

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 942**

51 Int. Cl.:

C07J 1/00 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61P 5/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08775031 .1**

96 Fecha de presentación: **11.07.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2176282**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.04.2010**

54

Título: **16,alfa-fluoro-estratienos 8-beta- sustituidos en calidad de estrógenos selectivamente activos**

30

Prioridad:
12.07.2007 EP 07075600

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.01.2013

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.01.2013

73

Titular/es:
**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(100.0%)
Alfred-Nobel-Str. 10
40789 Monheim, DE**

72

Inventor/es:
**PETERS, OLAF;
BRAEUER, NICO;
THIEME, INA;
PRELLE, KATJA;
MUHN, HANS-PETER y
FRITZEMEIER, KARL-HEINRICH**

74

Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 393 942 T3

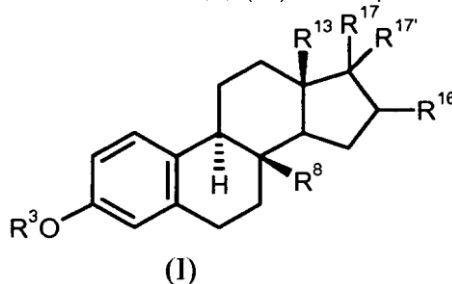
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

16,alfa-fluoro-estratrienos 8-beta-sustituidos en calidad de estrógenos selectivamente activos

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere a nuevos derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 8β-sustituidos de fórmula general



10 en la que los radicales R^3 , R^8 , R^{13} , R^{16} así como R^{17} y $R^{17'}$, independientemente uno de otro, tienen el siguiente significado:

R^3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo R^{18} , en que

R^{18} significa un radical alquilo C_1-C_6 de cadena lineal o de cadena ramificada, saturado o insaturado, un grupo trifluorometilo,

15 un radical arilo, heteroarilo o aralquilo, opcionalmente sustituido con al menos un radical independientemente elegido de un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio, metoxi, etoxi, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino,

20 mono (alquil C_1-C_8)- o di(alquil C_1-C_8)-amino, en donde los dos grupos alquilo son idénticos o diferentes, di(aralquil)amino, en donde los dos grupos aralquilo son idénticos o diferentes, carboxilo, carboxialcoxi, acilo C_1-C_{20} o aciloxi C_1-C_{20} en calidad de sustituyentes;

un radical acilo $-C(=O)R^{19}$, en que R^{19} es una cadena lineal o una cadena ramificada de un radical alquilo C_1-C_{10} que está saturado o insaturado hasta en tres sitios y está parcial o completamente halogenado, o

R^{18} significa un grupo $R^{20}SO_2$, en que

25 R^{20} es un grupo $R^{21}R^{22}N$, en que R^{21} y R^{22} , independientemente uno de otro, significan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_5 , un grupo $-C(=O)R^{23}$, en que R^{23} significa un radical alquilo C_1-C_{10} no sustituido o sustituido, de cadena lineal o de cadena ramificada, que está saturado o insaturado hasta en tres sitios y está parcial o completamente halogenado, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, un radical cicloalquil C_4-C_{15} -alquilo, con 3 a 7

30 átomos de carbono en la parte cicloalquilo y con una parte alquilo de hasta 8 átomos de carbono, o un radical arilo, heteroarilo o aralquilo, opcionalmente sustituido con al menos un radical independientemente elegido de un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio, metoxi, etoxi, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, mono (alquil C_1-C_8)- o di(alquil C_1-C_8)-amino, en donde los dos grupos alquilo son idénticos o diferentes, di(aralquil)amino, en donde los dos

35 grupos aralquilo son idénticos o diferentes, carboxilo, carboxialcoxi, acilo C_1-C_{20} o aciloxi C_1-C_{20} en calidad de sustituyentes; o

junto con el átomo de N, un radical polimetilenimino con 4 a 6 átomos de carbono o un radical morfolino,

40 R^8 es un radical alquenoilo o alquinilo con 2 a 6 átomos de carbono, de cadena lineal o cadena ramificada, que opcionalmente puede estar parcial o completamente fluorado,

R^{13} es un grupo metilo o un grupo etilo,

R^{16} es un átomo de flúor en la posición α ,

R^{17} y $R^{17'}$, en cada caso independientemente uno de otro, son un átomo de hidrógeno y un grupo hidroxilo; o

45 un átomo de hidrógeno y un grupo $R^{18}O-$, $R^{20}SO_2-$ u $OC(O)R^{23}$, con R^{18} , R^{20} y R^{23} en cada caso en el significado que está indicado bajo R^3 .

La invención se refiere, además, al uso del nuevo estra-1,3,5(10)-trieno 8β-sustituido en calidad de ingredientes farmacéuticos activos que tienen in vitro una mayor afinidad por preparados del receptor de estrógenos procedentes de próstatas de rata que por preparados de receptor de estrógenos procedentes de úteros de rata, e in vivo una

acción preferencial en los ovarios en comparación con el útero, a su producción, a su uso terapéutico y a formas de dispensación farmacéuticas que contienen los nuevos compuestos.

5 Los derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 8β -sustituídos de la presente invención son nuevos estratrienos esteroides, selectivos del subtipo de receptor de estrógenos con una potencia y estabilidad metabólica mejoradas.

Antecedentes de la invención

10 La eficacia de estrógenos en el tratamiento de síntomas inducidos por deficiencia hormonal tales como sofocos, atrofia de órganos diana de estrógenos e incontinencia, así como el uso con éxito de terapias con estrógenos para la prevención de pérdida de masa ósea en mujeres peri- y post-menopáusicas, está bien documentada y es generalmente aceptada (Grady et al. 1992, Ann Intern Med 117: 1016-1037). Está también bien documentada que la terapia de reemplazo de estrógenos en mujeres post-menopáusicas o en mujeres con disfunción en los ovarios, la cual es provocada de alguna otra manera, reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares en comparación con mujeres que no están tratadas con estrógenos (Grady et al., loc. cit.).

15 En la terapia de reemplazo de estrógenos u hormonas (= HRT – siglas en inglés) convencional, estrógenos naturales tales como estradiol y estrógenos conjugados que consisten en orina equina, se utilizan por sí mismos o en combinación con un gestágeno. En lugar de los estrógenos naturales, también se pueden utilizar derivados que se obtienen mediante esterificación tales como, p. ej., valerato de 17β -estradiol.

20 Debido a la acción estimulante de los estrógenos que se utilizan en el endometrio, lo cual resulta en un incremento del riesgo de carcinoma endometrial (Harlap, S. 1992, Am J Obstet Gynecol 166: 1986-1992), preparados de combinación de estrógenos/gestágenos se utilizan preferiblemente en la terapia de reemplazo hormonal. El componente gestagénico en la combinación de estrógenos/gestágenos evita la hipertrofia del endometrio, pero la aparición de la hemorragia menstrual intracíclica deseable también está ligada a la combinación con contenido en gestágenos.

25 Estrógenos selectivos representan una alternativa más reciente a los preparados de combinación de estrógenos/gestágenos. Hasta ahora, estrógenos selectivos se han definido como aquellos compuestos que tienen un efecto similar a estrógenos en el cerebro, huesos y sistema vascular debido a su acción parcial antiuterotrópica (es decir, antiestrogénica), pero no tienen un efecto proliferante sobre el endometrio.

30 Una clase de sustancias que cumple parcialmente el perfil deseado de un estrógeno selectivo son los denominados "Moduladores Selectivos del Receptor de Estrógenos" (SERM – siglas en inglés) (R. F. Kauffman, H. U. Bryant 1995, DNAP 8 (9): 531-539). En este caso, existen agonistas parciales del receptor de estrógenos del subtipo "ER α ". Sin embargo, este tipo de sustancia es ineficaz con respecto a la terapia de síntomas post-menopáusicos agudos tales como, p. ej., sofocos. Como un ejemplo de un SERM se puede mencionar el raloxifeno que fue recientemente introducido para la indicación de la osteoporosis.

