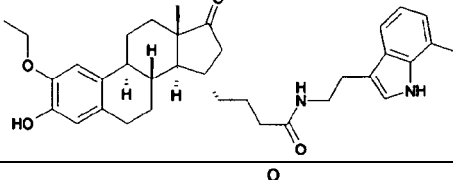
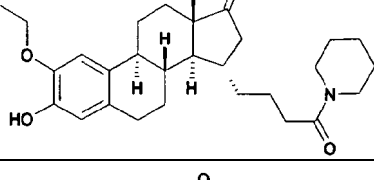
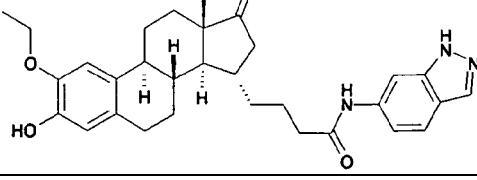
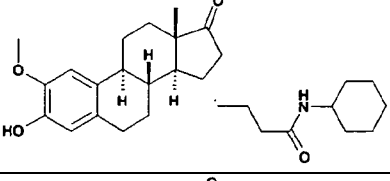
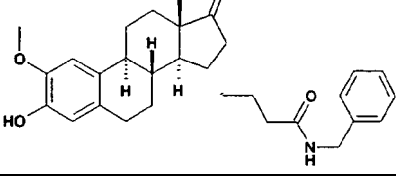
El porcentaje de inhibición se calculó como sigue: % de inhibición = 100 - % de conversión

Los valores de "% de inhibición" se determinaron para compuestos ejemplificados, y los resultados se resumen en la Tabla 19.

Tabla 19: Inhibición de enzima 17β-HSD de tipo I

Compuesto N°	Estructura del Compuesto	Inhibición de rec 17b-HSD1	
		100 nM	1 mM
2		54,8	74.8

Compuesto N°	Estructura del Compuesto	Inhibición de rec 17b-HSD1	
		100 nM	1 mM
3		19,6	71.2
6		37,9	79.3
30		39,8	73.6
32		50,0	79.0
34		68,8	71.9
36		56,9	78.1
37		64,0	74.7
38		51,0	76.7
40		72,0	75.8

Compuesto N°	Estructura del Compuesto	Inhibición de rec 17b-HSD1	
		100 nM	1 mM
41		25,9	70.4
42		53,3	71.7
44		55,5	75.0
45		54,0	75.7
52		50,0	72.2
55		42,6	71.9
59		56,1	69.7
67		42,5	73.2
71		45,8	70.6

Compuesto N°	Estructura del Compuesto	Inhibición de rec 17b-HSD1	
		100 nM	1 mM
78		40,6	72.0
83		53,9	71.6
90		63,5	81.6
91		32,0	85.0
93		59,5	86.7
102		41,6	70.6
106		36,7	68.0
109		35,1	70.7
111		50,6	68.3

Compuesto N°	Estructura del Compuesto	Inhibición de rec 17 β -HSD1	
		100 nM	1 mM
113		47,2	76.9
116		49,3	82.4
120		37,3	85.0
121		63,6	92.5
122		34,0	77.9
125		29,2	76.9
127		21,1	81.3
128		21,2	71.7
129		33,1	76.9

Compuesto N°	Estructura del Compuesto	Inhibición de rec 17b-HSD1	
		100 nM	1 mM
131		19,8	71.9
133		71,4	90.6
134		50,5	88.6
161'		21,0	74.0
162		63,0	93.0
163		10,0	43.0
164		3,0	27.0

2. Ensayo de Unión de Receptor de Estrógeno

5 La afinidad de unión de los compuestos de la invención por el receptor de estrógeno α y por el receptor de estrógeno β puede determinarse de acuerdo con los ensayos de unión de ER *in vitro* descritos por Koffman *et al* (1999). Como alternativa, puede realizarse un ensayo de unión de receptor de estrógeno de acuerdo con la solicitud de patente internacional WO 00/07996.

3. Ensayos de Transactivación del Receptor de Estrógeno

10 Los compuestos de la invención que muestran afinidad de unión por el receptor de estrógeno pueden ensayarse adicionalmente con respecto a su potencial estrogénico o antiestrogénico individual (unión agonista o unión antagonista con el ER α o ER β). La determinación de la actividad agonista del receptor de estrógenos puede realizarse de acuerdo con un sistema de ensayo *in vitro* usando el sistema indicador MMTV-ERE-LUC que se describe por ejemplo en la solicitud de patente de Estados Unidos publicada US 2003/0170292.

15

Para ensayar la actividad agonista del receptor de estrógenos, se cultivaron células HeLa en placas de microtitulación de 24 pocillos y después se cotransfectaron de forma transitoria con dos plásmidos usando lipofectamine. El primer plásmido comprende ADN que codifica receptor de estrógenos humano (ER alfa o ER beta) y el segundo plásmido comprende un sistema indicador dirigido por estrógenos que comprende: un gen indicador de luciferasa (LUC) cuya transcripción está bajo el control de elementos reguladores corriente arriba que comprenden cuatro copias del elemento de respuesta a estrógenos (ERE) de vitelogenina clonado en el promotor del virus de tumor de mama de ratón (MMTV) (siendo el nombre completo para el sistema indicador "MMTV-ERE-LUC"). Las células se exponen a los compuestos de la invención en medio RPMI 1640, complementado con suero de ternero fetal tratado con carbón vegetal 10%, L-glutamina 2 mM, aminoácidos no esenciales 0,1 mM y piruvato sódico 1 mM durante 42-48 horas a 37 °C en un incubador de dióxido de carbono 5%. Simultáneamente, las células expuestas a estradiol (1 nM) actúan como controles positivos. Los pocillos repetidos expuestos al disolvente en el que los compuestos de la invención se disuelven (es decir etanol o metanol) se usan como controles negativos. Después del periodo de incubación de 42-48 horas, las células se aclaran con solución salina tamponada con fosfato (PBS), se añade tampón de lisis (Promega Corp), y se recogen lisados celulares para medir la actividad luciferasa con un luminómetro. La actividad estrogénica de los compuestos de la invención se expresa como aumento en veces de la actividad luciferasa en comparación con la observada en células de control negativo.

Como alternativa, la determinación de la actividad de transactivación del receptor de estrógeno (ensayo de estrogenicidad o ensayo agonista) y de la potencia inhibidora de actividad de transactivación (ensayo antiestrogenicidad o ensayo antagonista) puede realizarse de acuerdo con la solicitud de patente internacional WO 00/07996.

