

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 113**

51 Int. Cl.:  
**C07J 73/00** (2006.01)  
**A61K 31/58** (2006.01)  
**A61P 5/46** (2006.01)  
**A61P 5/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07757100 .8**  
96 Fecha de presentación: **16.02.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1991559**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.11.2008**

54 Título: **Derivados de oxa-esteroides como moduladores selectivos del receptor de progesterona**

30 Prioridad:  
**17.02.2006 US 775042 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**23.10.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**23.10.2012**

73 Titular/es:  
**JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. (100.0%)**  
**TURNHOUTSEWEG 30**  
**2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:  
**KANG, FU-AN;**  
**JAIN, NARESHKUMAR F. y**  
**SUI, ZHIHUA**

74 Agente/Representante:  
**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 389 113 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**

Derivados de oxa-esteroides como moduladores selectivos del receptor de progesterona.

**Campo de la invención**

5 La presente invención está destinada a nuevos derivados de 7-oxa-estra-4,9-dieno-3,17-diona, a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos y a su uso en el tratamiento de trastornos y enfermedades moduladas por al menos un receptor de progesterona o glucocorticoide. Más particularmente, los compuestos de la presente invención resultan útiles en el tratamiento de enfermedades que incluyen, pero sin limitarse a, amenorrea secundaria; hemorragia disfuncional; leiomiomata uterina; endometriosis; síndrome del ovario poli-quístico; carcinomas y adenocarcinomas del endometrio, ovario, mama, colon y/o próstata, diabetes mellitus de tipo II, 10 tolerancia alterada a la glucosa por vía oral, niveles elevados de glucosa en sangre y Síndrome X. Los compuestos de la presente invención además son útiles como anticonceptivos y para la minimización de los efectos secundarios de la hemorragia del ciclo menstrual (por ejemplo, para el tratamiento del síndrome pre-menstrual) y para la anticoncepción.

**Antecedentes de la invención**

15 Los receptores intracelulares son una clase de proteínas relacionadas estructuralmente implicadas en la regulación de las proteínas de los genes. Los receptores de esteroides son un sub-grupo de estos receptores, que incluyen los receptores de progesterona (PR), los receptores de andrógeno (AR), los receptores de estrógeno (ER), los receptores de glucocorticoide (GR) y los receptores de mineralocorticoide. La regulación de un gen por medio de dichos factores requiere el receptor intracelular y los correspondientes ligandos, que presenta la capacidad de unirse de forma selectiva al receptor de forma que la transcripción genética se vea afectada. 20

Se sabe que los modulares del receptor de progesterona (progestágenos) juegan un papel importante en el desarrollo mamario y en la homeostasis. Se sabe que la progesterona es necesaria para el desarrollo de las glándulas mamarias, la ovulación y al mantenimiento del embarazo. Actualmente, los antagonistas y agonistas de progestágeno esteroideal se encuentran clínicamente aprobados para la anticoncepción, la terapia de sustitución de 25 hormonas (HRT) y el aborto terapéutico. Además, existe una buena evidencia pre-clínica y clínica en cuanto al valor de los antagonistas de progestágeno para el tratamiento de la endometriosis, leiomiomata uterina (fibroides), metrorragia funcional y cáncer de mama.

Se ha comprobado que los progestágenos esteroidales actuales son bastante seguros y se toleran bien. En algunas ocasiones, no obstante, se han documentados efectos secundarios (por ejemplo, mastalgia, cefaleas, depresión y 30 aumento de peso) que se atribuyen a estos progestágenos esteroidales, bien solos o en combinación con compuestos estrogénicos.

Los ligandosesteroidales para un receptor con frecuencia muestran reactividad cruzada con otros receptores esteroidales. A modo de ejemplo, muchos progestágenos también se unen al receptor de glucocorticoide. Los progestágenos no esteroidales no presentan similitud molecular con los esteroides y, por tanto, también cabe 35 esperar diferentes en las propiedades físico-químicas, parámetros fármaco-cinéticos (PK), distribución tisular (por ejemplo, CNS frente a periférica) y, de manera más importante, los progestágenos no esteroidales pueden no mostrar/mostrar menos reactividad cruzada que otros receptores esteroidales. Por tanto, los progestágenos no esteroidales surgen como actores principales en farmacología reproductiva en un futuro previsible.

Se sabe que el receptor de progesterona existió en dos formas, la isoforma del receptor de progesterona de longitud completa (PR-B) y su contra-parte más corta (PR-A). Recientemente, se han llevado a cabo estudios intensos sobre la eliminación progresiva del receptor de progesterona en ratón (PRKO, pérdida de las formas A- y B- de los receptores), eliminación progresiva en ratón de manera específica para la isoforma PR-A (PRAKO) y la isoforma PR-B (PRBKO). Se han descubierto diferentes fenotipos para PRKO, PRAKO y PRBKO en estudios de fisiología en 40 términos de fertilidad, receptividad uterina de ovulación, proliferación uterina, proliferación de glándula mamaria, receptividad sexual en ratones hembra, actividad sexual en ratones macho y tendencias infanticidas en ratones macho. Estos hallazgos proporcionaron percepciones para los químicos de síntesis no solo desde el punto de vista de la construcción del modulador de receptor de progesterona selectivo (SPRM) sino también del modulador del receptor de progesterona selectivo PR-A y PR-B.

La progesterona juega un papel importante en la salud reproductiva y en el desarrollo de funciones. Sus efectos, por ejemplo, sobre el útero, mama, cuello uterino y unidad pituitaria del hipotálamo han sido bien establecidos. Las acciones de la progesterona así como de los antagonistas de progesterona están mediadas por el receptor de progesterona (PR). En las células diana, la progesterona produce un cambio brusco en la confirmación de que la PR se encuentra asociada con la transformación de PR desde una forma que no se une a ADN hasta una que se une a ADN. Esta transformación viene acompañada de una pérdida de proteínas asociada a choque térmico y 55 dimerización. Posteriormente, el dímero de PR se une a secuencias de ADN específicas dentro de la región de promotor de la progesterona responsable de los genes. Se piensa que el PR unida a agonista activa la transcripción mediante la asociación con co-activadores, que actúan como factores de formación de puente entre el receptor y la maquinaria de transcripción general. Esto viene seguido de aumentos en la tasa de transcripción lo que produce

efectos agonistas a nivel celular y tisular. Estos ligandos de receptor de progesterona exhiben un espectro de actividad que varía desde antagonistas puros hasta antagonistas/agonistas mixtos.

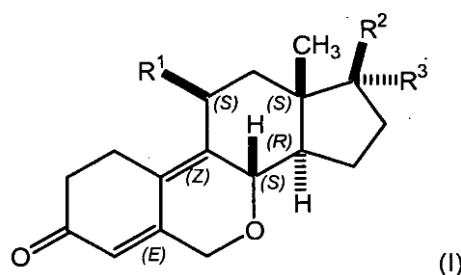
En 1982, el descubrimiento de compuestos que se unen al receptor de progesterona, se anunciaron el efecto antagonista del receptor de progesterona y los efectos antagonistas de la progesterona. Aunque los compuestos tal como estrógenos y determinados inhibidores de enzima pueden evitar los efectos fisiológicos de la progesterona endógena, el término "antiprogestágeno" se encuentra confinado a esos compuestos que se unen al receptor de progestágeno. Un informe del Institute of Medicine (Donalckson, Molly S.; Dorflinger, L.; Brown, Sarah S.; Benet, Leslie Z., Editores; ClinicalApplications of Mifepristone (RU 486) and otherantiprogestins, Commiteeonantiprogestins: Assesingthescience, Institute of Medicine, NationalAcademyPress, 1993), recoge un número de enfermedades médicas relacionadas con el efecto del antiprogestágeno. Al la vista del papel pivotante que el progestágeno desempeña en la reproducción, no resulta sorprendente que los antiprogestágenos puedan jugar un papel en el control de la fertilidad, incluyendo la anticoncepción, inducción de menstruación y terminación médica del embarazo, pero existen otros muchos usos potenciales que vienen avalados por pequeños estudios clínicos y pre-clínicos, tales como el parto; tratamiento de leiomiomas uterinos (fibroides), tratamiento de endometriosis; HRT; cáncer de mama; anticoncepción masculina, etc.

Los efectos y usos de los agonistas de progesterona se han establecido correctamente. Además, recientemente se ha mostrado que determinados compuestos relacionados estructuralmente con los antiprogestágenos conocidos presentan actividad agonista en determinados sistemas biológicos (por ejemplo, el progestágeno clásico ejerce influencia sobre el útero de conejo inmaduro sensibilizado con estrógeno; consúltese, C. E. Cook et al., LifeSciences, 52, 155-162 (1993)). Dichos compuestos son agonistas parciales en sistemas de receptor derivado de células humanas, en los que se unen a un sitio diferente por un lado al sitio de progestágeno y por otro, al sitio de antiprogestágeno (Wagner et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 93, 8739-8744 (1996)). De este modo la clase general de antiprogestágenos puede presentar sub-clases, que pueden variar en sus perfiles clínicos.

Los compuestos que imitan algunos de los efectos de la progesterona (agonistas), ejercen una acción antagonista de los citados efectos (antagonistas, antiprogestágenos) o exhiben efectos mixtos (agonistas parciales o agonistas/antagonistas mixtos), conocidos como modulares del receptor de progesterona (PRMs), pueden resultar útiles en el tratamiento de una variedad de estados de enfermedad y trastornos. Se han usado los agonistas de PR en anticonceptivos femeninos y en terapia de la hormona pos-menopausica. Recientes estudios en mujeres y primates no humanos muestran que los antagonistas de PR pueden también presentar un potencial como anticonceptivos y para el tratamiento de varias enfermedades ginecológicas y obstétricas, incluyendo fibroides, endometriosis y, posiblemente, cáncer que depende de hormonas. Agonistas de PR clínicamente disponibles son compuestos esteroidales y, con frecuencia, provocan efectos secundarios debido a su interacción funcional con otros receptores de esteroide. Recientemente, han surgido numerosos antagonistas y agonistas de PR no esteroidales de receptor selectivo. Los antagonistas de PR no esteroidales, siendo estructuralmente diferentes de los de clase esteroidal, pueden presentar un mayor potencial frente a selectividad con respecto a otros receptores esteroidales.

### Sumario de la invención

La presente invención está dirigida a compuestos de fórmula (I):



en la que  
 $R^1$  está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$ , alquinilo  $C_{2-4}$ , arilo, heteroarilo, aralquilo y alquil- $C_{2-4}$ heteroarilo; en la que arilo o heteroarilo, bien solo o como parte de un grupo sustituyente se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que están seleccionados de forma independiente entre hidroxilo, carboxilo, halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  halogenado, alcoxi  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  halogenado, ciano, nitro, amino, (alquilamino  $C_{1-4}$ ) y di(alquil  $C_{1-4}$ ) amino;  
 $R^2$  está seleccionado entre el grupo que consiste en  $OR^A$ ,  $NR^A R^B$ ,  $SR^A$  y  $-SO_2-R^A$ ; en la que  $R^A$  y  $R^B$  se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ ;  
 $R^3$  está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alquenilo  $C_{2-4}$ , alquinilo  $C_{2-4}$ , arilo, heteroarilo y  $-CC-R^4$ ;  
 $R^4$  está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-4}-OH$ , alquilo  $C_{1-4}NR^C R^D$ , alquilo  $C_{1-4}$

5 halogenado, alquilo C<sub>1-6</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo y heteroarilo; en la que arilo o heteroarilo se encuentra sustituido de manera opcional con uno o más sustituyentes escogidos de forma independiente entre hidroxilo, carboxi, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> halogenado, ciano, nitro, amino, (alquilaminoC<sub>1-4</sub>) y di(alquilC<sub>1-4</sub>)amino; y en la que R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> se escogen cada uno de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>; y sus sales y sus ésteres aceptables farmacéuticamente

10 Ilustrativo de la invención es una composición farmacéutica que comprende un vehículo aceptable farmacéuticamente y el producto preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el presente documento. Una ilustración de la invención es una composición farmacéutica preparada por medio de mezcla del producto preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el presente documento y un vehículo aceptable farmacéuticamente. Un procedimiento que ilustra la invención consiste en preparar una composición farmacéutica que comprende mezclar el producto preparado de acuerdo con el procedimiento descrito en el presente documento y un vehículo aceptable farmacéuticamente.

15 Procedimientos que ejemplifican la invención son procedimientos para el tratamiento de una enfermedad mediada por al menos un receptor de progesterona que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz terapéuticamente de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos mediados por al menos un receptor de glucocorticoide que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz terapéuticamente de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

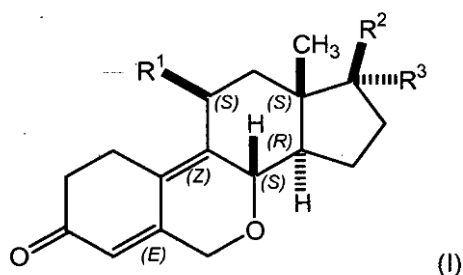
20 En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de una enfermedad que se escoge entre el grupo que consiste en amenorrea secundaria; hemorragia disfuncional; leiomiomata uterina; endometriosis; síndrome del ovario poli-quístico; carcinoma del endometrio, carcinoma de ovario, carcinoma de mama, carcinoma de colon, carcinoma de próstata, adenocarcinomas de ovario, adenocarcinomas de mama, adenocarcinomas de colon, adenocarcinomas de próstata, efectos secundarios de la hemorragia menstrual cíclica o para anticoncepción; que comprenden administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz terapéuticamente de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritos anteriormente.

En otra realización, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de una enfermedad que se escoge entre el grupo formado por diabetes mellitus de tipo II, tolerancia alterada a la glucosa por vía oral, niveles elevados de glucosa en sangre y síndrome X; que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz terapéuticamente de cualquier compuesto o composición farmacéutica descritos anteriormente.

30 Otro ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento en la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediada por un receptor de glucocorticoide o de progesterona, (el tratamiento de una enfermedad que se escoge entre (a) amenorrea secundaria; (b) hemorragia disfuncional; (c) leiomiomata uterina; (d) endometriosis; (e) síndrome del ovario poli-quístico; (f) carcinoma del endometrio, (g) carcinoma de ovario, (h) carcinoma de mama, (i) carcinoma de colon, (j) carcinoma de próstata, (k) adenocarcinomas de ovario, (l) adenocarcinomas de mama, (m) adenocarcinomas de colon, (n) adenocarcinomas de próstata, (o) efectos secundarios de la hemorragia menstrual cíclica, (p) diabetes mellitus de tipo II, (q) tolerancia alterada a la glucosa por vía oral, (r) niveles elevados de glucosa en sangre, (s) síndrome X o (t) para anticoncepción, en un sujeto que lo necesita).