35 Para el tratamiento de trastornos de la fertilidad de mujeres, frecuentemente provocados por disfunción de los ovarios que es causada por cirugía, medicación, etc., también se abren nuevas terapias posibles mediante el uso de nuevos estrógenos selectivos. El tratamiento de la fertilidad in vitro es un proceso que ha sido establecido durante más de 20 años. Se conocen numerosos métodos para tratar la infertilidad inducida por los ovarios con gonadotropinas exógenas. Mediante la administración de gonadotropinas tales como FSH (FSH = hormona estimulante del folículo) se ha de producir una estimulación de los ovarios que haga posible una maduración folicular sana.

40 El folículo es la unidad funcional del ovario y tiene dos fines: aloja los oocitos y proporciona para estos últimos la posibilidad de crecimiento y maduración. La foliculogénesis comprende el desarrollo de un folículo del ovario desde una fase primordial a un folículo antral continuamente creciente, que representa la última fase antes de la ovulación. Únicamente un folículo antral óptimamente desarrollado puede liberar un oocito maduro mediante ovulación.

45 Pacientes con infertilidad inducida por los ovarios (PCOS = síndrome de ovarios poliquísticos) padecen una maduración folicular trastornada, que está asociada tanto con trastornos hormonales como ovulatorios y con oocitos madurados inadecuadamente. En este caso, el número de folículos primarios y secundarios es aproximadamente el doble que en el ovario normal (Hughesden et al., Obstet. Gynecol. Survey 37, 1982, págs. 59-77).

Existen indicios de que las fases de desarrollo tempranas de la foliculogénesis (que se refiere al desarrollo de folículos primordiales para formar folículos antrales) son independientes de la gonadotropina. No se explica claramente la magnitud de la influencia de factores paracrinicos y autocrinos conocidos sobre la foliculogénesis temprana (Elvin et al., *Mol. Cell Endocrinol.* **13**, 1999, págs. 1035-1048; McNatty et al., *J. Reprod. Fertil. Supl.* **54**, 1999, págs. 3-16).

Gonadotropinas tales como FSH están principalmente implicadas en las últimas fases de desarrollo de la foliculogénesis en la maduración folicular, es decir, en el desarrollo del folículo antral temprano para formar un folículo maduro que puede someterse a ovulación.

La infertilidad in vivo e in vitro se trata preferiblemente con gonadotropinas (FSH y antiestrógenos) (White et al., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **81**, 1996, págs. 3821-3824). En el tratamiento de la fertilización in vitro, oocitos se separan de los folículos antrales preovulatorios para que sean capaces de madurar in vitro para formar un oocito que pueda ser fertilizado. Después de la fertilización y del desarrollo embrionario temprano, se implantan de uno a tres embriones en el útero de la mujer.

En muchos aspectos, el tratamiento con gonadotropinas exogénicas es acompañado de numerosos riesgos y efectos secundarios. El riesgo mayor consiste en una supra-estimulación de los ovarios que, en casos graves, puede representar un peligro serio para la vida (OHSS = síndrome de la hiperestimulación de los ovarios). Otros efectos secundarios son los elevados costes del tratamiento de fertilidad in-vitro que han de pagarse por parte de las parejas. Efectos secundarios negativos tales como aumento de peso, hinchazones, náuseas, vómitos y un riesgo a largo plazo, todavía desconocido, de desarrollar cáncer, son atribuidos al tratamiento con gonadotropinas.

Un método para evitar los inconvenientes y riesgos arriba mencionados consiste en asegurar la maduración y estimulación in vivo del desarrollo folicular en el caso de infertilidad inducida por los ovarios con un ingrediente activo adecuado antes de que comience el tratamiento con gonadotropinas exogénicas.

Receptor de estrógenos beta (ER β)

Hace varios años se descubrió el receptor de estrógenos β (ER β) como un segundo subtipo del receptor de estrógenos (Kuiper et al. (1996), *Proc. Natl. Acad. Sci.* **93**: 5925-5930; Mosselman, Dijkema (1996) *Febs Letters* **392**: 49-53; Tremblay et al. (1997), *Molecular Endocrinology* **11**: 353-365). El modelo de expresión de ER β difiere del de ER α (Kuiper et al. (1996), *Endocrinology* **138**: 863-870). Así, ER β predomina frente a ER α en la próstata de ratas, mientras que ER α predomina sobre ER β en el útero de ratas. Las concentraciones más elevadas de ER β y ARNm se encontraron en los ovarios (Couse et al. *Endocrinology* **138**, 1997, págs. 4612-4613).

Otros sistemas de órganos con una expresión de ER β comparativamente más elevada comprenden los huesos (Onoe, Y. et al., 1997, *Endocrinology* **138**: 4509-4512), el sistema vascular (Register, T. C., Adams, M. R. 1998, *J. Steroid Molec Biol* **64**: 187-191), el tracto urogenital (Kuiper, G. J. M. et al. 1997, *Endocrinology* **138**: 863-870), el tracto gastrointestinal (Campbell-Thopson 1997, *BBRC* **240**: 478-483), así como los testículos (Mosselmann, S. et al. 1996 *FEBS Lett.* **392**, 49-53) incluidos los espermátidas (Shugrue et al. 1998, *Steroids* **63**: 498-504). La distribución en los tejidos sugiere que la regulación por parte de estrógenos de funciones de órganos a través de ER β es altamente relevante. El hecho de que ER β sea funcional a este respecto, se deduce también de estudios en ratones inactivados con ER α (ERKO) o ER β (β ERKO): la ovariectomía produce una pérdida de masa ósea en ratones ERKO, que puede ser eliminada mediante sustitución con estrógenos (Kimbro et al. 1998, *Abstract OR7-4*, *Endocrine Society Meeting*, Nueva Orleans). El estradiol en los vasos sanguíneos de ratones ERKO hembras inhibe también los medios vasculares y la proliferación de células de la musculatura lisa (Iafrafi, M. D. et al. 1997, *Nature Medicine* **3**: 545-548). Estas acciones protectoras de estradiol se llevan a cabo en el ratón ERKO presumiblemente a través de ER β .

El hecho de que ER α y ER β tengan una acción funcionalmente diferente se confirmó después de la producción con éxito de ratones ERKO y β ERKO. Por consiguiente, ER α juega un papel importante en el útero de los adultos, en el tejido glandular mamario, en la regulación negativa de la actividad de gonadotropinas, mientras que ER β está principalmente ligado a los procesos de la fisiología de los ovarios, especialmente el de la foliculogénesis y ovulación (Couse et al., *Endocrine Reviews* **20**, 1999, págs. 358-417).

Observaciones de ratones β ERKO proporcionan una indicación sobre una función de ER β en la próstata y vejiga: en el caso de ratones machos de más edad, se producen síntomas de hiperplasia de la próstata y de la vejiga (Krege, J. H. et al. 1998, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **95**: 15677-15682). Además, ratones ERKO hembras (Lubahn D. B.

et al. 1993, Proc Natl Acad Sci 90: 11162-11166) y ratones ERKO machos (Hess, R. A. et al. 1997, Nature 390: 509-512) así como ratones β ERKO hembras (Krege, J. H. 1998, Proc Natl Acad Sci 95: 15677-15682) tienen trastornos en la fertilidad. Por consiguiente, se confirma la función importante de los estrógenos con respecto a mantener las funciones de los testículos y ovarios, así como la fertilidad.

5 Es posible conseguir una acción estrogénica selectiva sobre órganos objetivos específicos mediante ligandos específicos para el subtipo basados en la diferente distribución en el tejido o en los órganos de los dos subtipos de ERs. Sustancias con una preferencia por $ER\beta$ en comparación con $ER\alpha$ en el ensayo de unión al receptor in-vitro fueron descritas por Kuiper et al. (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870). Previamente no se mostró una acción selectiva de ligandos específicos para el subtipo del receptor de estrógenos sobre parámetros sensibles a estrógenos in vivo.