4. Ensayo de STS - Inhibición de actividad esteroide sulfatasa en células MCF-7

Se mide actividad de esteroide sulfato *in vitro* usando células de cáncer de mama humanas MCF-7 intactas. Esta línea celular dependiente de hormonas se usa ampliamente para estudiar el control del crecimiento celular del cáncer de mama humano. Posee actividad de esteroide sulfato significativa y está disponible en los Estados Unidos de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC) y en el Reino Unido (por ejemplo, del Fondo de Investigación de Cáncer Imperial).

Las células se mantienen en Medio Esencial Mínimo (MEM) (Flow Laboratories, Irvine, Escocia) que contienen HEPES 20 mM, suero bovino fetal 5%, glutamina 2 mM, aminoácidos no esenciales y bicarbonato sódico 0,075%. Se siembran hasta 30 repeticiones de matraces de cultivo tisular de 25 cm² con aproximadamente 1 x 10⁵ células/matraz usando el medio anterior. Las células se cultivan hasta 80% de confluencia y el medio se cambia cada tres días.

Se lavan monocapas intactas de células MCF-7 por triplicado en matraces de cultivo tisular de 25 cm² con Solución Salina Equilibrada de Earle (EBSS de ICN Flow, High Wycombe, Reino Unido) y se incuban durante 3-4 horas a 37 °C con 5 pmol (7x10⁵ dpm) de [6,7-³H] estrona-3-sulfato (actividad específica 60 Ci/mmol de New England Nuclear, Boston, Mass., Estados Unidos) en MEM sin suero (2,5 ml) junto con estrona-3-sulfamato (11 concentraciones: 0; 1 fM; 0,01 pM; 0,1 pM; 1 pM; 0,01 nM; 0,1 nM; 1 nM; 0,01 mM; 0,1 mM; 1 mM). Después de la incubación cada matraz se enfría y el medio (1 ml) se pipetea en tubos separados que contienen [¹⁴C] estrona (7x10³ dpm) (actividad específica 97 Ci/mmol de Amersham International Radiochemical Centre, Amersham, Reino Unido). La mezcla se agita exhaustivamente durante 30 segundos con tolueno (5 ml). Los experimentos han mostrado que más del 90% de [¹⁴C] estrona y menos de 0,1% [³H] estrona-3-sulfato se retiran de la fase acuosa por este tratamiento. Se retira una parte (2 ml) de la fase orgánica, se evapora y el contenido de ³H y ¹⁴C del resto se determina por espectrometría de centelleo. La masa de estrona-3-sulfato hidrolasa se calculó a partir de los recuentos de ³H obtenidos (corregidos para los volúmenes del medio y la fase orgánica usados, y para recuperación de [¹⁴C] estrona añadida) y la actividad específica del sustrato. Cada lote de experimentos incluye incubaciones de microsomas preparadas a partir de una placenta humana positiva para sulfatasa (control positivo) y matraces sin células (para evaluar hidrólisis no enzimática aparente del sustrato). El número de núcleos celulares por matraz se determina usando un Contador Coulter después de tratar las monocapas celulares con Saponina. Se usa un matraz de cada lote para evaluar el estado de la membrana celular y la viabilidad usando el método de exclusión de Azul de Tripano.

Los resultados para actividad de esteroide sulfato se expresan como la media ± 1 D.T. del producto total (estrona + estradiol) formado durante el periodo de incubación (20 h) calculado para 106 células y, para valores que muestran significación estadística, como un porcentaje de reducción (inhibición) frente a incubaciones que no contienen estrona-3-sulfamato. Se usó el ensayo de t de Student de muestras no relacionadas para ensayar la significación estadística de los resultados.

5. Ensayo de CHO/STS

Se siembran células CHO transfectadas de forma estable con esteroide sulfatasa humana (CHO/STS) en placas de microtitulación. Después de alcanzar aproximadamente 90% de confluencia, se incuban durante una noche con concentraciones graduadas de sustancias de ensayo (por ejemplo compuestos de la presente invención o compuestos para su uso en la presente invención). Se fijan después con paraformaldehído 4% durante 10 minutos a

TA y se lavan 4 veces con PBS, antes de incubación con 100 μ l/pocillo de 4-metilumbeliferil sulfato (MUS) 0,5 mM, disuelto en Tris-HCl 0,1 M, pH 7,5. La reacción enzimática se lleva a cabo a 37 °C durante 30 minutos. Después se añade solución de parada 50 μ l/pocillo (Tris-HCl 1 M, pH 10,4). Las soluciones de reacciones enzimáticas se transfieren a placas blancas (Microfluor, Dynex, Chantilly, VA) y se leen en un lector de placas de microtitulación de fluorescencia Fluoroskan II o Tecan. Se restan los blancos de reactivo de todos los valores. Opcionalmente, para ensayos farmacológicos, las unidades de fluorescencia (UF) pueden dividirse por las lecturas de densidad óptica después de teñir la proteína celular con sulforrodamina B (DO₅₅₀), para corregir con respecto a variaciones del número de células. Los valores de CI₅₀ se determinan por interpolación lineal entre dos puntos de agrupamiento. En cada ensayo con inhibidores, se procesa estrona 3-O-sulfamato como un compuesto de referencia, y los valores de CI₅₀ se normalizan a estrona 3-O-sulfamato (CI₅₀ relativo = CI₅₀ del compuesto/CI₅₀ de estrona 3-O-sulfamato).

6. Inhibición de STS en microsomas de placenta

Se tritura exhaustivamente placenta humana positiva para sulfatasa de embarazo de término normal con tijeras y se lava una vez con tampón fosfato frío (pH 7,4, 50 mM), después se resuspende en tampón fosfato frío (5 ml/g de tejido). La homogeneización se consigue con un homogeneizador Ultra-Turrax, usando tres ráfagas de 10 segundos separadas por periodos de enfriamiento de 2 minutos en hielo. Se retiran residuos celulares y núcleos por centrifugación (4 °C) a 2000 g durante 30 minutos y partes (2 ml) del sobrenadante se almacenan a 20 °C. La concentración proteica de los sobrenadantes se determina mediante el método de Bradford [Anal. Biochem. 72:248-254 (1976)].