**Descripción detallada de la invención**

40 La presente invención está destinada a los compuestos de fórmula (I)



45 en los que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> son como se ha definido anteriormente. Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención son útiles como moduladores del receptor de progesterona y/o modulares del receptor de glucocorticoide, útiles en el tratamiento de enfermedades que incluyen, pero sin limitarse a, amenorrea secundaria; hemorragia disfuncional; leiomiomata uterina; endometriosis; síndrome del ovario poli-quístico; carcinoma del endometrio; carcinoma de ovario; carcinoma de mama; carcinoma de colon; carcinoma de próstata, adenocarcinomas de ovario, adenocarcinomas de mama, adenocarcinomas de colon, adenocarcinomas de próstata, efectos secundarios de la hemorragia menstrual cíclica, diabetes mellitus de tipo II, tolerancia alterada a la glucosa por vía oral, niveles

elevados de glucosa en sangre y síndrome X o para anticoncepción.

En una realización de la presente invención,  $R^1$  se escoge entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alquino  $C_{2-4}$ , arilo y heteroarilo; en el que el arilo se encuentra sustituido de manera opcional con uno o más sustituyentes que se escogen de forma independiente entre halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  fluorado, alcoxi  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  fluorado, ciano, nitro, amino, (alquilamino  $C_{1-4}$ ) y di(alquil  $C_{1-4}$ ) amino.

En otra realización de la presente invención,  $R^1$  se escoge entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , fenilo y heteroarilo de 5- a 6- miembros; en el que el fenilo se encuentra sustituido de manera opcional con un sustituyente que se escoge entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-3}$ , nitro, amino, (alquilamina  $C_{1-4}$ ) y di(alquil  $C_{1-4}$ ) amino. En otra realización de la presente invención,  $R^1$  se escoge entre el grupo que consiste en fenilo y un heteroarilo de 5- o 6- miembros; en el que el fenilo se encuentra sustituido de manera opcional con un sustituyente que se escoge entre el grupo que consiste en alcoxi  $C_{1-3}$ , amino, (alquilamino  $C_{1-4}$ ) y di(alquil  $C_{1-4}$ ) amino.

En otra realización de la presente invención,  $R^1$  se escoge entre el grupo que consiste en isopropilo, isopropenilo, fenilo, 4-dimetilamino-fenilo, 4-metoxi-fenilo, 4-nitrofenilo, 4-isopropil-fenilo y 2-tienilo. En otra realización de la presente invención,  $R^1$  se escoge entre el grupo que consiste en 4-dimetilamino-fenilo y 4-metoxi-fenilo.

En otra realización de la presente invención,  $R^1$  es 4-dimetilamino-fenilo.

En una realización de la presente invención,  $R^2$  se escoge entre el grupo que consiste en  $ORA$ ,  $SR^A$  y  $-SO_2-R^A$ ; en los que  $R^A$  se escoge entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ . En otra realización de la presente invención,  $R^2$  es  $NR^A R^B$ , en la que  $R^A$  y  $R^B$  se escogen cada uno de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ . En otra realización de la presente invención,  $R^2$  se escoge entre el grupo que consiste en  $SR^A$  y  $SO_2 R^A$ .

En otra realización de la presente invención,  $R^2$  es  $-OH$ . En otra realización de la presente invención,  $R^2$  es  $(S)-OH$ .

En una realización de la presente invención,  $R^3$  se escoge entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alquino  $C_{2-4}$ , fenilo, heteroarilo de 5- o 6- miembros y  $-CC-R^4$ .

En otra realización de la presente invención,  $R^3$  se escoge entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alquino  $C_{2-4}$ , fenilo y  $-CC-R^4$ . En otra realización de la presente invención,  $R^3$  se escoge entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ , alqueno  $C_{2-4}$ , alquino  $C_{2-4}$  y  $-CC-R^4$ .

En otra realización de la presente invención,  $R^3$  se escoge entre el grupo que consiste en  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_3$ ,  $-CH_2=CH_2$ ,  $-CH_2-CH_2=CH_2$ ,  $-C(CH_3)=CH_2$ ,  $-CCH$ ,  $-CC-CH_3$ , fenilo y  $-CC-R^4$ . En otra realización de la presente invención,  $R^3$  se escoge entre el grupo que consiste en  $-CH_2-CH_2-CH_3$ ,  $-CH_2=CH_2$ ,  $-CH_2-CH_2=CH_2$ ,  $-CCH$ ,  $-CC-CH_3$  y  $-CC-R^4$ .

En otra realización de la presente invención,  $R^3$  es  $-CC-R^4$ .

En una realización de la presente invención,  $R^4$  se escoge entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ , alquilo  $C_{1-4}$  OH, alquilo  $C_{1-4}$   $NR^C R^D$ , alquilo  $C_{1-4}$  fluorado, alquilo  $C_{1-4}$  O-alquilo  $C_{1-4}$ , cicloalquilo  $C_{3-8}$ , arilo y heteroarilo; en el que el arilo se encuentra sustituido de manera opcional con uno a tres sustituyentes que se escogen de manera independiente entre halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-4}$  fluorado, alcoxi  $C_{1-4}$ , alcoxi  $C_{1-4}$  fluorado, ciano, nitro, amino, (alquilamino  $C_{1-4}$ ), y di(alquil  $C_{1-4}$ ) amino; y en el que  $R^C$  y  $R^D$  se escogen cada uno de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo  $C_{1-4}$ .

En otra realización de la presente invención,  $R^4$  se escoge entre el grupo que consiste en alquilo  $C_{1-4}$ , alquil  $C_{1-4}$  OH, alquilo  $C_{1-3}$  fluorado, alquilo  $C_{1-3}$  O-alquilo  $C_{1-3}$ , alquilo  $C_{1-4}$  NRCRD, cicloalquilo  $C_{3-8}$ , fenilo y heteroarilo de 5- o 6- miembros; en el que fenilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno a dos sustituyentes que se escogen de forma independiente entre el grupo que consiste en halógeno, alquilo  $C_{1-4}$ , alquilo  $C_{1-2}$ , alquilo  $C_{1-2}$  fluorado y ciano; y en el que  $R^C$  y  $R^D$  se escogen cada uno de forma independiente entre hidrógeno o alquilo  $C_{1-2}$ .

En otra realización de la presente invención,  $R^4$  se escoge entre el grupo que consiste en t-butilo,  $-C(CH_3)_2-OH$ , trifluorometoxi, metoxi-metilo, dimetilamino-metilo, ciclopropilo, fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-t-butilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo, 4-bromofenilo, 4-cianofenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo y 3-tienilo.

En otra realización de la presente invención,  $R^4$  se escoge entre el grupo que consiste en fenilo, 3-metil-fenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,5-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo y 3-tienilo.

En otra realización de la presente invención,  $R^4$  se escoge entre el grupo que consiste en trifluorometilo, ciclopropilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo y 3-tienilo.

En otra realización de la presente invención es cualquier compuestos sencillo o sub-grupo de compuestos escogidos entre los compuestos representativos listados en la Tabla 1 siguiente.

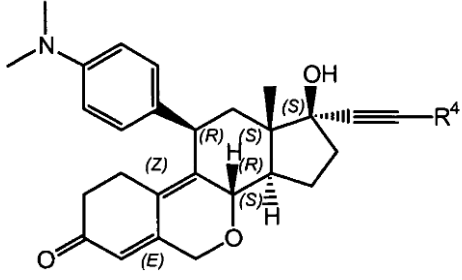
Realizaciones adicionales de la presente invención, incluyen aquellas en las que los sustituyentes escogidos para una o más variables definidas en el presente documento (es decir,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ ) se escogen de forma independiente para ser cualquier sustituyente individual o cualquier sub-grupo de sustituyentes que se escoge entre el listado completo que se define en el presente documento.

Compuestos representativos de la presente invención son los que se recogen en el listado de la Tabla 1.

**Tabla 1: Compuestos representativos de fórmula (I)**

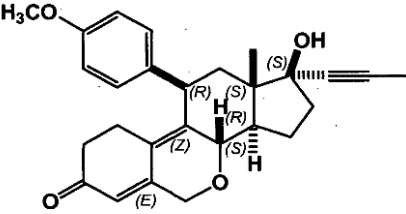
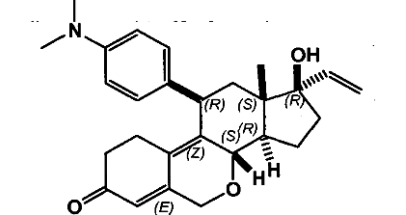
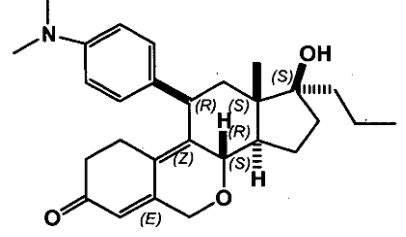
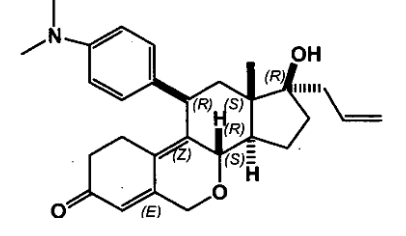
		
Nº. ID	$R^3$	Peso molecular medido
1	metilo	431,6
2	ciclopropilo	457,6
3	fenilo	493,7
4	H	417,6
5	t-butilo	473,7
6	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -OH	475,6
7	4-metilfenilo	507,7
8	4-fluorofenilo	511,6
9	4-trifluorometilfenilo	561,7
10	4-t-butil-fenilo	549,8
11	4-bromofenilo	572,6
12	4-clorofenilo	528,1
13	triflorometilo	485,6
14	4-cianofenilo	518,7
15	4-metoxifenilo	523,7
16	2-fluorofenilo	511,6
17	3-fluorofenilo	511,6
18	3,5-difluoro-fenilo	529,6
19	2-clorofenilo	528,1
20	3-clorofenilo	528,1

(continuación)

		
21	2-bromofenilo	572,6
22	2-trifluorometil-fenilo	561,7
23	3-trifluorometil-fenilo	561,7
24	2-metilfenilo	507,7
25	3-metilfenilo	507,7
26	2-piridilo	494,6
27	3-piridilo	494,6
28	4-piridilo	494,6
29	3-tienilo	499,7
30	metoxi-metil-	461,6
31	dimetilamino-metil-	474,7

Compuestos representativos adicionales de fórmula (I) se recogen en la Tabla 2 siguiente.

Tabla 2: Compuestos representativos de fórmula (II)

Nº. ID	Estructura	Peso molecular medido
32		418,54
33		419,57
34		435,61
35		433,60

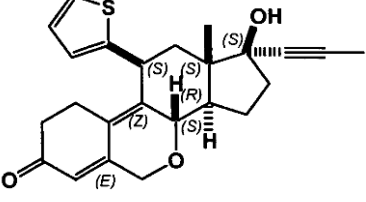
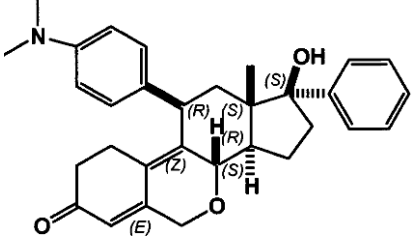
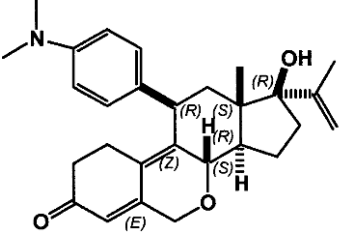
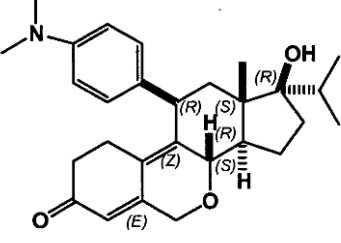


La Tabla 3 recoge un listado de compuestos representativos adicionales de fórmula (I), que se contemplan de forma específica.

Tabla 3: Ejemplos proféticos, compuestos de fórmula (I)

Nº. ID	Estructura
36	
37	
38	
39	
40	

(continuación)

Nº. ID	Estructura
41	
42	
43	
44	

Según se usa en el presente documento, "**halógeno**" significa cloro, bromo, flúor y yodo.

Según se usa en el presente documento, el término "**alquilo**", si se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales y ramificadas. Por ejemplo, radicales alquilo incluyen, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y similares. A menos que se especifique lo contrario, "**alquilo C<sub>1-4</sub>**" significa una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono.

5

Según se usa en el presente documento, el término "**alquenilo**", si se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales o ramificadas que comprenden al menos un doble enlace insaturado (preferentemente de uno a dos, más preferentemente un doble enlace insaturado). Por ejemplo, radicales alquenilo incluyen -CH=CH<sub>2</sub>, 2-propenilo, 3-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo y similares. A menos que se especifique lo contrario, "**alquenilo C<sub>1-4</sub>**" significa una composición de cadena de carbono de alquenilo que tiene de 1-4 átomos de carbono.

10

Según se usa en el presente documento, el término "**alquinilo**", si se usa solo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadenas lineales y ramificadas. Por ejemplo, radicales alquinilo incluyen -CH≡CH, 2-propinilo, 3-propinilo, 2-butenilo, 3-butenilo y similares. A menos que se especifique lo contrario, "**alquinilo C<sub>1-4</sub>**" significa una composición de cadena de carbono de alquinilo que tiene de 1-4 átomos de carbono.

15

Según se usa en el presente documento, a menos que se establezca lo contrario, "**alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado**" significa cualquier grupo alquilo C<sub>1-4</sub> como se ha definido anteriormente con al menos un átomo de halógeno, preferentemente sustituido con al menos un átomo de flúor. Ejemplos apropiados incluyen pero sin limitarse a -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> y similares.

20

Según se usa en el presente documento, a menos que se establezca lo contrario, "**alquilo C<sub>1-4</sub> fluorado**" significa

cualquier grupo alquilo C<sub>1-4</sub> como se ha definido anteriormente con al menos un átomo de flúor, preferentemente sustituido con al menos un átomo de flúor. Ejemplos apropiados incluyen pero sin limitarse a -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> y similares.