10 La solicitud de patente WO 01/77139 A1 describe estratrienos 8β -sustituídos, en donde R^8 significa un radical alquilo o alqueno de cadena lineal o de cadena ramificada, opcionalmente parcial o completamente halogenado, con hasta 5 átomos de carbono, un radical etinilo o prop-1-ino, así como ingredientes farmacéuticos activos que tienen una mayor afinidad in vitro por preparados del receptor de estrógenos de próstatas de rata que por preparados de receptor de estrógenos de úteros de rata, su producción, su uso terapéutico y formas de dispensación farmacéuticas que contienen dichos compuestos. El compuesto 3-metoxi-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (Ejemplo 6) se describe también en el documento WO 01/77139.

20 Compuestos con una potente actividad de estrógenos y una elevada afinidad por preparados de receptores de estrógenos de próstatas de ratas frente a preparados de receptores de estrógenos de úteros de ratas para la producción de medicamentos se necesitan altamente en el presente campo técnico.

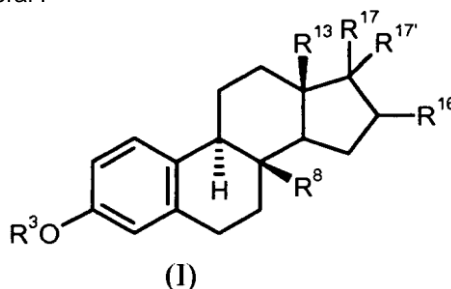
25 Objeto de la invención

El objeto de esta invención es, por lo tanto, preparar compuestos que tengan in vitro una elevada disociación con respecto a la unión a preparados de receptores de estrógenos procedentes de próstatas de ratas y úteros de ratas. Los compuestos han de mostrar in vitro una mayor afinidad por preparados de receptores de estrógenos de próstatas de ratas que por preparados de receptores de estrógenos procedentes de úteros de ratas.

30 Los compuestos de acuerdo con la presente invención tienen una actividad y eficacia de estrógenos muy potentes, a saber una elevada afinidad de unión a receptores de estrógenos de la próstata de rata y una mejor disociación respecto a la unión a receptores de estrógenos de la próstata de rata frente al útero de rata con respecto a los compuestos conocidos. Los compuestos de acuerdo con la invención han de producir una fertilidad potenciada en los ovarios, al tiempo que afectan muy poco al útero en los casos de infertilidad asociada a los ovarios.

35 El perfil ventajoso de los compuestos de acuerdo con la invención se consiguió mediante la combinación específica de los sustituyentes R^8 , R^{13} , R^{16} , R^{17} y $R^{17'}$.

40 De acuerdo con la invención, el objeto anterior se consigue mediante la provisión de derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 8β -sustituídos de fórmula general I



45 en la que los radicales R^3 , R^8 , R^{13} , R^{16} así como R^{17} y $R^{17'}$, independientemente uno de otro, tienen el siguiente significado:

R^3 significa un átomo de hidrógeno o un grupo R^{18} , en que

R^{18} significa un radical alquilo C_1 - C_6 de cadena lineal o de cadena ramificada, saturado o insaturado, un grupo trifluorometilo,

50 un radical arilo, heteroarilo o aralquilo, opcionalmente sustituido con al menos un radical independientemente elegido de un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio,

metoxi, etoxi, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, mono (alquilo C₁-C₈)- o di(alquilo C₁-C₈)-amino, en donde los dos grupos alquilo son idénticos o diferentes, di(aralquilo)amino, en donde los dos grupos aralquilo son idénticos o diferentes, carboxilo, carboxialcoxi, acilo C₁-C₂₀ o aciloxi C₁-C₂₀ en calidad de sustituyentes;

5 un radical acilo -C(=O)R¹⁹, en que R¹⁹ es una cadena lineal o una cadena ramificada de un radical alquilo C₁-C₁₀ que está saturado o insaturado hasta en tres sitios y está parcial o completamente halogenado, o

R¹⁸ significa un grupo R²⁰SO₂, en que

10 R²⁰ es un grupo R²¹R²²N, en que R²¹ y R²², independientemente uno de otro, significan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₅, un grupo -C(=O)R²³, en que R²³ significa un radical alquilo C₁-C₁₀ no sustituido o sustituido, de cadena lineal o de cadena ramificada, que está saturado o insaturado hasta en tres sitios y está parcial o completamente halogenado, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, un radical cicloalquilo C₄-C₁₅-alquilo, con 3 a 7 átomos de carbono en la parte cicloalquilo y con una parte alquilo de hasta 8 átomos de carbono, o un radical arilo, heteroarilo o aralquilo, opcionalmente sustituido con al menos un radical independientemente elegido de un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio, metoxi, etoxi, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, mono (alquilo C₁-C₈)- o di(alquilo C₁-C₈)-amino, en donde los dos grupos alquilo son idénticos o diferentes, di(aralquilo)amino, en donde los dos grupos aralquilo son idénticos o diferentes, carboxilo, carboxialcoxi, acilo C₁-C₂₀ o aciloxi C₁-C₂₀ en calidad de sustituyentes; o

15 junto con el átomo de N, un radical polimetilenimino con 4 a 6 átomos de carbono o un radical morfolino,

R⁸ es un radical alquenoilo o alquinoilo con 2 a 6 átomos de carbono, de cadena lineal o cadena ramificada, que opcionalmente puede estar parcial o completamente fluorado,

25 R¹³ es un grupo metilo o un grupo etilo,

R¹⁶ es un átomo de flúor en la posición α,

R¹⁷ y R^{17'}, en cada caso independientemente uno de otro, son un átomo de hidrógeno

y un grupo hidroxilo; o

30 un átomo de hidrógeno y un grupo R¹⁸O-, R²⁰SO₂- u OC(O)R²³, con R¹⁸, R²⁰ y R²³ en cada caso en el significado que está indicado bajo R³.

Una realización particular de la presente invención son los compuestos de fórmula general I, en que R³ es un átomo de hidrógeno.

35 De acuerdo con una realización adicional de la invención, compuestos de fórmula general I comprenden R⁸ que es un grupo vinilo, etinilo o prop-1-inilo.

Otras posibles formas de realización de la presente invención se definen por las reivindicaciones subordinadas.

40 Se prefieren, además, compuestos de fórmula general I, en que R¹⁷ y R^{17'} son un átomo de hidrógeno y un átomo de un grupo hidroxilo.

Compuestos de fórmula general I, en que R¹⁶ se encuentra en la posición α o compuestos de la fórmula general I en que R¹⁶ se encuentra en la posición β son igualmente formas de realización preferidas de la invención.

45 Además, realizaciones particulares de la presente invención son los compuestos de fórmula general I en que R⁸ es un grupo vinilo, etinilo o prop-1-inilo, R¹⁶ es un átomo de flúor, R¹⁷ y R^{17'} son, independientemente uno de otro, un átomo de hidrógeno y un átomo de un grupo hidroxilo.

50 Compuestos de fórmula general I, en que R¹⁷ y/o R^{17'} son un átomo de hidrógeno y un grupo R¹⁸-O- o R¹⁹SO₂-O-, con R¹⁸ y R¹⁹ en cada caso con el significado que se indica bajo R³, son una forma de realización particular adicional de la presente invención.

55 Otra variante de la invención recoge, en particular, compuestos en los que R¹⁷ representa un grupo R¹⁸-O- o R²⁰SO₂-O-, con R¹⁸ y R²⁰ en cada caso con el significado que se indica bajo R³.

Compuestos de acuerdo con la presente invención son:

8β-vinil-16α-fluoro-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17α-diol

8β-vinil-16α-fluoro-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol.

En calidad de halo o halógeno se pretende de acuerdo con la presente invención un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

- 5 De acuerdo con la definición anterior, R¹⁸ es, por ejemplo, un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo.