Se llevan a cabo incubaciones (1 ml) usando una concentración proteica de 100 mg/ml, concentración de sustrato de [6,7-³H] estrona-3-sulfato 20 mM (actividad específica 60 Ci/mmol de New England Nuclear, Boston, Mass., Estados Unidos) y un tiempo de incubación de 20 minutos a 37 °C. Si es necesario se emplean ocho concentraciones de compuestos: 0 (es decir control); 0,05 mM; 0,1 mM; 0,2 mM; 0,4 mM; 0,6 mM; 0,8 mM y 1,0 mM. Después de la incubación cada muestra se enfría y el medio (1 ml) se pipetea en tubos separados que contienen [¹⁴C] estrona (7x10³ dpm) (actividad específica 97 Ci/mmol de Amersham International Radiochemical Centre, Amersham, Reino Unido). La mezcla se agita exhaustivamente durante 30 segundos con tolueno (5 ml). Los experimentos han mostrado que se retira más del 90% de [¹⁴C] estrona y menos de 0,1% de [³H] estrona-3-sulfato de la fase acuosa por este tratamiento.

Se retiró una parte (2 ml) de la fase orgánica, se evaporó y el contenido de ³H y ¹⁴C del resto se determinó por espectrometría de centelleo. La masa de hidrolizado de estrona-3-sulfato se calcula a partir de los recuentos de ³H obtenidos (corregidos para los volúmenes del medio y la fase orgánica usados, y para la recuperación de [¹⁴C] estrona añadida) y la actividad específica del sustrato.

7. Modelo de ensayo animal para determinar la actividad de STS

La inhibición de la actividad de STS *in vivo* puede determinarse usando los compuestos de la presente invención en un modelo animal, en particular en ratones ovariectomizados. En este modelo los compuestos que son estrogénicos estimulan el crecimiento uterino. El compuesto (10 mg/Kg/día durante cinco días) se administró por vía oral a ratas recibiendo otro grupo de animales solamente vehículo (propilenglicol). Un grupo adicional recibió el compuesto EMATE por vía subcutánea en una cantidad de 10 μ g/día durante cinco días. Al final del estudio se obtuvieron muestras de tejido hepático y se ensayó la actividad de estrona sulfato usando ³H estrona sulfato como el sustrato como se ha descrito previamente (véase solicitud internacional WO 96/15257).

Bibliografía citada

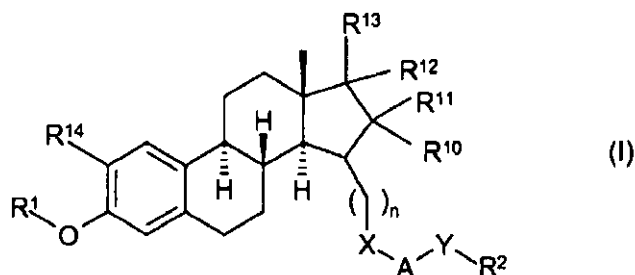
- Akanni & Marples (1993) "Preparation of 16-formylestradiol and the 16-(alpha-methylenebutanolide) derivative" Steroids 58(5):234-8.
- Cushman *et al* (1995) "Synthesis, antitubulin and antimetabolic activity, and cytotoxicity of analogs of 2-methoxyestra-diol, an endogenous mammalian metabolite of estradiol that inhibits tubulin polymerization by binding to the colchicine binding site." J Med Chem. 38(12):2041-9.
- Cushman *et al* (2002) "The effect of exchanging various substituents at the 2-position of 2-methoxyestradiol on cytotoxicity in human cancer cell cultures and inhibition of tubulin polymerization." J Med Chem. 45(21):4748-54.
- Day *et al* (2003) "The effects of 2-substituted oestrogen sulphamates on the growth of prostate and ovarian cancer cells." J Steroid Biochem Mol Biol. 2003 84(2-3):317-25.
- Edwards *et al.* (1990) "Difluoromethyldiphenylphosphine oxide. A new reagent for conversion of carbonyl compounds to 1,1 -difluoroolefins." Tetrahedron Lett 31 (39):5571 -5574
- Documento EP0367576 - Estrogen nucleus derivatives for use in the inhibition of sex steroid activity
- Gonzalez *et al* (1982) "Synthesis and pharmacological evaluation of 8(alpha)-estradiol derivatives" Steroids 40(2):171 -188
- Koffman *et al* (1991) "Evidence for involvement of tyrosine in estradiol binding by rat uterus estrogen receptor." J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 38(2): 135
- Labaree *et al* (2003) "Synthesis and Evaluation of B-, C- and D-ring substituted estradiol carboxylic acid esters