5 Según se usa en el presente documento, a menos que se establezca lo contrario, "**alcoxi**" indica un radical de éter de oxígeno de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada anteriormente mencionados. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares.

10 Según se usa en el presente documento, a menos que se establezca lo contrario, "**alcoxi C<sub>1-4</sub> halogenado**" significa cualquier grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> como se ha definido anteriormente con al menos un átomo de halógeno, preferentemente sustituido con al menos un átomo de flúor. Ejemplos apropiados incluyen, pero sin limitarse a, =OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> y similares.

Según se usa en el presente documento, a menos que se establezca lo contrario, "**alcoxi C<sub>1-4</sub> fluorado**" significa cualquier grupo alcoxi C<sub>1-4</sub> como se ha definido anteriormente sustituido con al menos un átomo de flúor, preferentemente sustituido con al menos un átomo de flúor. Ejemplos apropiados incluyen, pero sin limitarse a, -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub> y similares.

15 Según se usa en el presente documento, a menos que se establezca lo contrario, "**arilo**" se refiere a grupos aromáticos carbocíclicos no sustituidos tales como fenilo, naftilo y similares.

Según se usa en el presente documento, a menos que se establezca lo contrario, "**aralquilo**" significa cualquier grupo alquilo inferior sustituido con un grupo arilo tal como fenilo, naftilo y similares. Por ejemplo, bencilo, feniletilo, fenilpropilo, naftilmetilo y similares.

20 Según se usa en el presente documento, a menos que se establezca lo contrario, el término "**cicloalquilo C<sub>3-8</sub>**" significa cualquier sistema de anillo saturado, monocíclico de 3-8 miembros, incluyendo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

25 Según se usa en el presente documento, a menos que se establezca lo contrario, "**heteroarilo**" indica cualquier estructura de anillo aromático monocíclico de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo que se escoge entre el grupo que consiste en O, N y S, que contiene de manera opcional de uno a tres heteroátomos que se escogen de manera independiente entre el grupo que consiste en O, N y S; o una estructura de anillo aromático bicíclico de nueve a diez miembros que contiene al menos un heteroátomo que se escoge entre el grupo que contiene O, N y S, que contiene de manera opcional de uno a cuatro heteroátomos adicionales escogidos de manera independiente entre el grupo que consiste en O, N y S. Preferentemente, el heteroarilo es una estructura de anillo que contiene de 5 a 7, más preferentemente de 5 a 6 átomos de anillo. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de manera que el resultado sea una estructura estable.

35 Ejemplos de grupos heteroarilo apropiados incluyen, pero sin limitarse a, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, purazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, furazinilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, bencimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y similares. Grupos heteroarilo preferidos incluyen tienilo y piridilo.

Según se usa en el presente documento, la notación "\*" indica la presencia de un centro estereogénico.

40 Cuando un grupo particular se encuentra "**sustituido**" (por ejemplo, fenilo, arilo, heterocicloalquilo, heteroarilo), el grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferentemente de uno a cinco sustituyentes, más preferentemente de uno a tres sustituyentes, del modo más preferido de uno a dos sustituyentes, que se escogen de forma independiente entre el listado de sustituyentes.

Haciendo referencia a los sustituyentes, el término "**independientemente**" significa que cuando es posible más de uno de dichos sustituyentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes unos de otros.

45 Con el fin de proporcionar una descripción más concisa, algunos de las expresiones cuantitativas proporcionadas en el presente documento no se encuentran calificadas con el término "aproximadamente". Debe entenderse que si se usa el término "**aproximadamente**" o no, cualquier cantidad que se aporta en el presente documento se refiere al valor proporcionado actual, y también se refiere a la aproximación a dicho valor proporcionado que se podría interpretar de manera razonable basándose en una experiencia común en la técnica, incluyendo aproximaciones debidas a las condiciones de medición y/o experimentales para dicho valor dado.

50 Las abreviaturas que se usan en la memoria descriptiva, en particular en los Esquemas y en los Ejemplos, son las siguientes:

DBU	= 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DCM	= diclorometano
DMF	= N,N-dimetilformamida

DMSO	= dimetilsulfóxido
Et <sub>2</sub> O	= éter dietílico
Et <sub>3</sub> N	= trietilamina
FBS	suero bovino fetal
HPLC	Cromatografía de Líquidos de Alta Presión
mCPBA	ácido 2-(4-cloro-2-metoxifenoxi)-butírico
n-BuLi	n-Butil litio
OPTI-MEN	medio de proliferación celular OPTI-MEN®
OXON®	sal de monopersulfato de potasio
PR	receptor de progesterona
TEA	trietilamina
THF	tetrahidrofurano

Según se usa en el presente documento, a menos que se indique lo contrario, la expresión "**enfermedad mediada por al menos un receptor de progesterona**" incluye cualquier enfermedad cuyos síntomas y/o causa subyacente puedan estar mediados, tratados o evitarse por el agonismo o antagonismo de al menos un receptor de progesterona. Ejemplos apropiados incluyen, pero sin limitarse a, amenorrea secundaria; hemorragia disfuncional; leiomiomata uterina; endometriosis; síndrome del ovario poli-quístico; carcinoma del endometrio, carcinoma del ovario, carcinoma de mama; carcinoma de colon, carcinoma de próstata, adenocarcinomas de ovario, adenocarcinomas de mama, adenocarcinomas de colon, adenocarcinomas de próstata, efectos secundarios de hemorragia menstrual cíclica y similares. Los compuestos de la presente invención que modulan al menos un receptor de progesterona son además útiles como anti-conceptivos.

Según se usa en el presente documento, a menos que se establezca lo contrario, la expresión "**enfermedad mediada por al menos un receptor de glucocorticoide**" incluyen cualquier enfermedad cuyos síntomas y/o causa subyacente puedan estar mediados, tratados o evitarse por medio del agonismo o antagonismo de al menos un receptor de progesterona. Ejemplos apropiado incluyen, pero sin limitarse a, diabetes mellitus de tipo II, tolerancia alterada a la glucosa por vía oral, niveles elevados de glucosa en sangre, síndrome X, y similares.

El término "**sujeto**", según se usa en el presente documento, se refiere a un mamífero, del modo más preferido a un humano, que es objeto de tratamiento, observación o experimentación.

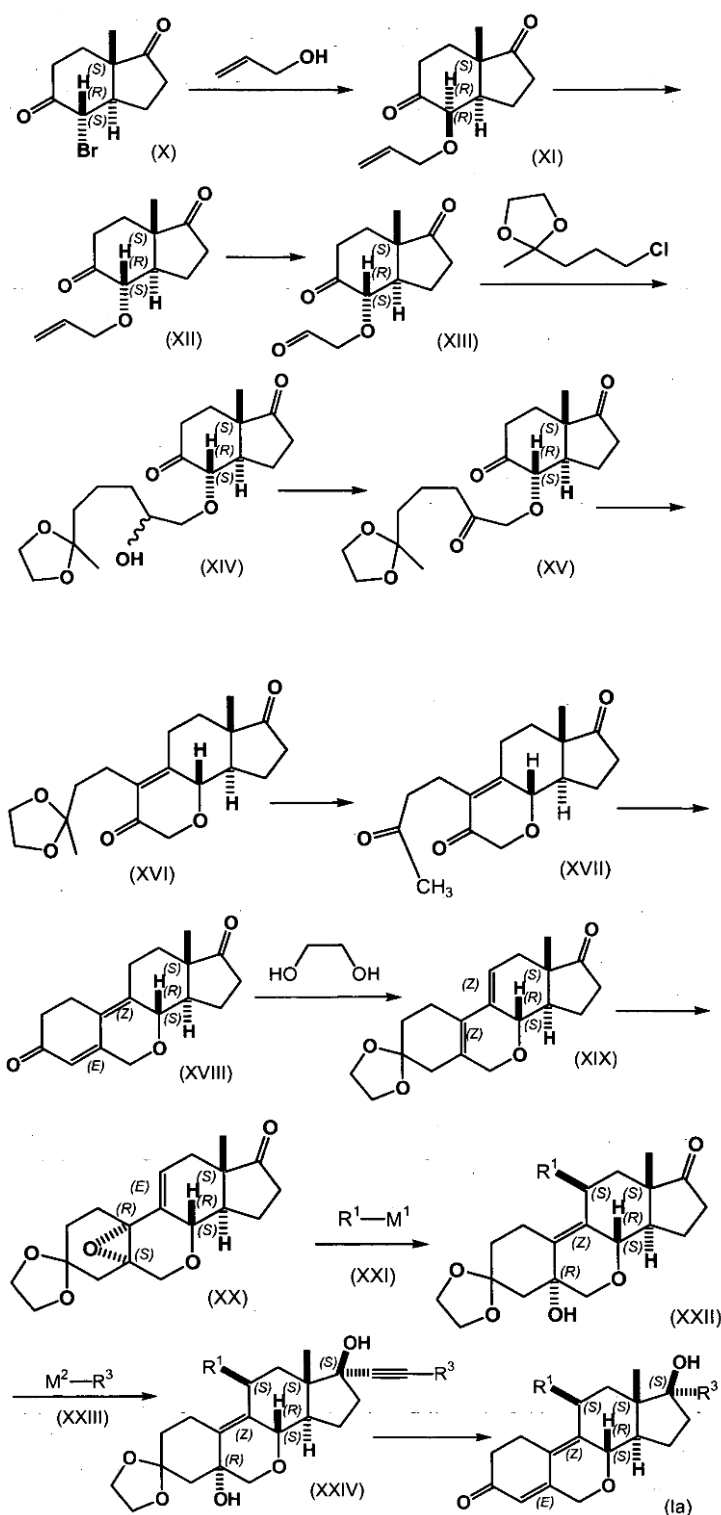
La expresión "**cantidad eficaz terapéuticamente**" según se usa en el presente documento, significa esa cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o medicinal en un sistema tisular, animal o humano que está objeto de observación por el investigador, veterinario, doctor u otro facultativo, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno objeto de tratamiento.

Según se usa en el presente documento, se pretende que el término "**composición**" englobe un producto que comprenden ingredientes específicos en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que proceda, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención presentan al menos un **centro quiral**, por consiguiente, pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden existir de manera adicional como diastereoisómeros. Debe entenderse que todos los citados isómeros y sus mezclas se encuentran englobados dentro del alcance de la presente invención. Preferentemente, cuando el compuesto está presente como enantiómero, éste se encuentra presente en un exceso enantiomérico igual o mayor que aproximadamente 80 %, más preferentemente, en un exceso enantiomérico igual o mayor que aproximadamente 90 %, incluso más preferentemente, en un exceso enantiomérico igual o mayor que aproximadamente 95 %, incluso más preferentemente, en un exceso enantiomérico igual o mayor que aproximadamente 98 %, del modo más preferido, en un exceso enantiomérico igual o mayor que aproximadamente 99 %. De manera similar, cuando el compuesto se encuentra presente como diastereoisómero, éste se encuentra presente en un exceso diastereoisomérico igual o mayor que aproximadamente 80 %, más preferentemente, en un exceso diastereoisomérico igual o mayor que aproximadamente 90 %, incluso más preferentemente, en un exceso diastereoisomérico igual o mayor que aproximadamente 95 %, incluso más preferentemente, en un exceso diastereoisomérico igual o mayor que aproximadamente 98 %, del modo más preferido, en un exceso diastereoisomérico igual o mayor que aproximadamente 99 %.

Además, algunas de las formas cristalinas de los compuestos de la presente invención pueden existir como polimorfos y como tal, se pretende que queden incluidas en la presente invención. Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua (es decir, hidratos) o disolventes orgánicos comunes, y también se pretende que dichos solvatos queden englobados dentro del alcance de la presente invención.

Se pueden preparar compuestos de fórmula (I) en la que R<sup>2</sup> es -OH de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 1.



Esquema 1

- 5 Por consiguiente, se hace reaccionar un compuesto sustituido de forma apropiada de fórmula (X), un compuesto conocido o un compuesto preparado por medio de procedimientos conocidos, con prop-2-en-1-il, un compuesto conocido, en presencia de una base tal como  $Ag_2O$ ,  $Cs_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$ ,  $NaOCH_3$ , isopropil-MgCl, n-BuLi y similares, en un disolvente orgánico tal como tolueno, THF, DCM y similares, o en ausencia de cualquier disolvente, a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  a aproximadamente  $50\text{ }^\circ\text{C}$ , preferentemente a temperatura ambiente, para dar lugar al correspondiente compuesto de fórmula (XI).
- 10 El compuesto de fórmula (XI) se hace reaccionar con una base tal como  $K_2CO_3$ , TEA,  $NaOCH_3$  y similares, en un disolvente orgánico, tal como metanol, etanol, propanol y similares, a una temperatura dentro del intervalo de

aproximadamente -20 °C hasta aproximadamente 50 °C, preferentemente a temperatura ambiente, para dar lugar al correspondiente compuesto de fórmula (XII).

5 El compuesto de fórmula (XII) se hace reaccionar bajo condiciones de oxidación escogidas de forma apropiada, tal como OsO<sub>4</sub>, KMnO<sub>4</sub>, CrO<sub>3</sub> y similares, en presencia de un reactivo tal como NaIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y similares, en presencia de una base tal como 2,6-lutidina, piridina, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y similares, en una mezcla de un disolvente orgánico tal como dioxano, tetrahidrofurano, dimetiloximetileno y similares y agua, a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente -20 °C hasta aproximadamente 50 °C, preferentemente a temperatura ambiente, para dar lugar al correspondiente compuesto de fórmula (XIII).

10 El compuesto de fórmula (XIII) se hace reaccionar con 2-(3-cloropropil)2-metil[1,3]dioxolano, un compuesto conocido o compuesto preparado por medio de procedimientos conocidos, en presencia de KI y DMF, en presencia de un catalizador de metal de transición tal como ftalocianina de cobalto (II) y una sal de cromo (II) tal como cloruro de cromo (II) (que también puede generarse in situ por medio de la reducción de una sal de cromo (III) tal como cloruro de cromo (II) y un agente reductor tal como un metal, Mn, Zn y similares), en un disolvente orgánico o mezcla de disolventes orgánicos tal como THF-DMF, THF, dimetoximetileno, dioxano, DMF, piridina y similares, a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente -20 °C hasta aproximadamente 50 °C, preferentemente a temperatura ambiente, para dar lugar al correspondiente compuesto de fórmula (XIV).