10 Grupos alcoxi OR¹⁸ en los compuestos de la fórmula general I pueden contener, en cada caso, un radical alquilo que de acuerdo con la definición dada anteriormente, en donde grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y t-butiloxi son radicales alcoxi preferidos.

Representativos de los radicales alquilo C₁-C₅ R²¹ y R²² son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo y neopentilo.

- 15 Como representantes de radicales alquilo C₁-C₁₀ de cadena lineal o de cadena ramificada R²³, por ejemplo, se pueden mencionar metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo y decilo; se prefieren metilo, etilo, propilo e isopropilo.

20 Como un grupo cicloalquilo C₃-C₇ se puede mencionar un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo.

25 Un radical cicloalquil C₄-C₁₅-alquilo tiene 3 a 7 átomos de carbono en la porción cicloalquilo; representantes típicos son los grupos cicloalquilo que se mencionan directamente arriba. La porción alquilo tiene hasta 8 átomos de carbono.

Como ejemplos de un radical cicloalquil C₄-C₁₅-alquilo se pueden mencionar los grupos ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentilpropilo, etc.

30 En términos de esta invención, un radical arilo es un radical fenilo, 1- ó 2-naftilo; se prefiere el radical fenilo.

Ejemplos de un radical heteroarilo de acuerdo con la presente invención son el radical 2-, 3- ó 4-piridinilo, el radical 2- ó 3-furilo, el radical 2- ó 3-tienilo, el radical 2- ó 3-pirrolilo, el radical 2-, 4- ó 5-imidazolilo, el radical pirazinilo, el radical 2-, 4- ó 5-pirimidinilo o el radical 3- ó 4-piridazinilo.

- 35 En calidad de sustituyentes que pueden estar presentes en un radical arilo o heteroarilo se pueden mencionar grupos metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio, metoxi, etoxi, nitro, ciano, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxilo, amino, mono(alquil C₁-C₈)- o di(alquil C₁-C₈)-amino, en donde los dos grupos alquilo son idénticos o diferentes, di(aralquil)amino, en donde los dos grupos aralquilo son idénticos o diferentes, carboxilo, carboxialcoxi, acilo C₁-C₂₀ o aciloxi C₁-C₂₀.

40 Un radical aralquilo es un radical que contiene en el anillo hasta 14, preferiblemente de 6 a 10 átomos de C, y en la cadena alquilo 1 a 8, preferiblemente 1 a 4 átomos de C. Así, en calidad de radicales aralquilo, por ejemplo son adecuados bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo y piridilpropilo.

- 45 Los grupos y radicales alquilo pueden estar parcial o completamente sustituidos con 1-5 átomos de halógeno, grupos hidroxilo o grupos alcoxi C₁-C₄.

Un radical alqueno C₂-C₆ es preferiblemente un radical vinilo o alilo.

- 50 Un radical alquino C₂-C₆ se define preferiblemente como un radical etinilo o un radical prop-1-inilo. Radicales acilo C₁-C₁₀ significan, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, valeroilo, isovaleroilo, pivaloilo, hexanoilo, octilo, nonilo o decanoilo.

Adecuados como ácidos carboxílicos de este tipo para la esterificación que resultan en ésteres que caen dentro del alcance de las reivindicación 1, son por ejemplo:

- 55 - Ácidos monocarboxílicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valérico, ácido isovalérico, ácido pivalico, ácido acrílico, ácido propiónico, ácido metacrílico, ácido crotonico, ácido isocrotonico.

Se prefiere la esterificación con ácido acético, ácido valérico o ácido pivalico.

En calidad de profármacos, los ésteres de los estratrienos 8β -sustituídos de acuerdo con la invención y que caen dentro del alcance de la reivindicación 1 tienen ventajas en comparación con los ingredientes activos no esterificados con respecto a su método de administración, su tipo de acción, resistencia y duración de acción.

5 Especialmente, los sulfamatos de estratrienos 8β -sustituídos de acuerdo con la invención tienen ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas. Efectos relacionados ya se describieron en otros esteroide-sulfamatos (J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 55, 395-403 (1995); Exp. Opin. Invest. Drugs 7, 575-589 (1998)).

10 En esta solicitud de patente se describen esteroides basados en un esqueleto de estra-1,3,5(10)-trieno 8β -sustituído para el tratamiento de trastornos y estados mediados por el receptor β de estrógenos en calidad de estrógenos selectivos que tienen una disociación in-vitro con respecto a su unión a preparados de receptores de estrógenos procedentes de próstatas de ratas y úteros de ratas y que tienen preferiblemente in vivo una disociación con respecto a la acción en los ovarios en comparación con la acción en el útero.

15 Los compuestos específicos para $ER\beta$ de acuerdo con la presente invención han de mediar in vivo una acción de pro-fertilidad en el ovario. Al mismo tiempo, los compuestos han de exhibir una disociación con respecto a la acción en el ovario en comparación con la acción en el útero.

20 Se encontró que los estra-1,3,5(10)-trienos 8β -sustituídos de acuerdo con la fórmula general I son adecuados como estrógenos selectivos para el tratamiento de diversos estados y trastornos que se caracterizan por un contenido de receptor β de estrógenos mayor que receptor α de estrógenos en el correspondiente tejido diana u órgano diana. Dichos compuestos tienen una potencia y estabilidad metabólicas mejoradas.

25 La invención se refiere también a preparados farmacéuticos que contienen al menos un compuesto de fórmula general I (o sales por adición fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos o inorgánicos de los mismos) y al uso de los compuestos de fórmula general I para la producción de agentes farmacéuticos, especialmente para las indicaciones que se mencionan más abajo.

30 Los nuevos estrógenos selectivos que se describen aquí se pueden utilizar como componentes individuales en preparados farmacéuticos o en combinación, especialmente con gestágenos. Parte de la presente invención es la combinación de estrógenos selectivos con anti-estrógenos $ER\alpha$ -selectivos que son selectivamente activos en la periferia, es decir, que no atraviesan las barreras sangre-cerebro, así como con moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM).

35 Los compuestos $ER\beta$ -selectivos de acuerdo con la invención se pueden utilizar, en particular, para la producción de agentes farmacéuticos para tratar trastornos de la fertilidad, para la prevención y terapia de hiperplasia de la próstata, para la prevención y el tratamiento de cambios de humor inducidos por una deficiencia hormonal en mujeres y hombres, y para uso en la terapia de reemplazo hormonal (HRT) en hombres y mujeres.

40 Además de ello, los compuestos de acuerdo con la invención tienen efectos antiproliferativos en modelos de hiperplasia de colon e intestinal y, por lo tanto, se pueden administrar para la prevención y el tratamiento de enfermedades asociadas con proliferación del epitelio del colon e intestinal tales como para el tratamiento y la prevención de cáncer.

45 Los compuestos $ER\beta$ -específicos de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar ventajosamente para la estimulación selectiva del crecimiento del cabello.

50 Un producto terapéutico que contiene un estrógeno y un antiestrógeno puro para el uso simultáneo, secuencial o separado para la terapia con estrógenos selectiva de estados perimenopáusicos o postmenopáusicos ya se describe en el documento EP-A 0 346 014.

55 Debido a su disociación de acción en el ovario en comparación con la acción del útero, las sustancias y los agentes farmacéuticos que los contienen son especialmente adecuados para el tratamiento en el caso de disfunción de los ovarios que es provocada por cirugía, medicación, etc., tal como la infertilidad en la mujer para la estimulación de la foliculogénesis para el tratamiento por sí misma en términos de fertilidad potenciada, para soportar un tratamiento de fertilidad in-vitro (FIV) en relación con un tratamiento in-vivo y para el tratamiento de trastornos inducidos por los ovarios en edad avanzada ("fertilidad tardía") así como para el tratamiento de síntomas inducidos por deficiencia hormonal.