- as locally active estrogens" J. Med. Chem. 46:1886-1904
- Labrie *et al* (1997) "The key role of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases in sex steroid biology." Steroids, 62: 148-58
 - Lawrence *et al* (2005) "Novel and potent 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors." J Med Chem. 48 (8):2759-62.
 - Ley *et al* (1994) "Tetrapropylammonium perruthenate, Pr4N+RuO4-, TPAP: a catalytic oxidant for organic synthesis" Synthesis. 07:639-666
 - Liu *et al* (1992) "Synthesis of high affinity fluorine-substituted ligands for the androgen receptor. Potential agents for imaging prostatic cancer by positron emission tomography." J Med Chem. 35 (11): 2113-29
 - Lunn & Farkas (1968) "The adamantyl carbonium ion as a dehydrogenating agent, its reactions with estrone" Tetrahedron 24(23):6773-6776.
 - Mindnich *et al* (2004) "The role of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases" Mol Cell Endocrinol. 218(1-2):7-20. Revisión
 - Mohanakrishnan & Cushman (1999) "Pd(0)-Mediated Cross Coupling of 2-Iodoestradiol with Organozinc Bromides: A General Route to the Synthesis of 2-Alkynyl, 2-Alkenyl and 2-Alkylestradiol Analogs" Synlett 1999(07): 1097-1099
 - Nambara *et al.* (1976) "Synthesis of Estetrol Monoglucuronides" Steroids 27:111-122
 - Nussbaumer & Billich (2003) "Steroid sulfatase inhibitors." Expert Opin. Ther. Patents 13(5):605-625
 - Nussbaumer & Billich (2004) "Steroid sulfatase inhibitors." Med Res Rev. 24(4):529-76
 - Oda *et al* (1989) "The hydrogenation of alpha-hydroxymethylene-ketone derivatives to alpha-hydroxymethyl-ketone derivatives with a cell-free system of Streptomyces cinereocrocatus" Chem Pharm Bull (Tokio) 37(2):502-5.
 - Page *et al* (1990) "Efficient regioselective a-ring functionalization of oestrogens" Tetrahedron 46(6):2059-2068
 - Pelletier & Poirier (1996) "Synthesis and evaluation of estradiol derivatives with 16a-(bromoalkylamide), 16a-(bromoalkyl) or 16a-(bromoalkynyl) side chain as inhibitors of 17β-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 without estrogenic activity" Bioorg Med Chem, 4(10):1617-1628.
 - Poirier (2003) "Inhibitors of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenases" Curr Med Chem. 10:453-77
 - Poirier *et al.* (1991) "Synthesis of 17β-estradiol derivatives with N-Butyl, N-methyl alkylamide side chain at position" Tetrahedron, 47(37):7751-7766
 - Poirier *et al.* (1996) "D-Ring alkylamine derivatives of estradiol: effect on ER-binding affinity and antiestrogenic activity" Bioorg Med Chem Lett 6(21):2537-2542.
 - Poirier *et al* (1998) "A 6β-(Thiaheptanamide) Derivative of Estradiol as inhibitor of 17β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1", J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 64:83-90
 - Puranen *et al* (1994) "Site-directed mutagenesis of the putative active site of human 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1" Biochem. J. 304:289-93.
 - Rao & Cessac (2002) "A new, practical synthesis of 2-methoxyestradiols." Steroids. 67(13-14): 1065-70.
 - Reed *et al* (2005) "Steroid sulfatase: molecular biology, regulation, and inhibition." Endocr Rev. 26(2): 171-202.
 - Sam *et al.* (1998) "C16 and C17 Derivatives of Estradiol as Inhibitors of 17β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1: Chemical Synthesis and Structure-Activity Relationships", Drug Design and Discovery, 15:157-180
 - Schneider *et al* (1983) "A convenient method for the formation of 16-methylene-17-keto steroids" Synthesis, 8:665-9.
 - Schwarz *et al* (2001) "Studies on modified estrogens: Towards the synthesis of novel 14,15-cyclopropa[a]estra-1,3,5(10),8-tetraenes" Pharmazie 56(11):843-849
 - Tamaya *et al.* (1985) "Comparison of cellular levels of steroid receptors in uterine leiomyoma and myometrium." Acta Obstet Gynecol Scand., 64:307-9
 - Tremblay & Poirier (1998) "Overview of a Rational Approach to Design Type 1 17β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Inhibitors Without Estrogenic Activity: Chemical Synthesis and Biological Evaluation", J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 66:179-191
 - Documento US 2003/0170292
 - Documento US 3.275.623
 - Documento US 3.347.878
 - Documento US 3.413.321
 - Documento US 6.043.236
 - Verdier-Pinard *et al* (2000) "Asteroid derivative with paclitaxel-like effects on tubulin polymerization." Mol Pharmacol. 57(3):568-75.
 - Wang & Ruan (1994) "Trifluoromethylation of steroidal ketones" J. Fluorine Chem. 69(1): 1 -3
 - Documento WO 93/05063
 - Documento WO 96/15257
 - Documento WO 96/28462
 - Documento WO 00/07996
 - Documento WO 02/32409
 - Documento WO 03/017973
 - Documento WO 2004/080271

- Documento WO 2004/085345
- Documento WO 2004/085457
- Documento WO 2004/085459
- Documento WO 2005/047303
- 5 • Documento WO 2006/003012 (también publicado como US2006052461)
- Documento WO 2006/003013 (también publicado como US2006009434)
- Documento WO 2006/027347
- Wölfling *et al* (2003) "Synthesis and receptor-binding examinations of the normal and 13-epi-D-homoestrone and their 3-methyl ethers" *Steroids* 68:277-288
- 10 • Xenos & Catsoulacos (1985) "Synthesis of 16,17-pyrazolo-fused derivatives of A-homo-steroidal ring A lactams" *Synthesis* 3:307-9
- Yoshikawa *et al.* (2002) "Diastereo-and Enantioselective Direct Catalytic Aldol Reaction of 2-Hydroxyacetophenones with Aldehydes Promoted by a Heteropolymetallic Complex: Catalytic Asymmetric Synthesis of anti-1,2-Diols" *J. Org. Chem.* 67(8); 2556-2565.
- 15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I,



5 en la que -X-A-Y- juntos representan un grupo seleccionado entre

- (a) -CO-NR⁴-,
 (b) -CO-O-,
 (c) -CO-,
 10 (d) -CO-NH-NR⁴-,
 (e) -NH-CO-NH-,
 (f) -NH-CO-O-,
 (g) -NH-CO-,
 (h) -NH-CO-NH-SO₂-,
 15 (i) -NH-SO₂-NH-,
 (j) -NH-SO₂-O-,
 (k) -NH-SO₂-
 (l) -O-CO-NH-,
 (m) -O-CO-,
 20 (n) -O-CO-NH-SO₂-NR⁴-, y
 (o) -O-;

n representa 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, o, si -X-A-Y- representa -CO-NR⁴-, -CO-O-, -CO-, o -CO-NH-NR⁴-, entonces n también puede representar 0;

25 R¹ se selecciona entre:

- (a) -H,
 (b) -alquilo (C₁-C₆), que está opcionalmente sustituido con halógeno, nitrilo, -OR⁶, -SR⁶ o -COOR⁶; siendo el número de dichos sustituyentes 1, 2 ó 3 para halógeno, y 1 ó 2 para cualquier combinación de dichos restos halógeno, nitrilo, -OR⁶, -SR⁶ o -COOR⁶,
 30 (c) -fenilo, que está opcionalmente sustituido con halógeno, nitrilo, -OR⁶, -SR⁶, -R⁶ o -COOR⁶, siendo el número de dichos sustituyentes hasta perhalo para halógeno, y 1 ó 2 para cualquier combinación de dichos restos halógeno, nitrilo, -OR⁶, -SR⁶, -R⁶ o -COOR⁶,
 (d) -alquil (C₁-C₄)-fenilo, en el que la porción alquilo está opcionalmente sustituida con hasta tres halógenos; y la porción fenilo está opcionalmente sustituida con halógeno, nitrilo, -OR⁶, -SR⁶, -R⁶ o -COOR⁶, siendo el número de sustituyentes en dicha porción fenilo hasta perhalo para halógeno, y 1 ó 2 para cualquier combinación de dichos restos halógeno, nitrilo, -OR⁶, -SR⁶, -R⁶ o -COOR⁶,
 35 (e) -SO₂-NR³R³ⁱ,
 (f) -CO-NR³R³ⁱ,
 40 (g) -PO(OR¹⁶)-R³,
 (h) -PS(OR¹⁶)-R³,
 (i) -PO(OR¹⁶)-O-R³ (j) -SO₂-R³, y
 (k) -SO₂-O-R³;

45 en la que

R⁶ representa H, -alquilo (C₁-C₄) o -alquilo (C₁-C₄) halogenado;

R³ y R³ⁱ se seleccionan independientemente entre H, alquilo, arilo y arilalquilo, o R³ y R³ⁱ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que R³ y R³ⁱ están unidos, un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que está opcionalmente saturado, parcialmente insaturado o es aromático; que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, siendo el número de átomos de N adicionales 0, 1, 2 ó 3, y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2; y