15 El compuesto de fórmula (XIV) se hace reaccionar de manera apropiada en condiciones de oxidación escogidas, por ejemplo haciéndolo reaccionar con Dess Martin Periodinane, un disolvente orgánico tal como DCM, dicloroetano, y similares, o se hace reaccionar bajo condiciones de oxidación de Swern, en un disolvente orgánico tal como DCM, THF, y similares, a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente a temperatura ambiente, para dar lugar al correspondiente compuesto de fórmula (XV).

20 El compuesto de fórmula (XV) se hace reaccionar con una base orgánica o inorgánica tal como NaOCH<sub>3</sub>, TEA, DBU, y similares, en presencia de un alcohol tal como metanol, etanol, propanol y similares, o en presencia de agua, respectivamente, en un disolvente orgánico tal como tolueno, benceno, THF, DCM y similares, a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente a aproximadamente 0 °C, para dar lugar al correspondiente compuesto de fórmula (XVI).

25 El compuesto de fórmula (XVI) se hace reaccionar con un ácido tal como HCl, ácido sulfúrico, ácido toluensulfónico, ácido trifluoroacético, y similares, en un disolvente orgánico tal como acetona, THF, dimetoxietano, dioxano, en presencia de agua, y similares, o en agua sola, a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente a temperatura ambiente, para dar lugar al correspondiente compuesto de fórmula (XVII).

30 El compuesto de fórmula (XVII) se hace reaccionar con una base orgánica o inorgánica tal como NaOCH<sub>3</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TEA, DBU, y similares, en presencia de un alcohol tal como metanol, etanol, propanol y similares, o en presencia de agua, en un disolvente orgánico tal como tolueno, THF, DCM, dimetoxietano, dioxano y similares, a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente a temperatura ambiente, para dar lugar al correspondiente compuesto de fórmula (XVIII).

35 El compuesto de fórmula (XVIII) se hace reaccionar con etano-1,2-diol, un compuesto conocido, en presencia de un catalizador ácido tal como hidrocioruro de piridinio, toluensulfato de piridinio, hidrocioruro de amonio y similares, en disolvente orgánico tal como benceno, tolueno y similares, con retirada azeotrópica de agua, preferentemente a reflujo, o a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente temperatura ambiente hasta aproximadamente 120 °C, para dar lugar al correspondiente compuesto de fórmula (XIX).

40 El compuesto de fórmula (XIX) se hace reaccionar con un agente de oxidación escogida de forma apropiada tal como mCPBA, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Oxone® y similares, en un disolvente orgánico tal como DCM, dicloroetano, y similares, a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente -70 °C a aproximadamente temperatura ambiente, preferentemente a aproximadamente -30 °C, para dar lugar al correspondiente compuesto de fórmula (XX).

45 El compuesto de fórmula (XX) se hace reaccionar con un compuesto sustituido de forma apropiada de fórmula (XXI), en el que M<sup>1</sup> es MgBr, MgCl, Li o Zn, un compuesto conocido o un compuesto preparado por medio de procedimientos conocidos, en presencia de una sal de cobre (I), tal como CuCl, CuBr, CuI, CuCN o un complejo de sal de cobre (I) y otra sal de metal tal como CuCN-2LiCl, y similares, en un disolvente orgánico tal como THF, dimetoxietano, Et<sub>2</sub>O, dioxano, y similares, preferentemente a 0 °C, o a -20-50 °C para dar lugar al correspondiente compuesto de fórmula (XXII).

50 El compuesto de fórmula (XXII) se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (XXXIII) escogido de forma apropiada, en el que M<sup>2</sup> es MgBr, MgCl, MgI, Zn o Li, un compuesto conocido o un compuesto preparado por medio de procedimientos conocidos, en un disolvente orgánico tal como THF, Et<sub>2</sub>O, dioxano, dimetoxietano y similares, a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente a temperatura ambiente, para dar lugar al correspondiente compuesto de fórmula (XXIV).

55 El compuesto de fórmula (XXIV) se hace reaccionar con un ácido tal como HCl, ácido sulfúrico, ácido

toluensulfónico, ácido trifluoroacético, y similares, en un disolvente orgánico tal como acetona, THF, dioxano, y similares, en presencia de agua, o en agua sola, a una temperatura dentro del intervalo de aproximadamente -20 °C a aproximadamente 50 °C, preferentemente a temperatura ambiente, para dar lugar al correspondiente compuesto de fórmula (Ia).

- 5 El experto en la técnica reconocerá que se pueden preparar compuestos de fórmula (I) en los que  $R^2$  se diferente de -OH a partir del correspondiente compuesto de fórmula (Ia) de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo alquilación-O, acilación-O, mediante transformación de un compuesto de fórmula (XXIV) sustituido de forma apropiada hasta el compuesto correspondiente en el que  $R^2$  es  $NH_2$  y similar, en el que los grupos reactivos están protegidos de manera apropiada y/o necesaria.
- 10 El experto en la técnica reconocerá que en el caso en el que la etapa de reacción de la presente invención se puede llevar a cabo en una variedad de disolventes o sistemas de disolvente, dicha etapa de reacción podría también llevarse a cabo en una mezcla de disolventes apropiados o sistemas de disolvente. En los casos en los que los procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar por medio de técnicas convencionales tales como
- 15 cromatografía de preparación. Los compuestos se pueden preparar en forma racémica, o se pueden preparar enantiómeros individuales bien por medio de síntesis enantio-específica o mediante resolución. Los compuestos, por ejemplo, se pueden resolver para dar lugar a sus enantiómeros de componente por medio de técnicas estándar, tal como la formación de pares diastereoméricos por medio de formación de sal con un ácido ópticamente activo, tal como ácido (-)-di-p-toluil-D-tartárico y/o ácido (+)-di-p-toluil-L-tartárico seguido de cristalización fraccionada y
- 20 regeneración de la base libre. Estos compuestos también se pueden resolver mediante la formación de ésteres diastereoisoméricos o amidas, seguido de separación cromatográfica y retirada del auxiliar quiral. De manera alternativa, los compuestos se pueden resolver usando una columna de HPLCquiral.

25 Durante cualquiera de los procedimientos de preparación de los compuestos de la presente invención, puede resultar necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos o cualesquiera moléculas implicadas. Esto se puede conseguir por medios de grupos protectores convencionales, tales como los descritos en Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991. Los grupos protectores se pueden retirar en una etapa posterior conveniente usando procedimientos conocidos en la técnica.

30 Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a "**sales aceptables farmacéuticamente**" no tóxicas. No obstante, otras sales pueden resultar útiles en la preparación de compuestos de acuerdo con la presente invención o sus sales aceptables farmacéuticamente. Sales aceptables farmacéuticamente apropiadas de los compuestos incluyen sales de adición ácidas que, por ejemplo, pueden formarse mediante mezcla de una solución del compuesto con una solución de un ácido aceptable farmacéuticamente tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los

35 compuestos de la invención transportan un resto ácido, sus sales aceptables farmacéuticamente apropiadas pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metal alcalino térreo, por ejemplo sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos apropiados, por ejemplo, sales de amonio cuaternarias. De este modo, sales aceptables farmacéuticamente representativas incluyen las siguientes:

40 acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glucililarsanilato, hexilresorcinato, hidrabramina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-

45 metilglucamina, oleato, pamoato (emboato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclatato, tosilato, trietiodide y valerato.

Ácidos representativos y bases que se pueden usar en la preparación de sales aceptables farmacéuticamente incluyen los siguientes:

50 ácidos que incluyen ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, amino ácidos acrilados, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencenosulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-camfórico, ácido camforsulfónico, ácido (+)-(1S)-camfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinnámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etano-1,2-disulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido  $\alpha$ -oxo-

55 glutárico, ácido glucólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+) L-láctico, ácido ( $\pm$ ) DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-) L-málico, ácido malónico, ácido ( $\pm$ ) DL-mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxi-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebácico, ácido

60 esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+) L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-

toluensulfónico y ácido undecilénico, y

bases que incluyen amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxiethyl)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxiethyl)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de cinc.

La presente invención además comprende composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de fórmula (I) y/o uno o más compuestos de fórmula (II) con un vehículo aceptable farmacéuticamente. Los composiciones farmacéuticas que contienen uno o más compuestos de la invención descritos en el presente documento como ingrediente activo se pueden preparar por medio de mezcla íntima del compuesto o compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos. El vehículo puede adoptar una variedad de formas dependiendo de la ruta de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). De este modo, para preparaciones líquidas por vía oral tal como suspensiones, elixires y soluciones, vehículos apropiados y aditivos incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, estabilizadores, agentes colorantes y similares; para preparaciones sólidas por vía oral, tales como polvos, cápsulas y comprimidos, vehículos apropiados y aditivos incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Las preparaciones sólidas para vía oral pueden estar revestidas con sustancias tales como azúcares o pueden estar revestidas de forma entérica para modular el sitio principal de absorción. Para administración parenteral, normalmente el vehículo consiste en agua estéril y otros ingredientes que se pueden añadir con el fin de incrementar la solubilidad o la conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectable o soluciones utilizando vehículos acuosos junto con aditivos apropiados.

Para preparar las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se mezclan a fondo uno o más compuestos de la presente invención como ingrediente activo con un vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos, pudiendo el vehículo adoptar una variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración, por ejemplo, oral o parenteral tal como intramuscular. En la preparación de las composiciones en forma de dosificación oral, se pueden emplear cualesquiera medios normales farmacéuticos. De este modo, para las preparaciones líquidas para vía oral, tales como por ejemplo, suspensiones, elixires y soluciones, vehículos apropiados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y similares; para las preparaciones sólidas por vía oral tales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, comprimido oblongo, cápsulas de gel y comprimidos, vehículos apropiados y aditivos incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma de dosificación unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso obviamente se emplean vehículos farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden estar revestidos con azúcar o revestidos de forma entérica por medio de técnicas convencionales. Para los comprimidos parenterales, normalmente el vehículo comprende agua estéril, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para fines tales como facilitar la solubilidad o para la conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares. Las composiciones farmacéuticas de la presente memoria contienen, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, cucharada de café y similar, una cantidad de ingrediente activo necesaria para administrar una dosificación eficaz como se ha descrito anteriormente. Las composiciones farmacéuticas del presente documento contienen, por unidad de dosificación, por ejemplo, comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharada de café y similar, de aproximadamente 50-100 mg y puede ser proporcionado en una dosificación de aproximadamente 0,1-5,0 mg/kg/día, preferentemente de aproximadamente 0,5-2,5 mg/kg/día. No obstante, las dosificaciones, pueden variar dependiendo de los requisitos de los pacientes, la gravedad de la enfermedad objeto de tratamiento y el compuesto empleado. Se puede emplear el uso de cualquier administración diaria o dosificación pos-periódica.

Preferentemente, estas composiciones se encuentran un forma de dosificación unitarias a partir de dichos comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, gránulos, supositorios; para administración oral, parenteral, intra-nasal, sublingual o rectal, o para administración por medio de inhalación o insuflado. De manera alternativa, la composición se puede presentar en una forma apropiada para administración una vez a la semana o una vez al mes; por ejemplo, se puede adaptar una sal insoluble del compuesto activo, tal como sal de decanoato, para proporcionar una preparación de liberación prolongada para inyección intra-muscular. Para la preparación de composiciones sólidas tales como comprimidos, se mezcla el principal ingrediente activo con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, ingredientes convencionales de formación de comprimidos tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de pre-formulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención o de una de sales aceptables farmacéuticamente. Cuando se hace referencia a las presentes composiciones de pre-formulación como homogéneas, se entiende que el ingrediente activo se encuentra disperso de manera uniforme a lo largo de toda la composición de manera que la composición se pueda sub-dividir de forma sencilla en formas de dosificación igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. A continuación, la presente composición de pre-formulación se sub-divide en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de 0,1 a aproximadamente 500 mg de ingrediente activo de la



presente invención. Los comprimidos o píldoras de la nueva composición pueden estar revestidos o de otro modo sometidos a formación de compuestos para proporcionar la forma de dosificación que permite la ventaja de la acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interna y de dosificación externa, estando éste último en forma de una cubierta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por medio de una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estómago y que permite que el componente interno pase intacto al interior del duodeno o presente retardo en la liberación. Se puede usar una variedad de materiales para dichas capas entéricas o revestimientos, materiales que incluyen un número de ácido poliméricos con materiales tales como shellac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales se pueden incorporar las nuevas composiciones de la presente invención para administración por vía oral o mediante inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes aromatizados de forma apropiada, suspensiones acuosas u oleosas y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, ácido de coco o aceite de cacahuete, así como también elixires y vehículos farmacéuticos similares. Agentes de dispersión y suspensión apropiados para suspensiones acuosas incluyen gomas naturales y sintéticas tales como tragacanto, arábica, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Los procedimientos de tratamiento que usan los compuestos de la presente invención también se pueden llevar a cabo usando una composición farmacéutica que comprende cualesquiera de los compuestos que se han definido anteriormente y un vehículo aceptable farmacéuticamente. La composición farmacéutica puede contener entre aproximadamente 0,1 mg y 500 mg, preferentemente aproximadamente de 50 a 100 mg del compuesto, y puede estar adoptar cualquier forma apropiada para el modo de administración escogido. Vehículos incluyen excipientes farmacéuticos inertes y necesarios, que incluyen, pero sin limitarse a, aglutinantes, agentes de suspensión, lubricantes, aromatizantes, edulcorantes, conservantes, colorantes y revestimientos. Las composiciones apropiadas para administración oral incluyen formas sólidas, tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (cada una incluye formulaciones de liberación inmediata, liberación controlada en el tiempo o liberación prolongada), gránulos y polvos, en formas líquidas, tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Formas útiles para administración parenteral incluyen soluciones estériles, emulsiones y suspensiones.

De manera ventajosa, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en un dosificación diaria única, o la dosificación diaria total se puede administrar en dosificaciones divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intra-nasal por medio del uso tópico de vehículos intra-nasales apropiados, o vía parches cutáneos trans-dérmicos bien conocidos por los expertos comunes en la técnica. Para la administración en forma de sistema de administración trans-dérmico, la forma de dosificación, por supuesto, es continua en lugar de intermitente a lo largo de todo el régimen de dosificación.