Los compuestos de esta invención son también adecuados para la terapia de enfermedades de los ovarios tales como síndrome de los ovarios poliquísticos, síndrome FOP (fallo ovárico prematuro) y trastornos en la ovulación.

5 Finalmente, los compuestos de fórmula general I se pueden utilizar en relación con moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) o raloxifeno, específicamente, en particular, para uso en la terapia de reemplazo hormonal (HRT) y para el tratamiento de trastornos ginecológicos.

10 Los estratrienos 8β -sustituídos de acuerdo con la invención son también adecuados como componentes individuales para el tratamiento de síntomas peri-menopáusicos y post-menopáusicos, en particular sofocos, alteraciones del sueño, irritabilidad, cambios de humor, incontinencia, atrofia vaginal y trastornos mentales inducidos por deficiencia hormonal. Los estratrienos 8β -sustituídos anteriores son también adecuados para la sustitución de hormonas y para la terapia de síntomas inducidos por deficiencia de hormonas en la disfunción de los ovarios que es provocada por cirugía, medicación, etc.

15 Además, los estratrienos 8β -sustituídos de acuerdo con la invención también se pueden utilizar para prevenir enfermedades cardiovasculares, en particular enfermedades vasculares tales como arteriosclerosis, hipertensión arterial, enfermedad del corazón hipertenso y para prevenir enfermedades neurodegenerativas inducidas por deficiencia de hormonas tales como la enfermedad de Alzheimer, así como el deterioro inducido por deficiencia de hormonas de la memoria y de la capacidad de aprendizaje.

20 Además, los compuestos de acuerdo con la presente invención se pueden utilizar como ingredientes activos en preparados para tratar enfermedades inflamatorias y enfermedades del sistema inmune, en particular enfermedades autoinmunes tales como, p. ej., artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus, enfermedad de Crohn y otras enfermedades intestinales inflamatorias, enfermedades inflamatorias de la piel tales como psoriasis, así como para la tratar la endometriosis. Construido sobre la evidencia de modelos preclínicos de enfermedades inflamatorias humanas, los compuestos $ER\beta$ -específicos pueden utilizarse, por lo tanto, para la prevención y el tratamiento de las enfermedades arriba mencionadas (Heather, H. A.; Mol Endocrinol. enero de 2007; 21(1): 1-13. Epub 23 de marzo de 2006, Revisión).

30 Además, los compuestos son eficaces contra enfermedades inflamatorias del sistema respiratorio, los pulmones y tubos bronquiales tales como, p. ej., asma.

35 La medicación es adecuada para la terapia y profilaxis de enfermedades inducidas por deficiencia de estrógenos tanto en mujeres como en hombres.

Los presentes compuestos son también adecuados para la prevención y terapia de la hiperplasia de la próstata.

40 Los compuestos se pueden utilizar, además, para la profilaxis y terapia de disfunciones o enfermedades relacionadas con la edad en seres humanos. En particular, se pueden utilizar para la prevención y el tratamiento de un descenso de andrógenos relacionado con la edad tales como testosterona y DHEA, así como de la hormona del crecimiento.

45 La cantidad de un compuesto de fórmula general I que se ha de administrar fluctúa dentro de un amplio intervalo y puede cubrir cualquier cantidad eficaz. Sobre la base del estado que se ha de tratar y del tipo de administración, la cantidad del compuesto que se administra puede ser 0,01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ – 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ - 1 mg/kg de peso corporal por día.

En seres humanos, esto corresponde a una dosis de 0,8 μg a 8 g, preferiblemente 3,2 μg a 80 mg diarios.

50 De acuerdo con la invención, una unidad de dosificación contiene 1,6 μg a 2000 mg de uno o más compuestos de la fórmula general I.

55 Los compuestos de acuerdo con la invención y las sales por adición de ácidos son adecuados para la producción de composiciones y preparados farmacéuticos. Las composiciones farmacéuticas o los agentes farmacéuticos contienen en calidad de ingredientes activos uno o más de los compuestos de acuerdo con la invención o de sus sales por adición de ácidos, opcionalmente mezcladas con otras sustancias farmacológica o farmacéuticamente activas. La producción de los agentes farmacéuticos se lleva a cabo de una manera conocida, pudiendo utilizarse los adyuvantes farmacéuticos conocidos y comúnmente utilizados así como otros vehículos y diluyentes comúnmente utilizados.

Como vehículos y adyuvantes de este tipo, por ejemplo, son adecuados aquellos que son recomendados o que están indicados en las siguientes referencias bibliográficas en calidad de adyuvantes para productos farmacéuticos, cosméticos y sectores relacionados: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie [Ullman's Encyclopedia of Technical Chemistry], volumen 4 (1953), páginas 1 a 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, volumen 52 (1963), página 918 y siguientes; expedido por Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete [Adjuvants for Pharmaceutics and Related Fields]; Pharm. Ind., Cuaderno 2, 1961, pág. 72 y siguientes.: Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete [Dictionary of Adjuvants for Pharmaceutics, Cosmetics and Related Fields], Cantor KG, Aulendorf en Württemberg 1971.

Los compuestos se pueden administrar por vía oral o parenteral, por ejemplo intraperitoneal, intramuscular, subcutánea o percutánea. Los compuestos también se pueden implantar en el tejido.

Para la administración por vía oral, son adecuados cápsulas, píldoras, comprimidos, comprimidos revestidos, etc. Además del ingrediente activo, las unidades de dosificación pueden contener un vehículo farmacéuticamente compatible tal como, por ejemplo, almidón, azúcar, sorbitol, gelatina, lubricante, ácido silícico, talco, etc.

Para la administración parental, los ingredientes activos se pueden disolver o suspender en un diluyente fisiológicamente compatible. En calidad de diluyentes se utilizan muy a menudo aceites con o sin la adición de un solubilizante, un tensioactivo, un agente de suspensión o un agente emulsionante. Ejemplos de aceites que se utilizan son aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de soja, aceite de ricino y aceite de sésamo.

Los compuestos también se pueden utilizar en forma de una inyección de depósito o un preparado de implante que se puede formular de modo que se haga posible una liberación retardada del ingrediente activo.

En calidad de materiales inertes, los implantes pueden contener, por ejemplo, polímeros biodegradables o siliconas sintéticas tales como, por ejemplo, caucho de silicona. Además, para la administración percutánea, los ingredientes activos se pueden añadir, por ejemplo, a un parche.

Para la producción de sistemas intravaginales (p. ej. anillos vaginales) o sistemas intrauterinos (p. ej. pesarios, anticonceptivos, IUDs, Mirena®) que están cargados con compuestos activos de fórmula general I para la administración local, son adecuados diversos polímeros tales como, por ejemplo, polímeros de silicona, etilenoacetato de vinilo, polietileno o polipropileno.

Para lograr una mejor biodisponibilidad del ingrediente activo, los compuestos también se pueden formular en forma de clatratos de ciclodextrina. Para este fin, los compuestos se hacen reaccionar con α -, β - o γ -ciclodextrina o derivados de esta última (documento PCT/EP95/02656).

De acuerdo con la invención, los compuestos de la fórmula general I también se pueden encapsular con liposomas.

Métodos

Estudios de unión al receptor de estrógenos:

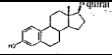
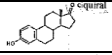
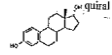
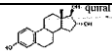
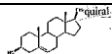
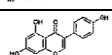
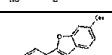
La afinidad de unión de los nuevos estrógenos selectivos se sometió a ensayo en experimentos competitivos con el uso de ^3H -estradiol en calidad de ligando a preparados de receptores de estrógenos procedentes de próstatas de ratas y úteros de ratas. La preparación de citosol de la próstata y el ensayo del receptor de estrógenos con citosol de la próstata se llevó a cabo según se describe por Testas et al. (1981) (Testas, J. et al., 1981, Endocrinology 109: 1287-1289).