R¹⁶ representa -H, alquilo o arilalquilo;

R² y R⁴ se seleccionan independientemente entre:

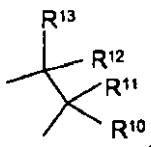
- 55 (a) -H,

- (b) alquilo opcionalmente sustituido,
 (c) acilo opcionalmente sustituido, con la condición de que -X-A-Y- representen -CO-NH-NR⁴-,
 (d) arilo opcionalmente sustituido,
 (e) heteroarilo opcionalmente sustituido, y
 (f) cicloheteroalquilo opcionalmente sustituido,

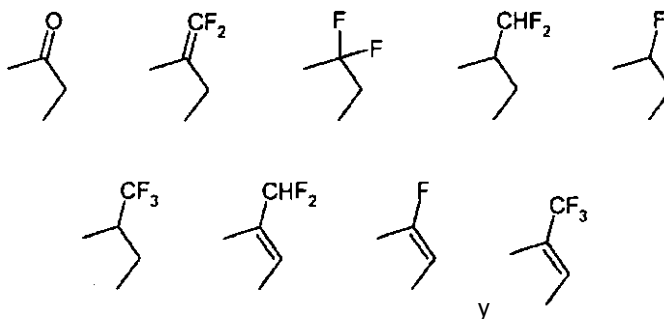
5

o R² y R⁴ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que R² y R⁴ están unidos, un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que está opcionalmente saturado, parcialmente insaturado o es aromático; que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, siendo el número de átomos de N adicionales 0, 1, 2 ó 3, y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2; y cuyo anillo es opcionalmente parte de un sistema de múltiples anillos condensados, en el que el anillo o el sistema de anillos está opcionalmente sustituido; los sustituyentes R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, forman una estructura

10



que se selecciona entre el grupo de



15

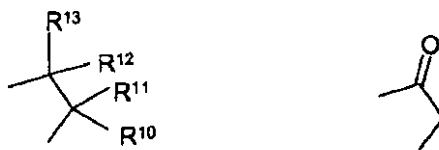
o, los sustituyentes R¹⁰, R¹¹, R¹² y R¹³ junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que está parcialmente insaturado o es aromático, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 ó 3, y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2, donde un heteroátomo está directamente unido al átomo de C 17 del núcleo estereoideo; y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo;

20

R¹⁴ representa un grupo alquilo, alcoxi o alcoxi-alquilo, o R¹⁴ también puede representar -H, con la condición de que al menos

25

- (i) R¹ represente -SO₂-NR³R³, -CO-NR³R³, -PO(OR¹⁶)-R³, -PS(OR¹⁶)-R³, -PO(OR¹⁶)-OR³, -SO₂-R³ o -SO₂-OR³;
 o
 (ii)



es diferente de

30

y todas las sales farmacológicamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² y R⁴ se seleccionan independientemente entre:

35

- (a) -H, en el que, si -X-A-Y- representan juntos -CO-O- o -CO-, entonces R² es diferente de -H,
 (b) -alquilo (C₁-C₁₂), opcionalmente sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, tiol, nitrilo, alcoxi, ariloxi, arilalquilo, amino, amido, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, sulfamoilo, sulfonamida, acilo, carboxilo, acilamino, arilo, que arilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) halogenado, alcoxi (C₁-C₆) halogenado, carboxil-alquilo (C₁-C₆), tiol, nitrilo, sulfamoilo, sulfonamida, carboxilo, ariloxi, arilalquilo, alquiltio (C₁-C₆), ariltio, arilalquiltio, amino, amido, acilo, acilamino y heteroarilo; o cuyo arilo está opcionalmente sustituido con dos grupos que están unidos a átomos de carbono adyacentes y se combinan en un sistema de anillos cíclico saturado o parcialmente insaturado de 5, 6, 7 u 8 miembros, que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 ó 3 y siendo el número de

40

cada átomo de O y S 0, 1 ó 2;

heteroarilo, cuyo heteroarilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) halogenado, alcoxi (C₁-C₆) halogenado, carboxil-alquilo (C₁-C₆), tiol, nitrilo, sulfamoilo, sulfonamida, carboxilo, ariloxi, arilalquilo, alquiltio (C₁-C₆), ariltio, arilalquiltio, amino, amido, acilo, acilamino, aril-alquilo (C₁-C₄) y arilo; por lo que cada grupo arilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) halogenado y alcoxi (C₁-C₆) halogenado; y

cicloheteroalquilo, cuyo grupo cicloheteroalquilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo (C₁-C₆), arilo, aril-alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), carboxil-alquilo (C₁-C₆), tiol, nitrilo, sulfamoilo, sulfonamida, carboxilo, ariloxi, arilalquilo, alquiltio (C₁-C₆), ariltio, arilalquiltio, amino, amido, acilo y acilamino,

por lo que cada grupo arilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado y alcoxi (C₁-C₄) halogenado;

(c) acil-(C=O)-R', donde R' representa hidrógeno, alquilo (C₁-C₄), arilo o aril-alquilo (C₁-C₄) o heteroaril-alquilo (C₁-C₄);

cuyo arilo o aril-alquilo (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido en el resto arilo con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) o alquilo (C₁-C₄) halogenado;

(d) arilo

cuyo arilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) halogenado, alcoxi (C₁-C₆) halogenado, carboxil-alquilo (C₁-C₆), tiol, nitrilo, nitro, sulfamoilo, sulfonamida, carboxilo, ariloxi, arilalquilo, alquil (C₁-C₆) sulfonilo, arilsulfonilo, alquiltio (C₁-C₆), ariltio, arilalquiltio, amino, amido, acilo, acilamino y heteroarilo; o cuyo arilo está opcionalmente sustituido con dos grupos que están unidos a átomos de carbono adyacentes y se combinan en un sistema de anillos cíclico saturado o parcialmente insaturado de 5, 6, 7 u 8 miembros, que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 ó 3 y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2;

(e) heteroarilo,

cuyo heteroarilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) halogenado, alcoxi (C₁-C₆) halogenado, carboxil-alquilo (C₁-C₆), tiol, nitrilo, sulfamoilo, sulfonamida, arilsulfoxi, carboxilo, ariloxi, arilalquilo, alquilsulfonilo (C₁-C₆), arilsulfonilo, alquiltio (C₁-C₆), ariltio, arilalquiltio, amino, amido, acilo, acilamino, aril-alquilo (C₁-C₄) y arilo, por lo que cada grupo arilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alcoxi (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆), alquilo (C₁-C₆) halogenado y alcoxi (C₁-C₆) halogenado; o