Por ejemplo, para una administración oral en forma de comprimido o de cápsula, el componente activo del fármaco se puede combinar con un vehículo oral, inerte, aceptable farmacéuticamente y no tóxico, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando resulta deseado o necesario, también se pueden incorporar a la mezcla aglutinantes apropiados; lubricantes, agentes desintegrantes y agente colorantes. Aglutinantes apropiados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como glucosa o betalactosa, edulcorantes de maíz, gomas sintéticas y naturales tales como goma arábica, tragacanto u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los desintegrantes incluyen, sin limitación, almidón, metil celulosa, agar, bentonita, goma xantán y similares.

El líquido forma agentes de dispersión y suspensión aromatizados de manera apropiada tales como gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, goma arábica, metilcelulosa y similares. Para administración parenteral, se desean suspensiones estériles y soluciones. De manera general, las preparaciones isotónicas que contienen conservantes apropiados se emplean cuando se desea la administración intra-venosa.

Para preparar la composición farmacéutica de la presente invención, se mezcla a fondo el compuesto de fórmula (I) como ingrediente activo con una vehículo farmacéutico de acuerdo con técnicas convencionales de formación de compuestos farmacéuticos, pudiendo adoptar el vehículo una variedad amplia de formas que dependen de la forma de preparación deseada para administración (por ejemplo, oral o parenteral). Los vehículos aceptables farmacéuticamente apropiados resultan bien conocidos en la técnica. Los descripciones de algunos de estos vehículos aceptables farmacéuticamente se pueden encontrar en *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, publicado por American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain.

Los procedimientos y las composiciones farmacéuticas de formulación han sido descritos en numerosas publicaciones tales como *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, segunda edición, revisada y ampliada, volúmenes 1-3, editado por Leiberman et al; *Pharmaceutical Dosage Forms; Parenteral Medications*, volúmenes 1-2, editado por Avis et al; y *Pharmaceutical Dosage Forms; Disperse Systems*, volúmenes 1-2, editado por Leiberman et al; publicado por Marcel Decker, Inc.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en cualquiera de las composiciones precedentes y de acuerdo con regímenes de dosificación establecidos en la técnica, siempre y cuando se requiera el tratamiento de trastornos como los que se han descrito anteriormente en el presente documento.

- La dosificación diaria de los productos puede variar en un amplio intervalo desde 0,01 a 1.000 mg por adulto humano por día. Para administración oral, preferentemente, las composiciones se proporcionan en forma de comprimidos que contienen, 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente objeto de tratamiento. Se suministra de forma ordinaria una cantidad eficaz del fármaco a un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg hasta aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal y día. Preferentemente, el intervalo es desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5,0 mg/kg de peso corporal y día, del modo más preferido, desde aproximadamente 1,0 a aproximadamente 3,0 mg/kg de peso corporal y día. Los compuestos se pueden administrar en un régimen de 1 a 4 veces al día.
- Se pueden determinar de forma sencilla las dosificación óptimas objeto de administración por parte de las personas expertas en la técnica, y varían de acuerdo con el compuesto particular usado, el modo de administración, la concentración de la preparación, el modo de administración y el avance de la condición de la enfermedad. Además, resulta necesario tener en cuenta factores asociados al paciente particular objeto de tratamiento, incluyendo edad, peso, dieta y duración de la administración, con el fin de ajustar las dosificaciones.
- El experto en la técnica reconocerá que, tanto los ensayos in vivo como los ensayos in vitro, que usan modelos animales y/o celulares apropiados y conocidos de forma general, son predictivos de la capacidad del compuesto de ensayo para tratar o evitar un trastorno dado.

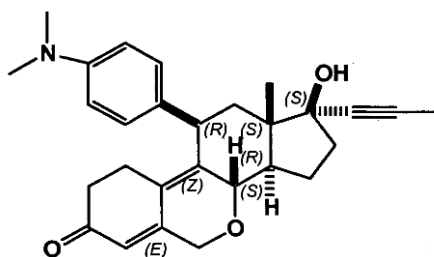
El experto en la técnica además reconocerá que los ensayos clínicos en humanos que incluyen la variación de dosificación primero en humanos y ensayos de eficacia, en pacientes sanos y/o en aquellos que padecen un trastorno concreto, pueden completarse de acuerdo con procedimientos bien conocidos en las técnicas clínica y médica.

Los siguientes ejemplos se explican para contribuir a la comprensión de la invención, y no se pretende y no debería interpretarse que limitan en modo alguno la invención, que se explica en las reivindicaciones siguientes.

En los ejemplos siguientes, algunos productos de síntesis se recogen en un listado desde el punto de vista de haber sido aislados en forma de residuo. El experto en la técnica entenderá que el término "residuo" no limita el estado físico en el que se producto se ha aislado y puede incluir, por ejemplo, un sólido, un aceite, una espuma, una goma, un jarabe y similar.

### Ejemplo 1

11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-17-prop-1-inil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona 15 (Compuesto # 1)



#### Etapa A: 4-aliloxi-7a-metil-hexahidro-inden-1,5-diona

Se añadió  $\text{Ag}_2\text{O}$  (2,55 g, 11 mmol) a una suspensión de 4-bromo-7a-metil-hexahidro-inden-1,5-diona 1 (preparada de acuerdo el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 2001, 66, 626), (2,44 g, 10 mmol), tamices moleculares de 4A (2,5 g) y gel de sílice (2,5 g) en alcohol alílico (20 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente en oscuridad durante 8 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de un mezcla de Celite® y gel de sílice. Se retiró el disolvente a presión reducida para dar lugar al compuesto del título en forma de aceite puro de color amarillo.

$\text{RMN}^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) (muestra purificada) 1,31 (s, 3H), 1,64 (m, 1H), 1,7-2,9 (m, 6H), 2,58 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,92 (dd, 1H), 4,16 (dd, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,28 (d, 1H), 5,86 (m, 1H).  
[M+H] 223,1.

#### Etapa B: 4-aliloxi-7a-metil-hexahidro-inden-1,5-diona

Se añadió carbonato de potasio (276 mg, 2 mmol) a la solución agitada de 4-aliloxi-7a-metil-hexahidro-inden-1,5-diona (2,26 g) puro en metanol (50 ml) a 0 °C. Se dejó la mezcla de reacción agitar a temperatura ambiente durante 20 h. Posteriormente, se añadió una solución saturada de cloruro de amonio (10 ml) a la mezcla de reacción y se retiró el disolvente a presión reducida. Se sometió a extracción el residuo resultante con acetato de etilo (200 ml); se secó la fase orgánica con salmuera y sulfato de sodio, y posteriormente se de-coloró con carbón vegetal. La

cromatografía instantánea usando acetato de etilo de 20 % dio lugar al compuesto del título en forma de aceite incoloro.

RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 1,18 (s, 3H), 1,63 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 2,0 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,55 (m, 4H), 3,95 (m, 2H), 4,41 (dd, 1H), 5,20 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 5,91 (m, 1H).

5 [M+Na] 223,1.

Etapa C: (7a-metil-1,5-dioxo-octahidro-inden-4-iloxi)-acetaldehído

Se añadió una solución comercial de 4 % en peso/peso de tetraóxido de osmio (10 ml, 0,82 mmol, 0,005 eq) a una mezcla agitada de 4-aliloxi-7a-metil-inden-1,5-diona (36,4 g, 164 mmol), 2,6-lutidina (57,2 ml, 246 mmol, 1,5 eq) y periodato de sodio (210,6 g, 492 mmol, 3 eq) en dioxano (900 ml) y agua (300 ml) a 0 °C. A continuación se dejó calentar lentamente la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, y se agitó durante 24 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0 °C, y posteriormente se filtró a través de un embudo con fritas. Se usó DCM (1 l) para lavar la torta filtrante de sal, y se usó el filtrado para extraer la solución acuosa separada (4 x 250 ml). Se secó la fase orgánica combinada con sulfato de magnesio. Se filtró la mezcla resultante, se condensó y el residuo resultante purificado por medio de cromatografía instantánea usando acetato de etilo 20-90 % en hexano dio lugar al compuesto del título en forma de espuma de color amarillo.

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,2 (s, 3H), 1,5-2,7 (m, 9H), 4,07 (d, J= 7 Hz, 1H), 4,23 (d, J= 12 Hz, 1H), 4,44 (d, J= 12 Hz, 1H), 9,75 (s, 1H).

15 [M+Na] 225,1.

Etapa D: 4-[2-hidroxi-5-(2-metil-[1,2]dioxolan-2-il)-pentiloxi]-7a-metil-hexahidro-inden-1,5-diona

Se añadió yoduro de potasio (31,1 g, 187,5 mmol, 3 eq) a una solución de 2-(3-cloropropil)-2-metil[1,3]dioxolano (18,8 ml, 125 mmol, 2 eq) en DMF (50 ml) y se agitó la mezcla de reacción a 60 °C en oscuridad durante 6 h. A continuación, se enfrió la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y se combinó con (7a-metil-1,5-dioxo-octahidro-inden-4-iloxi)-acetaldehído (14 g, 62,5 mmol) en DMF (150 ml). Se añadió ftalocianina de cobalto (357 mg, 0,625 mmol, 0,01 eq) a la mezcla agitada a 0 °C, seguido de cloruro cromoso (23,1 g, 187,5 mmol, 3 eq) por partes, dando lugar a la liberación de calor. Se dejó agitar la mezcla de reacción desde 0 °C lentamente hasta temperatura ambiente durante 24 h. Posteriormente, se dejó enfriar la mezcla de reacción hasta 0 °C y se añadió agua fría (200 ml). Se sometió a extracción la mezcla resultante con pentano (200 ml). Se sometió a extracción la fase acuosa con diclorometano (4 x 200 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de magnesio, se filtró, y se retiró el disolvente junto con tolueno (2 x 100 ml) a presión reducida, y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea con acetato de etilo 20-70 % en hexano para dar el compuesto del título en forma de aceite, como mezcla 1:1 de dos diastereoisómeros.

20 [M+Na] 377,2.

Etapa E: 7a-metil-4-[5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-oxo-pentiloxi]-hexahidro-inden-1,5-diona

Se añadió periodinano de Dess-Martin (10,28 g, 24,24 mmol) a una solución de 4-[2-hidroxi-5-(2-metil[1,3]dioxolan-2-il)-pentiloxi]-7a-metil-hexahidro-inden-1,5-diona (7,8 g, 22,03 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente. A continuación se dejó agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 14 h. Se inactivó la reacción con una solución saturada de bicarbonato de potasio (20 ml). Se extrajo la solución acuosa con diclorometano (2 x 100 ml) y se secó la fase orgánica combinada con sulfato de magnesio. Se filtró la solución resultante, se concentró y posteriormente se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea usando acetato de etilo de 30 % en hexano para dar el compuesto del título en forma de aceite.

35 RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,20 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 15H), 3,92 (m, 4H), 4,04 (d, 1H), 4,16 (d, 1H), 4,48 (d, 1H).

40 [M+Na] 375,1.

Etapa F: 3a-metil-6-[2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-etil]-1,2,4,5,9a,9b-hexahidro-3aH-9-oxa-ciclopenta[a]naftalen-3,7-diona

Se añadió una solución de 25 % (peso/peso) de metóxido de sodio en metanol (2,71 ml, 12,8 mmol, 1 eq) a la solución agitada de 7a-metil-4-[5-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-2-oxo-pentiloxi]-hexahidro-inden-1,5-diona (4,5 g, 12,8 mmol, 1 eq) en tolueno (200 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h, posteriormente se inactivó la reacción con una solución de 10:1 (volumen/volumen) de cloruro de amonio/bisulfato de potasio (100 ml). Se sometió a extracción la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se secó la fase orgánica combinada con sulfato de magnesio. A continuación, se filtró y se concentró la solución resultante para dar lugar al compuesto del título en forma de aceite, que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

50 RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,04 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,55-2,65 (m, 14H), 2,96 (dd, 1H), 3,94 (m, 4H), 4,04 (d, 1H), 4,25 (m, 2H).

55 [M+Na] 357,1.

Etapa G: 3a-metil-6-(3-oxo-butil)-1,2,4,5,9a-9b-hexahidro-3aH-9-oxa-ciclopenta[*a*]naftalen-3,7-diona

Se añadió ácido clorhídrico 3N (0,85 ml) a una solución agitada de 3a-metil-6-[2-metil[1,3]-dioxolan-2-il]-etil]-1,2,4,5,9a-9b-hexahidro-3aH-9-oxa-ciclopenta[*a*]naftalen-3,7-diona en acetona (50 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se inactivó la reacción con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml) y posteriormente se retiró la acetona a presión reducida. Se diluyó el residuo con salmuera (50 ml), se sometió a extracción con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se secó la fase orgánica combinada con sulfato de magnesio. Se filtró la solución resultante y se evaporó el disolvente para dar lugar a un aceite, que se usó en las etapas posteriores sin purificación adicional.

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,04 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,55-2,65 (m, 17H), 3,05 (dd, 1H), 4,06 (d, 1H), 4,27 (m, 2H).  
[M+Na] 313,1.

Etapa H: 13-metil-1,8,11,12,13,14,15,16-octahidro-2H,6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3,17-diona

Se añadió una solución de 25 % (peso/peso) de metóxido de sodio en metanol (2,71 ml, 12,8 mmol, 1 eq) a una solución agitada de 3a-metil-6-(3-oxobutil)-1,2,4,5,9a,9b-hexahidro-3aH-9-oxa-ciclopenta[*a*]naftalen-3,7-diona pura en tolueno (200 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla resultante a 0 °C durante 0,5 h. Posteriormente, se inactivó la reacción con una solución de 10:1 (volumen/volumen) de cloruro de amonio/bisulfato de potasio (100 ml). Se sometió a extracción la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 100 ml) y se secó la fase orgánica combinada con sulfato de magnesio. Se filtró la solución resultante, se evaporó y se purificó el residuo por medio de cromatografía instantánea usando acetato de etilo 30-50 % en hexano para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 1,02 (s, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,7-3,0 (m, 10H), 4,23 (d, 1H), 4,31 (d, 1H), 4,40 (d, 1H), 5,66 (s, 1H)  
[M+Na] 273,1.