La preparación de citosol de útero de rata, así como el ensayo del receptor con el citosol con contenido en ER se realizaron básicamente según se describe por Stack y Gorski (1985) (Stack, Gorski 1985, Endocrinology 117 2024-2032) con algunas modificaciones, según se describe en Fuhrmann et al. (1995) (Fuhrmann, U. et al. 1995, Contraception 51: 45-52).

Las sustancias que se describen aquí tienen una mayor afinidad de unión al receptor de estrógenos de próstatas de ratas que a receptores de estrógenos de úteros de ratas. En este caso, se asume que ER β predomina en las próstatas de ratas frente a ER α , y ER α predomina en los úteros de ratas frente a ER β . La Tabla 1 muestra que la

relación de la unión a receptores de próstata y útero coincide cualitativamente con el cociente de la afinidad de unión relativa (RBA) a ER β humana y ER α de ratas (de acuerdo con Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870) (Tabla 1).

5 **Tabla 1**

| Estrógeno | Estructura | RBA a hER α * | RBA a hER β * | ER β /ER α | ER (RBA) de útero de rata | ER (RBA) de próstata de rata | ER de próst./ER de útero |
|------------------------|---|----------------------|---------------------|-------------------------|---------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Estradiol |  | 100 | 100 | 1 | 100 | 100 | 1 |
| Estrona |  | 60 | 37 | 0,6 | 3 | 2 | 0,8 |
| 17 α -estradiol |  | 58 | 11 | 0,2 | 2,4 | 1,3 | 0,5 |
| Estriol |  | 14 | 21 | 1,5 | 4 | 20 | 5 |
| 5-andro-teno-diol |  | 6 | 17 | 3 | 0,1 | 5 | 50 |
| Genisteína |  | 5 | 36 | 7 | 0,1 | 10 | 100 |
| Coumestrol |  | 94 | 185 | 2 | 1,3 | 24 | 18 |

*Citado de: Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870

10 La Tabla 2 muestra los resultados para uno de los derivados de 8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol (compuestos 1) de acuerdo con la invención. El compuesto 2 (8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol) se muestra como referencia.

Tabla 2

| Compuesto | ER(RBA) de útero de rata | ER(RBA) de próst. de rata | ER de próst./ER de útero |
|---|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-16 α -fluoro-3,17 β -diol (1) | 1,7 | 167 | 98 |
| 8 β -vinil-estra-1,3,5(10)-3,17 β -diol (2) | 0,7 | 63 | 90 |

15 Compuestos 1 de acuerdo con la invención así como el compuesto 2 muestran una mayor afinidad de unión al receptor de estrógenos de próstatas de ratas que al receptor de estrógenos de úteros de ratas. El compuesto 1 es superior al compuesto 2 por una mayor afinidad de unión al receptor de estrógenos de próstatas de ratas y por una mejor disociación respecto a la unión al receptor de estrógeno de próstatas de ratas frente a úteros de ratas.

20 Además, la predictibilidad del sistema de ensayo de ER de próstata frente a ER de útero se confirma con respecto a la acción selectiva del tejido mediante estudios in vivo. Sustancias con una preferencia por ER de próstata se disocian in vivo preferiblemente con respecto a la acción en el ovario y el útero así como a la acción de la glándula pituitaria a favor de la acción en el ovario.

25 **Estudios para la disociación de la acción del útero y la glándula pituitaria**

Los estudios con respecto a la acción sobre el desarrollo del útero y la ovulación (efecto indirecto al influir sobre la secreción de hormonas de la glándula pituitaria) se realizan en ratas hembras adultas (peso corporal de 220-250 g). Las sustancias se administran por vía subcutánea cuatro veces en cuatro días consecutivos. La primera administración se lleva a cabo en el metestrus. Un día después de la última administración se lleva a cabo la autopsia. Se determina el número de oocitos en el tubo de Falopio (efecto sobre la ovulación) así como el peso del útero.

35 Mientras que estradiol produce una inhibición de la ovulación dependiente de la dosis y un aumento en el peso del útero con una DE₅₀ de 0,004 mg/kg de peso corporal, la sustancia de acuerdo con la invención no ejerce efecto alguno sobre la glándula pituitaria y el peso del útero.

Estudios en ovarios:

5 Los compuestos se someten a ensayo in vivo en ratas jóvenes hipofisectomizadas. En una modificación de este método operativo, un antagonista de GnRH (Cetrorelix) se administra a los animales. Se examina si la sustancia estimula la proliferación folicular (maduración) en el ovario. El peso del ovario es el parámetro de medición.

10 En cada caso, a los grupos de tratamiento se le asignan aleatoriamente cinco animales (peso corporal 40-50 g). Los animales son alimentados ad libitum con una dieta estándar (altromin) en jaulas de Makrolon en recintos climatizados con un programa de luminosidad (12 horas de oscuridad, 12 horas de luz) y se les proporciona agua del grifo acidificada para beber. Para la administración s. c., la sustancia de ensayo así como la sustancia testigo (estradiol E2) se disuelven en benzoato de bencilo/aceite de ricino (1 + 4 v/v).

15 Las ratas hembras jóvenes se hipofisectomizan el día 0 y se tratan por vía subcutánea (administración 1 vez al día) desde el día 1 al día 4 con estradiol, el compuesto de acuerdo con la invención, o se tratan por vía subcutánea (una administración 1 vez al día) con un vehículo (aceite de ricino/benzoato de bencilo). En la versión modificada del método, se administran 0,5 mg/animal/día de Cetrorelix a los animales simultáneamente con el compuesto de acuerdo con la invención o el vehículo y la sustancia testigo estradiol a lo largo de cuatro días de tratamiento. En ambos casos, los animales son sacrificados 24 horas después de la última administración y se determinan el peso del ovario así como las fases del folículo.

20 Los compuestos de acuerdo con la invención muestran, así, una clara disociación de la acción en el ovario en comparación con la acción en el útero y la acción en la glándula pituitaria y son excelentemente adecuados para el tratamiento de infertilidad femenina, debido a su acción estimulante del folículo.

25 Producción de los compuestos de acuerdo con la invención

Los compuestos de fórmula general I de acuerdo con la invención se producen según se describe en los ejemplos. Compuestos adicionales de fórmula general I se pueden obtener mediante un proceso análogo utilizando reactivos que son homólogos a los reactivos que se describen en los ejemplos.

30 La eterificación y/o esterificación de grupos hidroxilo libres se lleva a cabo de acuerdo con métodos que son comunes para un experto en la técnica.

35 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar presentes en los átomos de carbono 16 y 17 en forma de estereoisómeros α,β . En la producción de compuestos de acuerdo con los procedimientos descritos, los compuestos se acumulan, en la mayoría de los casos, en forma de mezclas de los correspondientes isómeros α,β . Las mezclas se pueden separar, por ejemplo, mediante procesos cromatográficos.

40 De acuerdo con la fórmula general I, posibles sustituyentes ya pueden estar presentes en la forma final o en forma de un precursor, incluso en el producto de partida, correspondiendo ya una estrona sustituida al producto final deseado.

45 Sustituyentes 17 también se introducen de acuerdo con procedimientos conocidos mediante la adición nucleofílica del sustituyente deseado o un precursor reactivo del mismo y se constituyen opcionalmente de manera adicional.

50 Los ésteres de ácido estratrieno-carboxílico 8β -sustituido de acuerdo con la invención se producen a partir de los correspondientes esteroides hidroxilo análogamente a procedimientos que también son conocidos (véase, p. ej., Pharmazeutische Wirkstoffe, Synthese, Patente, Anwendungen [Pharmaceutical Active Ingredients, Syntheses, Patents, Applications]; A. Kleemann, J. Engel', editorial Georg Thieme, Stuttgart 1978, Arzneimittel, Fortschritte [Pharmaceutical Agents, Improvements] 1972 a 1985; A. Kleemann, E. Lindner, J. Engel (Compiladores), VCH 1987, págs.. 773-814).