(f) cicloheteroalquilo,

cuyo cicloheteroalquilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo (C₁-C₁₄), arilo, aril-alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), carboxil-alquilo (C₁-C₆), tiol, nitrilo, sulfamoilo, sulfonamida, carboxilo, ariloxi, arilalquilo, alquiltio (C₁-C₆), ariltio, arilalquiltio, amino, amido, acilo y acilamino,

por lo que cada grupo arilo adicionalmente está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado y alcoxi (C₁-C₄) halogenado;

o donde R² y R⁴ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que R² y R⁴ están unidos, un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que está opcionalmente saturado o parcialmente insaturado; que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos adicionales seleccionados entre N, O y S, siendo el número de átomos de N adicionales 0, 1, 2 ó 3 y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2; y cuyo anillo es opcionalmente parte de un sistema de múltiples anillos condensados, en el que el anillo o el sistema de anillos está opcionalmente sustituido

(i) con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo (C₁-C₈), halógeno, hidroxilo, carboxilo, tiol, nitrilo, alcoxi (C₁-C₆), carboxil-alquilo (C₁-C₆), ariloxi, arilalquilo, amino, amido, alquiltio, ariltio, arilalquiltio, sulfamoilo, sulfonamida, arilo, aril-alquilo (C₁-C₄), heteroarilo y cicloheteroalquilo, donde el grupo alquilo (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre hidroxilo, halógeno, alcoxi (C₁-C₄) o alcoxi (C₁-C₄) halogenado,

por lo que la cadena alquilo del resto alcoxi (C₁-C₄) está opcionalmente sustituido con hidroxilo;

donde el grupo arilo o el resto arilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado, alcoxi (C₁-C₄) halogenado y carboxil-alquilo (C₁-C₆), o donde el resto arilo está opcionalmente sustituido con dos grupos que están unidos a átomos de carbono adyacentes y se combinan en un sistema de anillos cíclico saturado o parcialmente insaturado de 5, 6, 7 u 8 miembros, que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 ó 3 y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2; donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en

hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado, alcoxi (C₁-C₄) halogenado y carboxil-alquilo (C₁-C₆);

donde el cicloheteroalquilo está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en oxo, alquilo (C₁-C₈), arilo, aril-alquilo (C₁-C₄), hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), carboxil-alquilo (C₁-C₆) y carboxilo,

por lo que cada grupo arilo adicionalmente está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) halogenado y alcoxi (C₁-C₄) halogenado); o

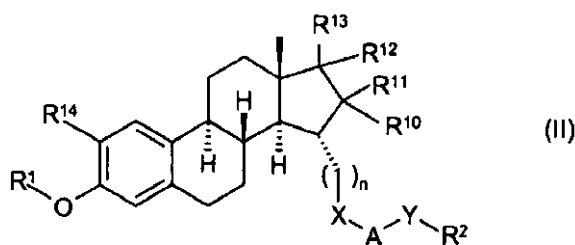
(ii) con dos grupos que están unidos al mismo átomo de carbono y se combinan en un sistema de anillos cíclico saturado o parcialmente insaturado de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que contiene opcionalmente hasta tres heteroátomos seleccionados entre N, O y S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 ó 3 y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2, por lo que el sistema de anillos cíclico está opcionalmente sustituido con hasta dos sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, alquilo (C₁-C₆), arilo y aril-alquilo (C₁-C₄);

y donde n representa

(a) 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, si -X-A-Y- representan juntos -NH-CO-NR⁴-, -NH-CO-O-, -NH-CO-, -NH-CO-NH-SO₂-, -NH-SO₂-NR⁴-, -NH-SO₂-O-, -NH-SO₂-, -O-CO-NR⁴-, -O-CO-, -O-CO-NH-SO₂-NR⁴- o -O-, o

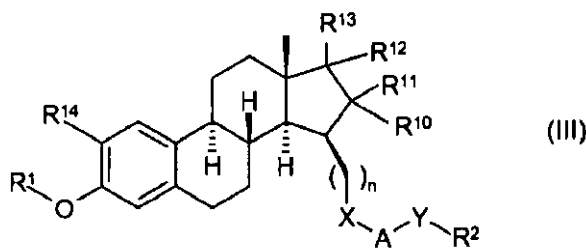
(b) 0, 1, 2, 3, 4 ó 5, si -X-A-Y- representan juntos -CO-NR⁴-, -CO-O-, -CO-, o -CO-NH-NR⁴-.

3. Un compuesto de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que es un enantiómero ópticamente puro que tiene la fórmula (II)



o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones 1 ó 2, que es un enantiómero ópticamente puro que tiene la fórmula (III)



o una sal fisiológicamente aceptable del mismo.

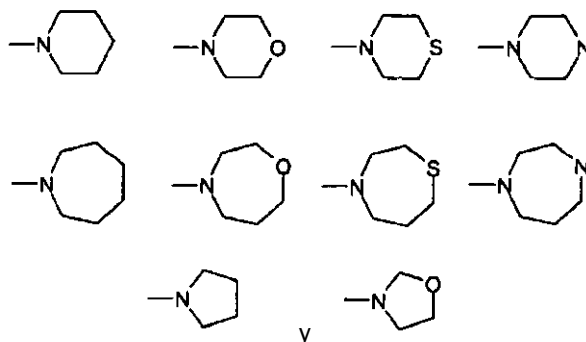
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 4, en el que R¹ se selecciona entre:

- (a) -SO₂-NR³R³,
- (b) -CO-NR³R³,
- (c) -PO(OR¹⁶)-R³,
- (d) -PS(OR¹⁶)-R³,
- (e) -PO(OR¹⁶)-O-R³,
- (f) -SO₂-R³; y
- (g) -SO₂-O-R³

en el que

R³ y R³ se seleccionan independientemente entre -H-, -alquilo (C₁-C₈), fenilo y -alquilfenilo (C₁-C₄), o

R³ y R³ junto con el átomo de nitrógeno, al que R³ y R³ están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6, 7 u 8 miembros, que se selecciona entre el grupo que consiste en



5 R^{16} representa -H, -alquilo (C₁-C₄) o alquil (C₁-C₄)-fenilo, tanto R^{10} como R^{11} representa -H y R^{12} y R^{13} representan juntos =O; y R^{14} representa -H, -alquilo (C₁-C₈), -O-alquilo (C₁-C₈) o -alquil (C₁-C₈)-O-alquilo (C₁-C₈).