Etapa I: 3a-metil-6-[2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-etil]-1,2,4,5,9a,9b-hexahidro-3aH-9-oxa-ciclopentanaftalen-3,7-diona

Se sometió a reflujo una solución de 13-metil-1,8,11,12,13,14,15,16-octahidro-2H,6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3,17-diona (1,55 g, 5,7 mmol), etilenglicol (0,32 ml, 5,7 mmol) e hidrocloreuro de piridinio (0,66 g, 5,7 mmol) en benceno (28,5 ml) con un aparato de Dean-Stark durante 3 h. Se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (100 ml), se lavó con una solución saturada de bisulfato de sodio, y se secó con sulfato de magnesio. La cromatografía instantánea usando acetato de etilo de 15 % en hexano dio como resultado el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,92 (s, 3H), 1,7-2,7 (m, 11H), 4,0 (m, 6H), 4,20 (d, 1H), 5,61 (a s, 1H).  
[M+Na] 317,3.

Etapa J: 3a-metil-5,6-epoxi-6-[2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-etil]-1,2,4,5,9a,9b-hexahidro-3aH-9-oxa-ciclopenta[*a*]naftalen-3,7-diona

Se añadió gota a gota una solución de ácido meta-parabenzoico de 70 % (939 mg, 3,8 mmol) en diclorometano (20 ml) a una suspensión de 3a-metil-6-[2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-etil]-1,2,4,5,9a,9b-hexahidro-3aH-9-oxa-ciclopenta[*a*]naftalen-3,7-diona (800 mg, 2,53 mmol) y bicarbonato de sodio (213 mg, 3,8 mmol) en diclorometano (51 ml) a -30 °C. Se agitó la mezcla resultante a -30 °C durante 16 h. Posteriormente, se inactivó la reacción con una solución saturada de tiosulfato de sodio. Se trató la mezcla resultante con una solución saturada de carbonato de sodio y posteriormente se sometió a extracción con diclorometano (2 x 50 ml). Se secó la fase orgánica combinada con sulfato de magnesio. Se filtró la solución resultante y se concentró para dar el compuesto del título en forma de espuma de color blanco.

RMN<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,92 (s, 3H), 1,4-2,7 (m, 13H), 3,63 (d, 1H), 3,72 (d, 1H), 3,95 (m, 5H), 6,11 (a s, 1H);  
[M+Na] 333,1

Ejemplo K: 11-(4-dimetilamino-fenil)-6-hidroxi-3a-metil-6-[2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-etil]-1,2,4,5,9a,9b-hexahidro-3aH-9-oxa-ciclopenta[*a*]naftalen-3,7-diona

Se añadió una solución de 0,5 M de bromuro de N,N-dimetilaminofenil magnesio (22,9 ml, 11,45 mmol) en THF de forma rápida sobre una solución de cianuro de cobre (515 mg, 5,72 mmol) y cloruro de titanio (481 mg, 11,45 mmol) en THF (10 ml) a 0 °C, seguido de la adición inmediata de una solución de 3a-metil-5,6-epoxi-6-[2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-etil]-1,2,4,5,9a,9b-hexahidro-3aH-9-oxa-ciclopenta[*a*]naftalen-3,7-diona (380 mg, 1,15 mmol) en THF (6 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 0,5 h, posteriormente se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se inactivó la reacción con una solución saturada de cloruro de amonio y se sometió a extracción con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de magnesio. Se filtró la solución resultante, se concentró y posteriormente se purificó el residuo resultante por medio de cromatografía instantánea usando acetato de etilo 50 % en hexano para obtener el compuesto del título en forma de espuma de color amarillo.

RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,55 (s, 3H), 1,3-2,5 (m, 13H), 2,92 (s, 6H), 3,60 (d, 1H), 3,99 (m, 5H), 4,21 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,08 (d, 1H)  
[M+H] 454,2

5 Etapa L. 11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-17-prop-1-inil-6-hidroxi-3a-metil-6-[2-(2-metil-[1,3]dioxolan-1-il)-etil]-1,2,4,5,9a,9b-hexahidro-3aH-9-oxa-ciclopenta[*a*]naftalen-3,7-diona

Se añadió un solución de 0,5 M de bromuro de 1-propinil magnesio en THF (4,73 ml, 2,37 mmol) a una solución de 11-(4-dimetilamino-fenil)-6-hidroxi-3a-metil-6-[2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-etil]-1,2,4,5,9a,9b-hexahidro-3aH-9-oxa-ciclopenta[*a*]naftalen-3,7-diona (134 mg, 0,296 mmol) en THF (3 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, se inactivó la reacción con una solución saturada de cloruro de amonio. Se sometió a extracción la mezcla resultante con acetato de etilo (3 x 50 ml) y se secó la fase orgánica combinada con sulfato de magnesio. Se filtró la solución resultante, se concentró y se purificó el residuo resultante por medio de cromatografía instantánea para dar el compuesto del título en forma de sólido puro, que se usó en las etapas posteriores sin purificación adicional.

10  
15 RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,55 (s, 3H), 1,3-2,5 (m, 13H), 2,92 (s, 6H), 3,60 (d, 1H), 3,99 (m, 5H), 4,21 (d, 1H), 4,32 (d, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,08 (d, 1H)  
[M+H] 494,2

Etapa M: 11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-17-prop-1-inil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona

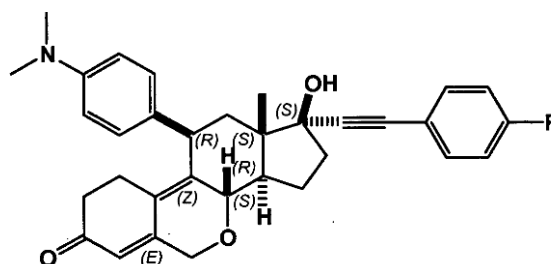
20 Se añadió ácido clorhídrico 3N (0,1 ml) a una solución de 11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-17-prop-1-inil-6-hidroxi-3a-metil-6-[2-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-etil]-1,2,4,5,9a,9b-hexahidro-3aH-9-oxa-ciclopenta[*a*]naftalen-3,7-diona pura (150 mg) en acetona (10 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h. Se inactivó la reacción con una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se retiró la acetona a presión reducida, y se sometió a extracción la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se filtró la solución resultante, se concentró y posteriormente se purificó el residuo resultante por medio de cromatografía instantánea para dar el compuesto del título en forma de sólido de color blanco.

25  
30 RMN<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 0,58 (s, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,882 (s, 3H), 1,9-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,32 (d, 1H), 4,50 (m, 3H), 5,70 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 7,05 (d, 1H)  
[M+H] 432,2

Los compuestos del Ejemplo 2-44, que siguen a continuación, se prepararon de forma similar de acuerdo con los procedimientos que se describen en el Esquema 1 y en el Ejemplo 1 anterior.

### Ejemplo 2

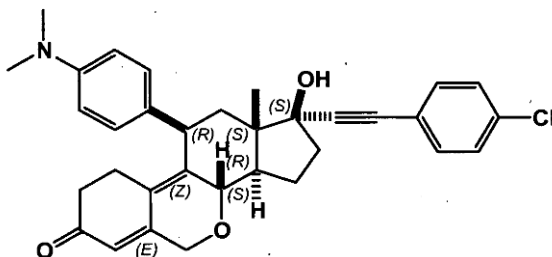
11-(4-dimetilamino-fenil)-17-(4-fluoro-feniletinil)-17-hidroxi-13-metil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 8)



35 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,03 (m, 4H), 7,42 (m, 2H);  
[M+H] 511,9

**Ejemplo 3**

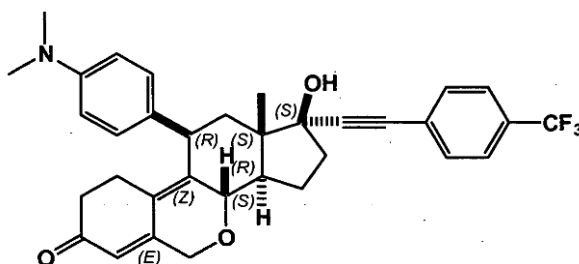
11-(4-cloro-feniletinil)-11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 12)



5 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,03 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,33 (m, 4H);  
[M+H] 527,8

**Ejemplo 4**

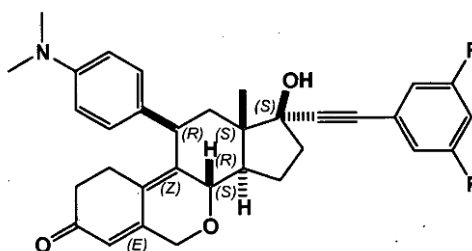
11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-17-(4-trifluorometil-feniletinil)-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 9)



10 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,03 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,57 (m, 4H);  
[M+H] 561,9

**Ejemplo 5**

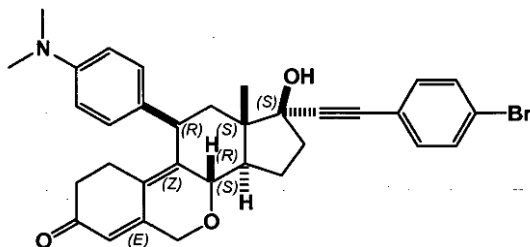
15 17-(3,5-difluoro-feniletinil)-11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 18)



20 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 6,85 (m, 3H), 7,04 (d, J= 6 Hz, 2H);  
[M+H] 530,2

**Ejemplo 6**

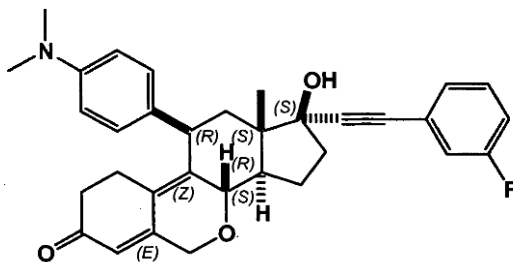
17-(4-bromo-feniletinil)-11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[a]fenantren-3-ona (Compuesto # 11)



5 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,30 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,46 (d, J= 6 Hz, 2H); [M+H] 573,7

**Ejemplo 7**

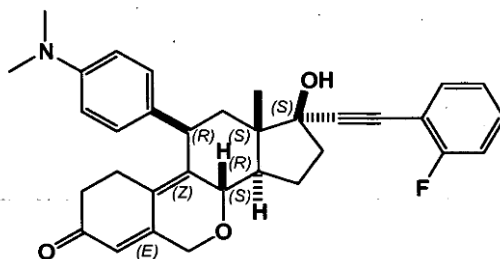
11-(4-dimetilamino-fenil)-17-(3-fluoro-feniletinil)-17-hidroxi-13-metil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[a]fenantren-3-ona (Compuesto # 17)



10 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,2 (m, 4H); [M+H] 512,3

**Ejemplo 8**

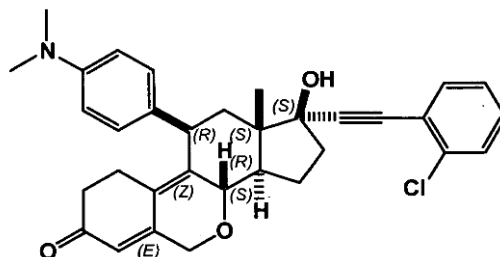
15 11-(4-dimetilamino-fenil)-17-(2-fluoro-feniletinil)-17-hidroxi-13-metil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[a]fenantren-3-ona (Compuesto # 16)



20 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,25 (m, 4H); [M+H] 512,3

**Ejemplo 9**

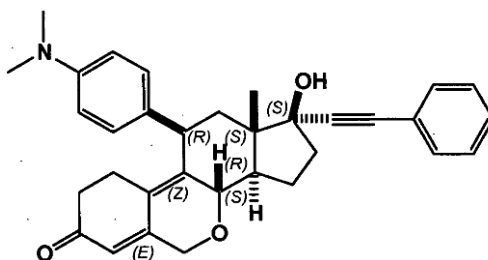
17-(2-cloro-feniletinil)-11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 19)



5 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,35 (m, 4H);  
[M+H]<sup>+</sup> 528,2

**Ejemplo 10**

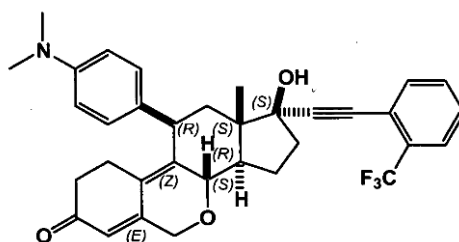
11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-17-feniletinil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 3)



10 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,38 (m, 4H);  
[M+H]<sup>+</sup> 494,0

**Ejemplo 11**

15 11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-17-(2-trifluorometil-feniletinil)-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 22)

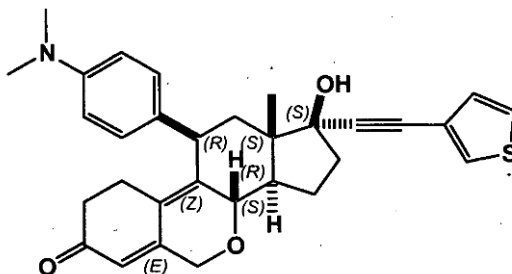


20 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,55 (m, 4H);  
[M+H]<sup>+</sup> 562,2.



**Ejemplo 12**

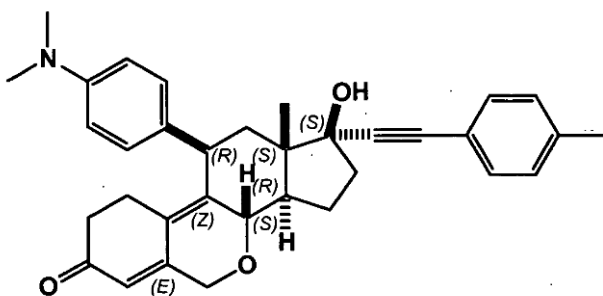
11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-17-tiofen-3-iletinil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 29)



5 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,66 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,21 (d, J= 1Hz, 1H); 7,27 (d, J= 1 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H); [M+H] 500,1.

**Ejemplo 13**

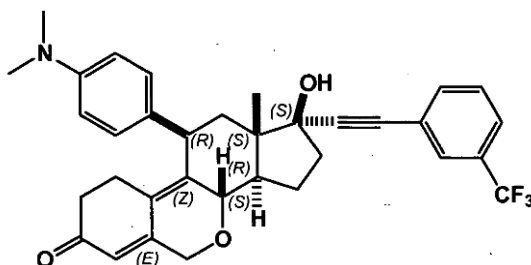
11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-17-p-toliletinil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 7)



10 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,12 (d, J= 6Hz, 2H); 7,34 (d, J= 6 Hz, 2H); [M+H] 508,2.