55 Los estratrieno-sulfamatos de acuerdo con la invención están disponibles de una manera que es conocida en la técnica a partir de los correspondientes esteroides hidroxilo mediante esterificación con cloruros de sulfamoilo en presencia de una base (Z. Chem. 15, 270-272 (1975); Steroids 61, 710-717 (1996)).

La subsiguiente acilación del grupo sulfamida da como resultado (N-acil)sulfamatos de acuerdo con la invención, para los cuales ya se detectaron ventajas farmacocinéticas en el caso de la ausencia de un sustituyente 8 (véase el documento DE 195 40 233 A1).

La esterificación regioselectiva de esteroides polihidroxilados con cloruros de sulfamoilo N-sustituídos y N-no sustituídos se lleva a cabo de acuerdo con la protección parcial de esos grupos hidroxilo que han de permanecer sin esterificar. Se ha descubierto que silil-éteres son grupos protectores con una reactividad selectiva que es adecuada para este fin, ya que estos silil-éteres son estables bajo las condiciones de la formación de sulfamato, y el grupo sulfamato permanece intacto cuando los silil-éteres son escindidos de nuevo para la regeneración del o de los grupos hidroxilo residuales todavía contenidos en la molécula (Steroids **61**, 710-717 (1996)). La producción de los sulfamatos de acuerdo con la invención con uno o más grupos hidroxilo adicionales en la molécula también es posible debido a que el material de partida es cetonas hidroxiladas adecuadas. Primeramente, dependiendo del objetivo, uno o más grupos hidroxilo que están presentes se someten a sulfamación. Después, los grupos sulfamato se pueden convertir, opcionalmente, con un cloruro de acilo deseado en presencia de una base en los (N-acil)sulfamatos en cuestión. Los oxo-sulfamatos u oxo-(N-acil)sulfamatos, ahora presentes, se convierten mediante reducción en los correspondientes hidroxisulfamatos o hidroxil-(N-acil)sulfamatos (Steroids **61**, 710-717 (1996)). Borohidruro de sodio y el complejo de borano-sulfuro de dimetilo son adecuados como agentes reductores adecuados.

La introducción de sustituyentes variables en anillos D del esqueleto de estratrieno, particularmente el átomo de halógeno (por ejemplo un átomo flúor) en el átomo de C 16 se puede llevar a cabo básicamente de acuerdo con las enseñanzas químicas que son conocidas por un experto en la técnica con las que se producen los correspondientes derivados de estratrieno que no están sustituidos en la posición 8 (véase, entre otros: Steroide [Steroids], L. F. Fieser, M. Fieser, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr., 1961; Organic Reactions in Steroid Chemistry, J. Fried. J. A. Edwards, Van Nostrand Reinhold Company, Nueva York, Cincinnati, Toronto, Londres, Melbourne, 1972; Medicinal Chemistry of Steroids, F. J. Zeelen, Elsevier, Amsterdam, Oxford, Nueva York, Tokio, 1990).

Sustituyentes de acuerdo con la fórmula general I también se pueden introducir en la fase de los estratrienos que ya están sustituidos en la posición 8, de acuerdo con métodos conocidos en la técnica. Esto puede ser útil o necesario, especialmente en el caso de sustituciones múltiples del compuesto final deseado.

Procedimientos de síntesis característicos, pero no limitantes, que son útiles para proporcionar modelos de sustitución representativos en el esqueleto de estrona, también en combinación con varios sustituyentes, se encuentran, por ejemplo, en: C(1) J. Chem. Soc. (C) 1968, 2915; C(7) Steroids 54, 1989, 71; C(8 α) Tetrahedron Letters 1991, 743; C(8 β) Tetrahedron Letters 1964, 1763; J. Org. Chem. 1970, 35, 468; C(11) J. Steroid Biochem. 31, 1988, 549; Tetrahedron 33, 1977, 609 y J. Org. Chem. 60, 1995, 5316; C(9) documento DE-OS 2035879; J. Chem. Soc. Perk. 1 1973, 2095; C(15) J. Chem. Soc. Perk. 1 1996, 1269; C(13 α) Mendeleev Commun. 1994, 187; C(14 β) Z. Chem. 23, 1983, 410.

Los ejemplos que figuran más abajo se utilizan para una explicación más detallada de la invención.

Análogamente a la degradación de la agrupación 8 β -vinilo, se pueden obtener otros compuestos de fórmula general I con el uso de reactivos que son homólogos a los reactivos que se describen en los ejemplos.

La esterificación y/o esterificación de grupos hidroxil libres se lleva a cabo de acuerdo con los métodos que son comunes para un experto en la técnica.

Ejemplo 1

8 β -vinil-16 α -fluoro-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17-diol

3-metoxi-16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona

7,3 g (23,5 mmol) de 3-metoxi-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 65 ml de THF se añaden gota a gota bajo argón a 30 ml de una disolución 2 M de diisopropilamido de litio (60,0 mmol) en THF/heptano/etilbenceno, enfriada a -78°C, y luego se añaden, uno tras otro, 16 ml (115,4 mmol) de trietilamina y 7,6 ml (59,9 mmol) de clorotrimetilsilano. La mezcla de reacción se calienta subsiguientemente hasta la temperatura ambiente en el espacio de 1,5 h, se lava con disolución de bicarbonato de sodio y se extrae con n-hexano. Las fases orgánicas recogidas se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación en vacío. El producto bruto (3-metoxi-8-vinil-estra-1,3,5(10),16-trien-17-iloxi)-trimetilsilano obtenido (12 g de un residuo líquido amarillento) se utiliza sin purificación adicional alguna en la siguiente etapa.

$R_f = 0,54$ (ciclohexano/acetato de etilo = 8/2).

6,8 g del producto bruto (3-metoxi-8-vinil-estra-1,3,5(10),16-tetraen-17-iloxi)-trimetilsilano se disuelven en 50 ml de cloruro de metileno, se combinan con 5 g (15,9 mmol) de N-fluorodibencensulfonimida y se mezclan durante 16 horas a la temperatura ambiente en ausencia de luz. Se añaden 25 ml de ácido clorhídrico 2 N, la fase orgánica se separa y se extrae varias veces con cloruro de metilo. Las fases orgánicas recogidas se lavan con una disolución de bicarbonato de sodio, con agua y con una disolución saturada de cloruro de sodio uno tras otro, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran en vacío. El producto bruto obtenido (8,43 g de un aceite amarillento-pardo) se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice (19/1 ciclohexano/acetato de etilo). De este modo, se obtienen 1,65 g (38%, espuma incolora) de 3-metoxi-16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona y 2,08 g (51%, espuma incolora) de 3-metoxi-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona.

3-metoxi-16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,96$ (s, 3H; 18- CH_3), 3,76 (s, 3H; OMe), 5,01 (d, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,05 / 5,18 (d, 1H; 16-H), 5,13 (d, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,54 (dd, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,59 (d, 1H; 4-H), 6,69 (dd, 1H; 1-H, 2-H), 7,15 (d, 1H; 1-H, 1-H).

3-metoxi-16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol y 3-metoxi-16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

1,65 g (5,0 mmol) de 3-metoxi-16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona se disuelven en una mezcla de 150 ml de THF y 150 ml de metanol, se enfrían a 5°C y se combinan con 1,9 g (50,2 mmol) de borohidruro de sodio. Durante el calentamiento hasta temperatura ambiente en el espacio de 1,5 h, la mezcla de reacción se agita. Luego se añaden 10 ml de ácido acético y la disolución se seca finalmente en vacío. El residuo se vuelve a disolver en agua y se extrae varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se recogen, se secan con sulfato de magnesio y se concentran en vacío.