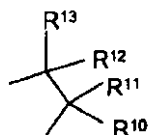
10 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R^1 representa -SO₂-NR³R^{3'}, en el que R³ y R^{3'} junto con el átomo de nitrógeno, al que R³ y R^{3'} están unidos, forman un anillo heterocíclico, que se selecciona entre el grupo que consiste en morfolina, tiomorfolina y piperazilo, o donde R^1 representa -SO₂-NH₂, y R^{14} representa -H.

15 7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 4, en el que R^1 representa -H, alquilo (C₁-C₄) o -alquil (C₁-C₄)-fenilo; y tanto R^{10} como R^{11} representa -H y R^{12} y R^{13} representan juntos =O; y R^{14} representa -alquilo (C₁-C₈), -O-alquilo (C₁-C₈) o -alquil (C₁-C₈)-O-alquilo (C₁-C₈).

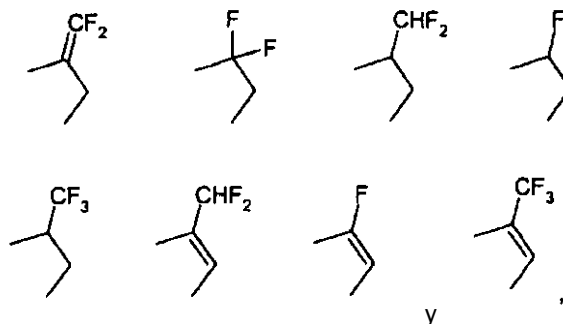
8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en el que R^{14} representa -alquilo (C₁-C₄), -O-alquilo (C₁-C₄) o -alquil (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄).

20 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R^1 representa -H, y R^{14} representa etilo, propilo, metoxietilo o metoxi.

25 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 4, en el que R^1 representa -H, alquilo (C₁-C₄) o -alquil (C₁-C₄)-fenilo; los sustituyentes R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, forman una estructura

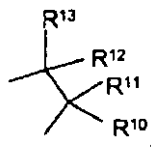


que se selecciona entre el grupo de

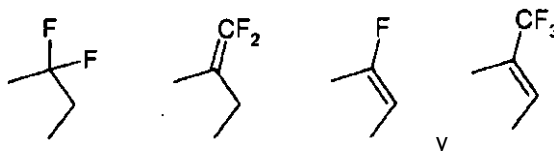


30 y R^{14} representa -H, -alquilo (C₁-C₈), -O-alquilo (C₁-C₈) o -alquil (C₁-C₈)-O-alquilo (C₁-C₈).

35 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que los sustituyentes R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, forman una estructura



que se selecciona entre el grupo de



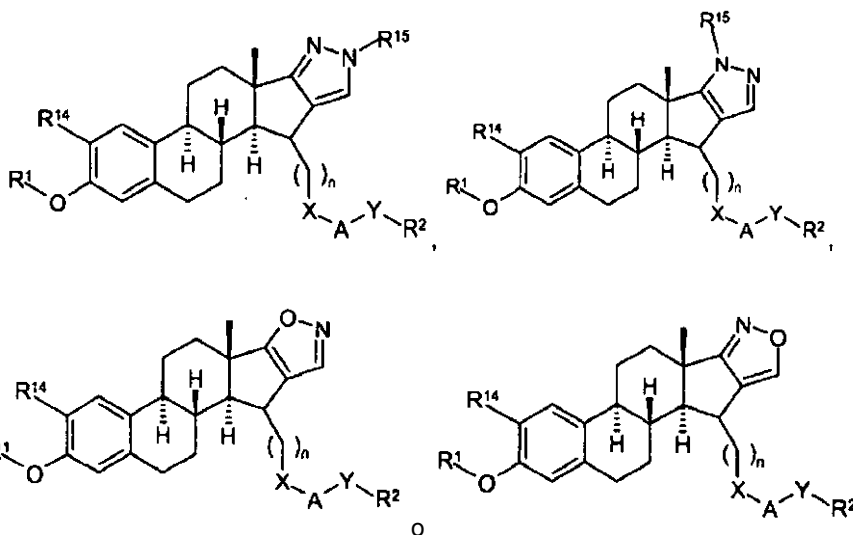
5 12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el que cada uno de R^1 y R^{14} representa individualmente -H.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 4, en el que R^1 representa -H, alquilo (C_1-C_4) o -alquil (C_1-C_4)-fenilo:

10 los sustituyentes R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono, a los que R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros, que está parcialmente insaturado o es aromático, que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 ó 3 y siendo el número de cada átomo de O y S 0, 1 ó 2, donde un heteroátomo está directamente unido al átomo de C C17 del núcleo esteroideo; y cuyo anillo está opcionalmente sustituido con un grupo alquilo; y

15 R^{14} representa -H, -alquilo (C_1-C_8), -O-alquilo (C_1-C_8) o -alquil (C_1-C_8)-O-alquilo (C_1-C_8).

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que los sustituyentes R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono, a los que R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} están unidos, forman un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros para proporcionar un compuesto de una de las siguientes fórmulas

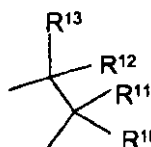


20

en las que R^{15} representa -H o -alquilo (C_1-C_4).

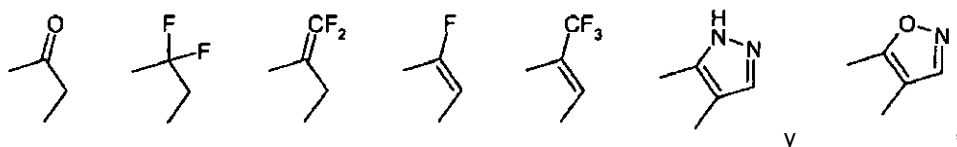
25 15. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 14, en el que cada uno de R^1 y R^{14} representa individualmente -H.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 4, en el que R^1 representa -H o $-SO_2-NH_2$, los sustituyentes R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} junto con los átomos de carbono, a los que están unidos, forman una estructura



30

que se selecciona entre el grupo de



y R^{14} representa -H, -alquilo (C_1-C_4), -O-alquilo (C_1-C_4) o -alquil (C_1-C_4)-O-alquilo (C_1-C_4).