**Ejemplo 14**

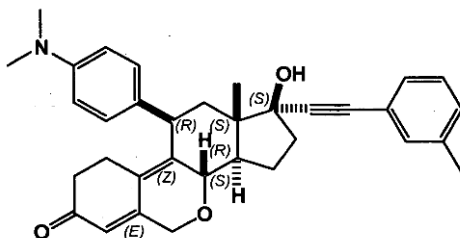
15 11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-17-(3-trifluorometil-feniletinil)-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 23)



20 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,55 (m, 4H); [M+H] 562,2.

**Ejemplo 15**

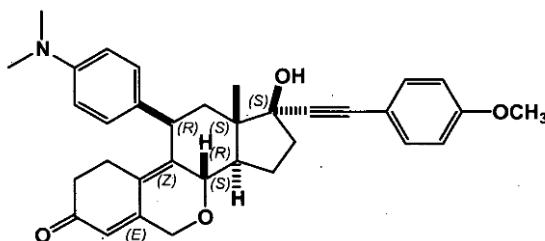
11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-17-m-toliletinil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[a]fenantren-3-ona (Compuesto # 25)



5 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,31 (s, 3H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,2 (m, 4H); [M+H]<sup>+</sup> 508,2.

**Ejemplo 16**

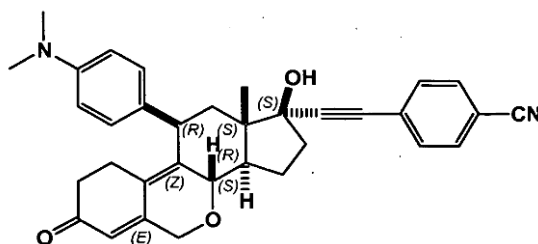
11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-17-(4-metoxi-feniletinil)-13-metil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[a]fenantren-3-ona (Compuesto # 15)



10 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 6,83 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,39 (d, J= 6 Hz, 2H); [M+H]<sup>+</sup> 524,2.

**Ejemplo 17**

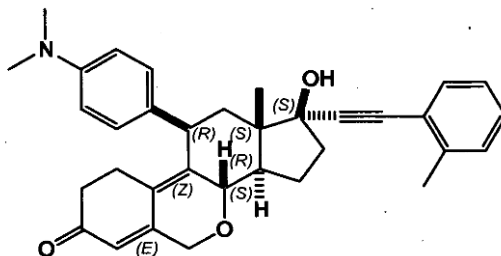
15 4-[11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-3-oxo-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[a]fenantren-17-iletinil]-benzonitrilo (Compuesto # 14)



20 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 3,71 (s, 3H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,58 (m, 4H); [M+H]<sup>+</sup> 524,2.

**Ejemplo 18**

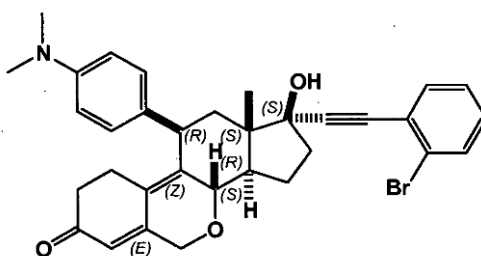
11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-17-o-toliletinil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 24)



5 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,64 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,42 (s, 3H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,70 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,05 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,25 (m, 4H); [M+H]<sup>+</sup> 508,2

**Ejemplo 19**

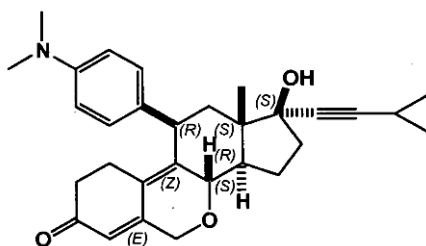
17-(2-bromo-feniletinil)-11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 21)



10 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,35 (m, 4H); [M+H]<sup>+</sup> 572,1.

**Ejemplo 20**

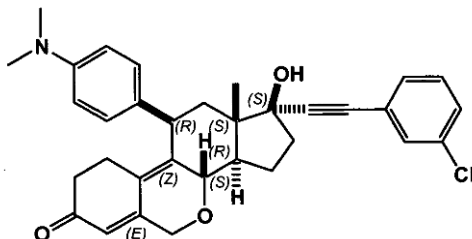
15 17ciclopropiletinil-11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 2)



20 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,64 (s, 3H), 0,6-0,8 (m, 4H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,70 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,05 (d, J= 6 Hz, 2H); [M+H]<sup>+</sup> 458,0.

**Ejemplo 21**

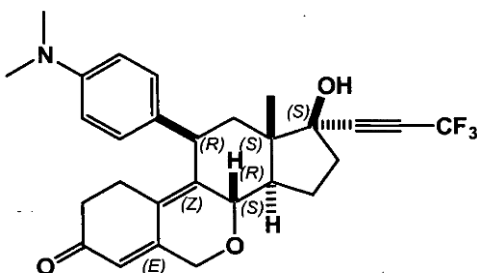
17-(3-cloro-feniletinil)-11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 20)



5 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,35 (m, 4H);  
[M+H]<sup>+</sup> 528,2.

**Ejemplo 22**

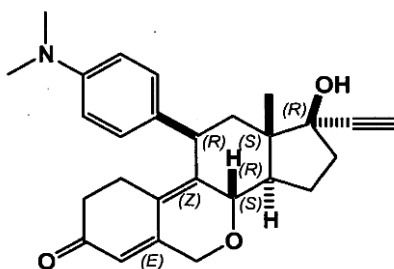
11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-17-trifluoroprop-1-inil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 13)



10 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 6 Hz, 2H);  
[M+H]<sup>+</sup> 486,1.

**Ejemplo 23**

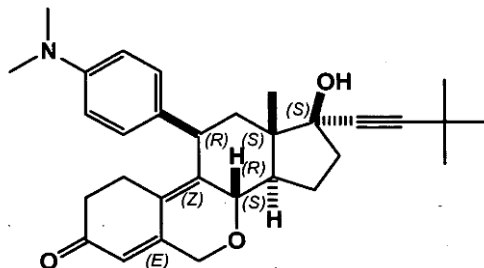
15 11-(4-dimetilamino-fenil)-17-etinil-17-hidroxi-13-metil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 4)



20 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 6 Hz, 2H);  
[M+H]<sup>+</sup> 417,9.

**Ejemplo 24**

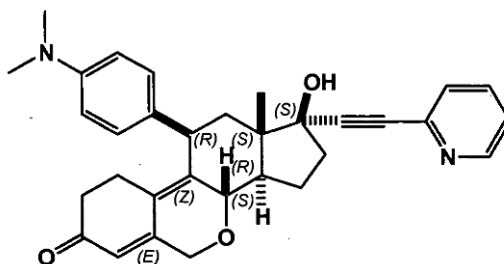
11-(4-dimetilamino-fenil)-17-(3,3-dimetil-but-1-inil)-17-hidroxi-13-metil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 5)



5 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,53 (s, 9H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 6 Hz, 2H); [M+H] 473,9.

**Ejemplo 25**

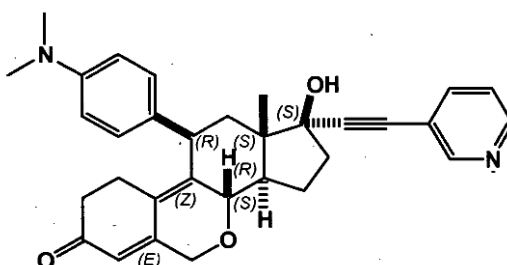
11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-17-piridin-2-iletinil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 26)



10 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,66 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,45 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,60 (m, 1H); [M+H] 495,1.

**Ejemplo 26**

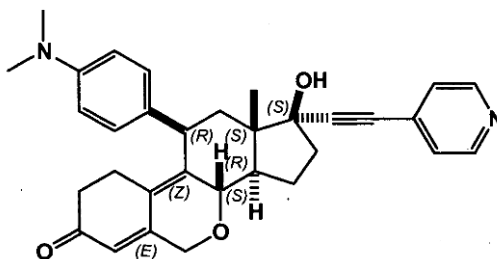
15 11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-17-piridin-3-iletinil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 27)



20 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,70 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 8,53 (m, 1H), 8,69 (m, 1H); [M+H] 495,1.

**Ejemplo 27**

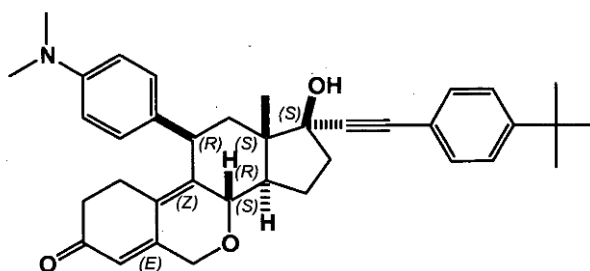
11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-17-piridin-4-iletinil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 28)



5 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,65 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,68 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,30 (d, J= 1 Hz, 2H), 8,59 (d, J= 1Hz, 2H); [M+H]<sup>+</sup> 495,1.

**Ejemplo 28**

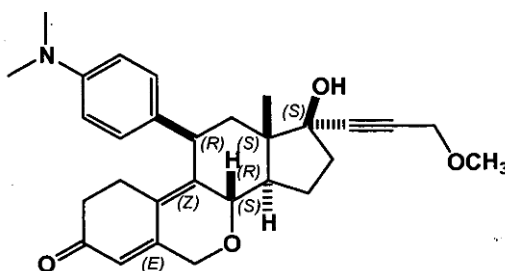
11-(4-terc-butil-feniletinil)-11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-13-metil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 10)



10 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,30 (s, 9H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,66 (d, J= Hz, 2H), 7,04 (d, J= Hz, 2H), 7,38 (m, 4H); [M+H]<sup>+</sup> 549,9.

**Ejemplo 29**

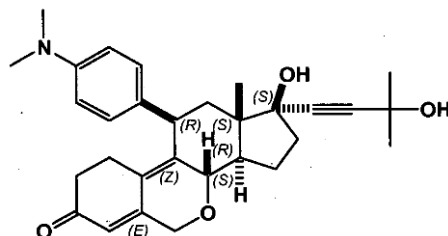
15 11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-17-(3-metoxi-prop-1-inil)-13-metil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 30)



20 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,60 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 3,40 (2, 3H), 4,16 (s, 2H), 4,34 (d, J= 8 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,67 (d, J= 6 Hz, 2H), 7,02 (d, J= 6 Hz, 2H); [M+H]<sup>+</sup> 462,1.

**Ejemplo 30**

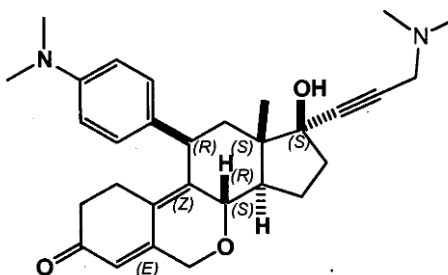
11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-17-(3-hidroxi-3-metil-but-1-inil)-13-metil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 6)



5 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,66 (d, J= Hz, 2H), 7,04 (d, J= Hz, 2H); [M+H] 476,2.

**Ejemplo 31**

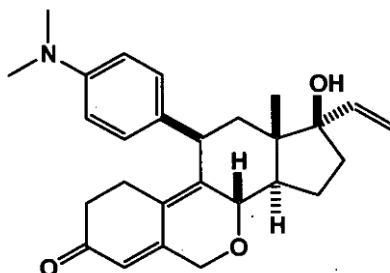
11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-17-(dimetilamino-metil)-13-metil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopentara[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 31)



10 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,66 (d, J= Hz, 2H), 7,04 (d, J= Hz, 2H), 7,58 (m, 4H); [M+H] 561,9.

**Ejemplo 32**

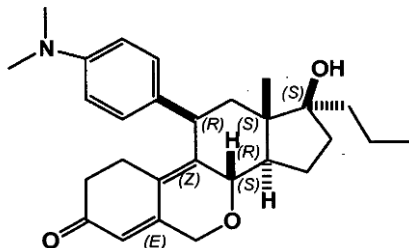
15 11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-17-(vinil)-13-metil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (Compuesto # 33)



RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 11,2 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,20 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 6,05 (m, 1H), 6,67 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, J= 8,8 Hz, 2H); [M+H] 420,3.

**Ejemplo 33**

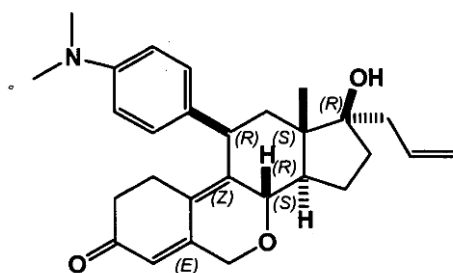
11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-17-(propil)-13-metil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopentaf[al]fenantren-3-ona (Compuesto # 33)



5 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,26 (t, 3H), 1,5-2,8 (m, 15H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 11,2 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,67 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, J= 8,8 Hz, 2H); [M+H]<sup>+</sup> 436,3.

**Ejemplo 34**

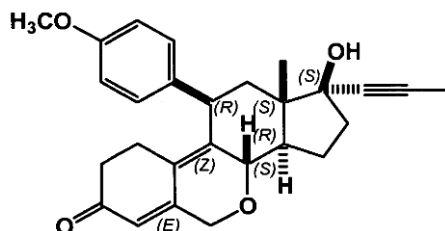
11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-17-(alil)-13-metil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopentaf[al]fenantren-3-ona (Compuesto # 34)



10 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 2,92 (s, 6H), 4,37 (d, J= 11,2 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,20 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,99 (m, 1H), 6,67 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,02 (d, J= 8,8 Hz, 2H); [M+H]<sup>+</sup> 434,2.

**Ejemplo 35**

15 11-(4-dimetilamino-fenil)-17-hidroxi-17-(prop-1-inil)-13-metil-1,2,8,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-7-oxa-ciclopentaf[al]fenantren-3-ona (Compuesto # 32)



20 RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) 0,63 (s, 3H), 1,5-2,8 (m, 11H), 1,88 (s, 3H), 3,80 (2, 3H), 4,37 (d, J= 11,2 Hz, 1H), 4,5 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 6,82 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,10 (d, J= 8,8 Hz, 2H); [M+H]<sup>+</sup> 419,1.