- 5
17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 16, en el que -X-A-Y- juntos representan un grupo seleccionado entre -CO-NR⁴-, -CO-O-, -CO- y -CO-NH-NR⁴-; y n representa 0, 1, 2, 3, 4 ó 5.
- 10
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el que -X-A-Y- representan juntos -CO-NR⁴-.
- 15
19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 18, en el que R² representa un grupo -alquil (C_1-C_4)-fenilo o un grupo tiazolilo, opcionalmente sustituido con -alquilo (C_1-C_4), y R⁴ representa -H; o R² y R⁴ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que R² y R⁴ están unidos, un grupo morfolinilo, y n representa 3.
20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado entre el grupo que consiste en compuestos ejemplares:
- 20
- N-Bencil-4-(2-etil-3-hidroxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15β-il)-butiramida
 N-Bencil-4-(3-hidroxi-17-oxo-2-propil-estra-1,3,5(10)-trien-15β-il)-butiramida
 N-Bencil-4-(3-hidroxi-2-(2-metoxi-etil)-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15β-il)-butiramida
 N-Bencil-4-(3-hidroxi-2-metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15β-il)-butiramida
- 25
- 2-Etil-3-hidroxi-15β-(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-15β-(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-2-propil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-2-(2-metoxi-etil)-15β-(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-2-metoxi-15β-(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 4-(2-Etil-3-hidroxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15β-il)-N-(5-metil-tiazol-2-il)-butiramida
 4-(3-Hidroxi-2-metoxi-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15β-il)-N-(5-metil-tiazol-2-il)-butiramida
- 30
- 4-(17,17-Difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15β-il)-1-morfolin-4-il-butan-1-ona
 4-(17-Fluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10),16-tetraen-15β-il)-1-morfolin-4-il-butan-1-ona
 4-(17-Difluorometileno-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15β-il)-1-morfolin-4-il-butan-1-ona
 N-Bencil-4-(17,17-difluoro-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-15α-il)-butiramida
- 35
- 3-Hidroxi-15β-(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-[16,17-c]-pirazol
 3-Sulfamato-15β-(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona,
 3-Sulfato-15β-(4-morfolin-4-il-4-oxo-butil)-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona,
- y cualquier sal fisiológicamente aceptable de los mismos.
- 40
21. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, para su uso como un medicamento.
22. Una composición farmacéutica que comprende como agente activo un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 45
23. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 20 para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno dependiente de hormonas esteroideas en un mamífero.
24. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 23 en el que la enfermedad o trastorno dependiente de hormonas esteroideas es una enfermedad o trastorno dependiente de estradiol.
- 50
25. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 24, en el que la enfermedad o trastorno dependiente de estradiol es maligno y se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer endometrial e hiperplasia endometrial.
- 55
26. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 25, en el que la enfermedad o trastorno maligno se caracteriza por un nivel detectable de expresión de 17β-HSD1 y/o STS dentro de una muestra de tejido canceroso.
27. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 25 o 26, en el que la enfermedad dependiente de estradiol es cáncer de mama y el mamífero es una mujer humana postmenopáusica.

28. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 24, en el que la enfermedad o trastorno dependiente de estradiol es benigno y se selecciona del grupo que consiste en endometriosis, fibroides uterinos, leiomioma uterino, adenomiosis, dismenorrea, menorragia, metrorragia y disfunción urinaria.
- 5 29. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 28, en el que el mamífero es una mujer humana pre o perimenopáusica.
30. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 23, en el que la enfermedad o trastorno dependiente de hormonas esteroideas es una enfermedad o trastorno dependiente de andrógenos.
- 10 31. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 30, en el que la enfermedad o trastorno dependiente de andrógenos se selecciona del grupo que consiste en acné, seborrea, alopecia androgénica, hirsutismo y cáncer de próstata.
- 15 32. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 23, en el que la enfermedad o trastorno dependiente de hormonas esteroideas es una enfermedad o trastorno dependiente de estrógenos o andrógenos que requiere la reducción de la concentración de estrógenos o andrógenos endógenos de una manera generalizada o específica de tejido.
- 20 33. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 32, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en prostatitis, hiperplasia prostática benigna, disfunción urinaria, síndrome del tracto urinario inferior, carcinoma de células escamosas, artritis reumatoide, diabetes de tipo I y II, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia grave, tiroiditis, vasculitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, dermatitis de contacto, enfermedad de injerto contra hospedador, eccema, asma, rechazo de órganos después de trasplante, cáncer de colon, heridas tisulares, arrugas de la piel, cataratas, disfunciones cognitivas, demencia senil y enfermedad de Alzheimer.
- 25 34. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes 1 a 20 para la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno dependiente de hormonas esteroideas en un mamífero.
- 30 35. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 34, en el que la enfermedad o trastorno dependiente de hormonas esteroideas es una enfermedad o trastorno dependiente de estradiol.
- 35 36. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con 35, en el que la enfermedad o trastorno dependiente de estradiol es maligna y se selecciona del grupo que consiste en cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer uterino, cáncer endometrial e hiperplasia endometrial.
- 40 37. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 36, en el que la enfermedad o trastorno maligno se **caracteriza por** un nivel detectable de expresión de 17 β -HSD1 y/o STS dentro de una muestra de tejido canceroso.
- 45 38. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 36 o 37, en el que la enfermedad dependiente de estradiol es cáncer de mama y el mamífero es una mujer humana postmenopáusica.
- 50 39. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 35, en el que la enfermedad o trastorno dependiente de estradiol es benigno y se selecciona del grupo que consiste en endometriosis, fibroides uterinos, leiomioma uterino, adenomiosis, dismenorrea, menorragia, metrorragia y disfunción urinaria.
- 55 40. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 39, en el que el mamífero es una mujer humana pre o perimenopáusica.
- 60 41. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 34, en el que la enfermedad o trastorno dependiente de hormonas esteroideas es una enfermedad o trastorno dependiente de andrógenos.
- 65 42. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 41, en el que la enfermedad o trastorno dependiente de andrógenos se selecciona del grupo que consiste en acné, seborrea, alopecia androgénica, hirsutismo, y cáncer de próstata.
43. Uso de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 34, en el que la enfermedad o trastorno dependiente de hormonas esteroideas es una enfermedad o trastorno dependiente de estrógenos o andrógenos que requiere la reducción de la concentración de estrógenos o andrógenos endógenos de una manera generalizada o específica de tejido.
44. Uso de un compuesto de fórmula(I) de acuerdo con la reivindicación 43, en el que la enfermedad o trastorno se selecciona del grupo que consiste en prostatitis, hiperplasia prostática benigna, disfunción urinaria, síndrome del

tracto urinario inferior, carcinoma de células escamosas, artritis reumatoide, diabetes de tipo I y II, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia grave, tiroiditis, vasculitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, dermatitis de contacto, enfermedad de injerto contra hospedador, eccema, asma, rechazo de órganos después de trasplante, cáncer de colon, heridas tisulares, arrugas de la piel, cataratas, disfunciones cognitivas, demencia senil y enfermedad de Alzheimer.

5