**Ejemplo 36**

Ensayo con células de cáncer de mama humanas T47D

25 Se cultivaron células de cáncer de mama humanas T47D en un medio de RPMI sin rojo de fenol (Invitrogen) que contenía 10 % (volumen/volumen) de suero bovino fetal inactivado con calor (FBS; Hyclone), 1 % (volumen/volumen) de penicilina-estreptomicina (Invitrogen), 1 % (peso/volumen) de glutamina (Invitrogen) y 10



mg/ml de insulina (Sigma). Las condiciones de incubación fueron de 37 °C en un entorno de dióxido de carbono de 5 % humidificado (volumen/volumen).

5 Se colocaron las células en placas de cultivo tisular de 96 pocillos a 10.000 células por pocillo en el medio de ensayo RPMI sin rojo de fenol (Invitrogen) que contenía 5 % (volumen/volumen) de FBS tratado con carbón vegetal (Hyclone) y penicilina-estreptomina de 1 % (volumen/volumen) (Invitrogen)). Dos días más tarde, se decantó el medio y se añadieron el compuesto de ensayo o el control a una concentración final de 0,1 % (volumen/volumen) de sulfóxido de dimetilo en medio de ensayo nuevo. Veinte y cuatro horas más tarde, se llevó a cabo un ensayo de fosfatasa alcalina usando un estuche SEAP (BD BiosciencesClontech, Palo Alto, CA). Brevemente, se decantó el medio y se fijaron las células durante 30 minutos a temperatura ambiente con 5 % (volumen/volumen) de formalina (Sigma). Se lavaron las células una vez con solución salina tamponada de Hank a temperatura ambiente (Invitrogen). Posteriormente, se añadieron volúmenes iguales (0,05 ml) de una solución tampón x 1, tampón de ensayo y mezcla de sustrato/mejorador 1:20. Tras 1 h de incubación a temperatura ambiente en la oscuridad, se transfirió el lisato a una placa de 96 pocillos de color blanco (Dyner) y se leyó la luminiscencia usando un LuminoSkanAscent (ThermoElectron, Woburn, MA).

### 15 **Ejemplo 37**

#### Ensayo con células pulmonares humanas A549

Se cultivaron células de carcinoma de pulmón humanas A549 en una mezcla de nutrientes F-12K que contenía 10 % (volumen/volumen) de suero bovino fetal (FBS; Invitrogen), glutamina 2 mM y 0,15 % de dicarbonato de sodio (Invitrogen).

20 Se dividieron las células A59 de 1 a 3 en un matraz de cultivo tisular de 175 cm. Se incubaron las células a 37 °C en un incubador de CO<sub>2</sub> hasta que las células fueron 95 % confluentes (típicamente 24-30 horas).

Se prepararon las siguientes soluciones en tubos estériles: (a) Solución A: 1,5 µg/ml de ADN en 8,5 ml de medio de suero reducido OPTI-MEM (GIBCOcat# 31985) y (b) Solución B: 6 µg/ml de Reactivo de DMRIE-C en 8,5 µl de OPTI-MEM I. Se combinaron las dos soluciones y se mezclaron a fondo, posteriormente se incubaron a temperatura ambiente durante 40 minutos.

30 Se lavaron las células A549 preparadas anteriormente con 100 µl de OPTI-MEM I. Se retiró el medio y las células se cubrieron con 17 ml de la solución de complejo lípido-ADN. Posteriormente, se incubaron las células durante 16 h a 37 °C en un incubador de CO<sub>2</sub>. Se retiró el medio que contenía ADN y se añadieron 30 ml de medio de cultivo (5 % de carbón vegetal tratado con FBS). Transcurridas 5-6 h, se sembraron las células en una placa de 96 pocillos y se incubaron durante la noche a 37 °C en un incubador de CO<sub>2</sub>.

35 A continuación, se añadieron 5 µl a cada pocillo de compuestos de ensayo y se incubaron las células a 37 °C durante 10 min. Posteriormente, se añadieron 5 µl de dexametasona (CAS [50-02-2]), a cada pocillo, para la prueba, y se incubaron las células a 37 °C en un incubador de CO<sub>2</sub> durante 24 h. A continuación, se añadieron 100 µl de tampón de ensayo de Luc a cada pocillo y se incubaron las células durante 30 min a temperatura ambiente. Posteriormente, se transfirieron 150 µl de muestra desde cada pocillo al interior de una placa de MicrolitelDYNEX y se leyeron en un contador-Top.

Compuestos representativos de la presente invención fueron sometidos a ensayo de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ejemplos 36-37 anteriores, recogiendo los resultados en la Tabla 4 siguiente.

**Tabla 4: Resultados Biológicos**

Nº. ID	T47D IC <sub>50</sub> (nM)	A549 IC <sub>50</sub> (nM)
1	5,15	86,49
2	9,55	33,38
3	1,38	304,01
4	19	204,29
5	185	166,92
6	> 1000	558,84
7	1,6	22,1
8	0,269	37,61
9	0,7475	111

## ES 2 389 113 T3

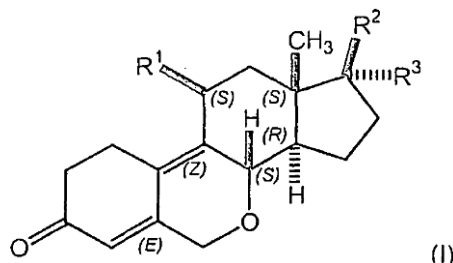
10	19,5	65,79
11	0,9433	31,31
12	0,6125	43,52
13	18,65	55,52
14	3,672	41,3
15	3,2	80,31
16	1,425	65,1
17	1,02	56,64
18	0,905	34,41
19	1,08	64,75
20	12,5	48,89
21	8,6	62,73
22	3,15	51
23	2,65	45,39
24	5,8	113,23
25	2,85	36,26
26	34	175,32
27	21	341,58
28	39	246,5
29	1,55	56
30	600	315,01
31	> 1000	> 3000

### **Ejemplo 37**

Como realización específica de una composición oral, se formularon 100 mg del Compuesto #8 preparado como en el Ejemplo 2 con lactosa dividida finamente de forma suficiente con el fin de proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para llenar un cápsula de gel de tamaño O.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



en la que

5 R<sup>1</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, arilo, heteroarilo, aralquilo y alquil-C<sub>1-4</sub>heteroarilo; en el que arilo o heteroarilo, bien solo o como parte de un grupo sustituyente, se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que están seleccionados de forma independiente entre hidroxilo, carboxi, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> halogenado, ciano, nitro, amino, (alquilamino C<sub>1-4</sub>) y di(alquil C<sub>1-4</sub>) amino;

10 R<sup>2</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en OR<sup>A</sup>, NR<sup>A</sup>R<sup>B</sup>, SR<sup>A</sup> y -SO<sub>2</sub>-R<sup>A</sup>; en la que R<sup>A</sup> y R<sup>B</sup> están seleccionados de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>;

R<sup>3</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, arilo, heteroarilo y -CC-R<sup>4</sup>;

15 R<sup>4</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>-OH, alquilo C<sub>1-4</sub>NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado, alquilo C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo y heteroarilo; en las que arilo o heteroarilo se encuentra sustituido de manera opcional con uno o más sustituyentes seleccionados de forma independiente entre hidroxilo, carboxi, halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> halogenado, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> halogenado, ciano, nitro, amino, (alquilamino C<sub>1-4</sub>) y di(alquil C<sub>1-4</sub>) amino; y en la que R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> están seleccionados cada uno de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>;

20 o una de sus sales o ésteres aceptables farmacéuticamente en el que el término "heteroarilo" indica cualquier estructura de anillo aromático monocíclico de cinco o seis miembros que contiene al menos un heteroátomo que está seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, que contiene de manera opcional de uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados de manera independiente entre el grupo que consiste en O, N y S; o una estructura de anillo aromático bicíclico de nueve a diez miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en O, N y S, que contiene de manera opcional de uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados de forma independiente entre el grupo que consiste en O, N y S.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que

30 R<sup>1</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, arilo y heteroarilo; en el que arilo se encuentra opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes que están seleccionados de forma independiente entre halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> fluorado, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> fluorado, ciano, nitro, amino, (alquilamino C<sub>1-4</sub>) y di(alquil C<sub>1-4</sub>) amino;

R<sup>2</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en OR<sup>A</sup>, SR<sup>A</sup> y -SO<sub>2</sub>-R<sup>A</sup>; en las que R<sup>A</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>;

35 R<sup>3</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub>, fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros y -CC-R<sup>4</sup>;

R<sup>4</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-6</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>-OH, alquilo C<sub>1-4</sub>NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>, alquilo C<sub>1-4</sub> fluorado, alquilo C<sub>1-4</sub>-O-alquilo C<sub>1-4</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, arilo y heteroarilo; en el que arilo o heteroarilo se encuentra sustituido de manera opcional con uno a tres sustituyentes seleccionados de forma independiente entre halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub> fluorado, alcoxi C<sub>1-4</sub>, alcoxi C<sub>1-4</sub> fluorado, ciano, nitro, amino, (alquilamino C<sub>1-4</sub>) y di(alquil C<sub>1-4</sub>) amino; y en la que R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> están seleccionados cada uno de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C<sub>1-4</sub>;

40 o una de sus sales o ésteres aceptables farmacéuticamente.

3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que

45 R<sup>1</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el fenilo se encuentra sustituido de manera opcional con un sustituyente que está seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi C<sub>1-3</sub>, amino, alquilamino C<sub>1-4</sub>) y di(alquil C<sub>1-4</sub>) amino;

R<sup>2</sup> es OH;

R<sup>3</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alqueno C<sub>2-4</sub>, alquino C<sub>2-4</sub> y -CC-R<sup>4</sup>;

50 R<sup>4</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>-OH, alquilo C<sub>1-3</sub> fluorado, alquilo C<sub>1-3</sub>-O-alquilo C<sub>1-3</sub>, alquilo C<sub>1-4</sub>NR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros; en el que el fenilo se encuentra sustituido de manera opcional con uno a dos sustituyentes que están seleccionados de forma

independiente entre halógeno, alquilo C<sub>1-4</sub>, alquilo C<sub>1-2</sub>, alquilo C<sub>1-2</sub>fluorado y ciano; en el que R<sup>C</sup> y R<sup>D</sup> están seleccionados cada uno de forma independiente entre hidrógeno o alquilo C<sub>1-2</sub>;

o una de sus sales o ésteres aceptables farmacéuticamente.

- 5 4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que  
 R<sup>1</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en 4-dimetilamino-fenilo y 4-metoxi-fenilo;  
 R<sup>2</sup> es OH;  
 R<sup>3</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>, -CCH, -CC-CH<sub>3</sub> y -CCR<sup>4</sup>;  
 R<sup>4</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en t-butilo, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH, trifluorometilo, metoxi-metilo,  
 10 dimetilaminometilo-, ciclopropilo; fenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-t-butilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2-bromofenilo, 4-bromofenilo, 4-cianofenilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo y 3-tienilo;  
 o una de sus sales o ésteres aceptables farmacéuticamente.
- 15 5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que  
 R<sup>1</sup> es 4-dimetilamino-fenilo;  
 R<sup>2</sup> es (S)-OH;  
 R<sup>3</sup> es -CCR<sup>4</sup>;  
 R<sup>4</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en fenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 4-metoxifenilo, 2-fluorofenilo,  
 20 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,5-fluorofenilo, 2-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo y 3-tienilo;  
 o una de sus sales o ésteres aceptables farmacéuticamente.
- 25 6. El compuesto de la reivindicación 4, en el que  
 R<sup>1</sup> es 4-dimetilamino-fenilo;  
 R<sup>2</sup> es (S)-OH;  
 R<sup>3</sup> es -CCR<sup>4</sup>;  
 R<sup>4</sup> está seleccionado entre el grupo que consiste en trifluorometilo, ciclopropilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-  
 30 fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 3,5-difluorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 4-bromofenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-cianofenilo y 3-tienilo;  
 o una de sus sales o ésteres aceptables farmacéuticamente.
7. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo aceptable farmacéuticamente y el compuesto de la reivindicación 1.
8. Una composición farmacéutica fabricada mezclando el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo aceptable farmacéuticamente.
- 35 9. Un procedimiento para fabricar una composición farmacéutica que comprende mezclar el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo aceptable farmacéuticamente.
10. El compuesto que se define en la reivindicación 1 para tratar un trastorno mediado por el receptor de glucocorticoide o progesterona.
- 40 11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para su uso en un procedimiento de anticoncepción que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad eficaz terapéuticamente del compuesto de la reivindicación 1.
- 45 12. El compuesto de la reivindicación 10, en el que el trastorno mediado por el receptor de progesterona está seleccionado entre el grupo que consiste en amenorrea secundaria; hemorragia disfuncional; leiomiomata uterina; endometriosis; síndrome del ovario poli-quístico; carcinoma de endometrio, carcinoma de ovario, carcinoma de mama, carcinoma de colon, carcinoma de próstata, adenocarcinomas de ovario, adenocarcinomas de mama, adenocarcinomas de colon, adenocarcinomas de próstata y efectos secundarios de la hemorragia del ciclo menstrual.
- 50 13. El compuesto de la reivindicación 10, en el que el trastorno mediado por el receptor de glucocorticoide está seleccionado entre el grupo que consiste en diabetes mellitus de Tipo II, tolerancia alterada a la glucosa por vía oral, niveles elevados de glucosa en sangre y Síndrome X.
14. La composición definida en la reivindicación 7, para el tratamiento de un trastorno mediado por el receptor de glucocorticoide o progesterona.
- 55 15. El uso del compuesto de la reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para tratar: (a) amenorrea secundaria; (b) hemorragia disfuncional; (c) leiomiomata uterina; (d) endometriosis; (e) síndrome del ovario poli-quístico; (f) carcinoma del endometrio, (g) carcinoma de ovario, (h) carcinoma de mama, (i) carcinoma de colon, (j)

carcinoma de próstata, (k) adenocarcinomas de ovario, (l) adenocarcinomas de mama, (m) adenocarcinomas de colon, (n) adenocarcinomas de próstata, (o) efectos secundarios de la hemorragia menstrual cíclica, (p) diabetes mellitus de tipo II, (q) tolerancia alterada a la glucosa por vía oral, (r) niveles elevados de glucosa en sangre, (s) Síndrome X o (t) para anticoncepción, en un sujeto que lo necesita.