El producto bruto obtenido se separa mediante cromatografía sobre gel de sílice (ciclohexano/metil-terc-butiléter = 13/1). De acuerdo con este proceso, se obtienen 0,67 g (40%) de 3-metoxi-16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol y 1,00 g (60%) de 3-metoxi-16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol en forma de una espuma incolora.

3-metoxi-16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,72$ (s, 3H; 18- CH_3), 3,72 (d, 1H, 17-H), 3,75 (s, 3H; OMe), 4,90 (d, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,04 (d, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,14 / 5,28 (dd, 1H, 16-H), 5,51 (dd, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,57 (d, 1H; 4-H), 6,67 (dd, 1H; 1-H, 2-H), 7,16 (d, 1H; 1-H, 1-H).

3-metoxi-16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): $\delta = 0,79$ (s, 3H; 18- CH_3), 3,75 (s, 3H; OMe), 3,81 (d, 1H, 17-H), 4,82 / 4,95 (dd, 1H; 16-H), 4,89 (d, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,06 (d, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,51 (dd, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,57 (d, 1H; 4-H), 6,68 (dd, 1H; 1-H, 2-H), 7,15 (d, 1H; 1-H, 1-H).

16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol

690 mg (1,87 mmol) de yoduro de tetrabutylamonio se añaden a una disolución de 70 mg (0,21 mmol) de 3-metoxi-16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol en 9 ml de cloruro de metileno bajo argón. La mezcla de reacción se enfría a -78°C y luego se combina con 1,9 ml (1,9 mmol) de una disolución 1 M de tricloruro de boro en cloruro de metileno. La mezcla se agita durante 0,5 h a -78°C, finalmente se calienta a temperatura ambiente y se enfría bruscamente con agua. La fase orgánica se separa, la fase en agua se extrae varias veces con cloruro de metileno y las fases orgánicas se recogen, se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan con sulfato de magnesio y se concentran en vacío.

El producto bruto obtenido se separa mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo = 9/1). Se obtienen 26 mg (39%) de 16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol de acuerdo con este proceso.

16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 β -diol $^1\text{H-RMN}$ ($\text{DMSO}[D_6]$): $\delta = 0,64$ (s, 3H; 18- CH_3), 3,49 / 3,57 (t, 1H, 17-H), 4,70 / 4,84 (dd, 1H; 16-H), 4,85 (d, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,98 (d, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,19 (d, 1H, 17-OH), 5,46 (dd, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,37 (d, 1H; 4-H), 6,48 (dd, 1H; 1-H, 2-H), 6,99 (d, 1H; 1-H, 1-H), 8,93 (s, 1H, 3-OH).

Ejemplo 2

16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol

295 mg (0,80 mmol) de yoduro de tetrabutylamonio se añaden a una disolución de 30 mg (0,09 mmol) de 3-metoxi-16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-17 α -ol en 4 ml de cloruro de metileno bajo argón. La mezcla de reacción se

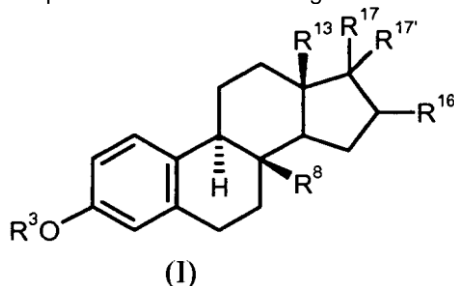
5 enfría a -78°C y luego se combina con 0,8 ml (0,8 mmol) de una disolución 1 M de tricloruro de boro en cloruro de metileno. La mezcla se agita durante 0,5 h a -78°C , finalmente se calienta a temperatura ambiente y se enfría bruscamente con agua. La fase orgánica se separa, la fase en agua se extrae varias veces con cloruro de metileno y las fases orgánicas se recogen, se lavan con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secan con sulfato de magnesio y se concentran en vacío.

El producto bruto obtenido se separa mediante cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo = 7/3). De acuerdo con este proceso, se obtienen 27 mg (94%) de 16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol

10 16 α -fluoro-8-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,17 α -diol $^1\text{H-RMN}$ (DMSO[D_6]): δ = 0,63 (s, 3H; 18- CH_3), 3,51 (t, 1H, 17-H), 4,82 (d, 1H; 17-OH), 4,85 (d, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,97 (d, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,05 / 5,18 (dd, 1H, 16-H), 5,47 (dd, 1H; $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,37 (d, 1H; 4-H), 6,48 (dd, 1H; 1-H, 2-H), 6,99 (d, 1H; 1-H, 1-H), 8,97 (s, 1H, 3-OH).

REIVINDICACIONES

1.- Derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 8 β -sustituídos de fórmula general I



5 en la que los radicales R³, R⁸, R¹³, R¹⁶ así como R¹⁷ y R^{17'}, independientemente uno de otro, tienen el siguiente significado:

R³ significa un átomo de hidrógeno o un grupo R¹⁸, en que

R¹⁸ significa un radical alquilo C₁-C₆ de cadena lineal o de cadena ramificada, saturado o insaturado, un grupo trifluorometilo,

un radical arilo, heteroarilo o aralquilo, opcionalmente sustituido con al menos un radical independientemente elegido de un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio, metoxi, etoxi, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, mono (alquil C₁-C₈)- o di(alquil C₁-C₈)-amino, en donde los dos grupos alquilo son idénticos o diferentes, di(aralquil)amino, en donde los dos grupos aralquilo son idénticos o diferentes, carboxilo, carboxialcoxi, acilo C₁-C₂₀ o aciloxi C₁-C₂₀ en calidad de sustituyentes;

un radical acilo -C(=O)R¹⁹, en que R¹⁹ es una cadena lineal o una cadena ramificada de un radical alquilo C₁-C₁₀ que está saturado o insaturado hasta en tres sitios y está parcial o completamente halogenado, o

R¹⁸ significa un grupo R²⁰SO₂, en que

R²⁰ es un grupo R²¹R²²N, en que R²¹ y R²², independientemente uno de otro, significan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₅, un grupo -C(=O)R²³, en que R²³ significa un radical alquilo C₁-C₁₀ no sustituido o sustituido, de cadena lineal o de cadena ramificada, que está saturado o insaturado hasta en tres sitios y está parcial o completamente halogenado, un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo, un radical cicloalquil C₄-C₁₅-alquilo, con 3 a 7 átomos de carbono en la parte cicloalquilo y con una parte alquilo de hasta 8 átomos de carbono, o un radical arilo, heteroarilo o aralquilo, opcionalmente sustituido con al menos un radical independientemente elegido de un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio, metoxi, etoxi, nitro, ciano, halo, hidroxilo, amino, mono (alquil C₁-C₈)- o di(alquil C₁-C₈)-amino, en donde los dos grupos alquilo son idénticos o diferentes, di(aralquil)amino, en donde los dos grupos aralquilo son idénticos o diferentes, carboxilo, carboxialcoxi, acilo C₁-C₂₀ o aciloxi C₁-C₂₀ en calidad de sustituyentes; o

junto con el átomo de N, un radical polimetilenimino con 4 a 6 átomos de C o un radical morfolino, R⁸ es un radical alqueno o alquino con 2 a 6 átomos de carbono, de cadena lineal o cadena ramificada, que opcionalmente puede estar parcial o completamente fluorado,

R¹³ es un grupo metilo o un grupo etilo,

R¹⁶ es un átomo de flúor en la posición α ,

R¹⁷ y R^{17'}, en cada caso independientemente uno de otro, son un átomo de hidrógeno y un grupo hidroxilo; o

un átomo de hidrógeno y un grupo R¹⁸O-, R²⁰SO₂- u OC(=O)R²³, con R¹⁸, R²⁰ y R²³ en cada caso en el significado que está indicado bajo R³, en donde el término "arilo" es un radical fenilo, 1- ó 2-naftilo, y en donde un radical "aralquilo" es un radical que contiene en el anillo hasta 14 átomos de carbono y en la cadena de alquilo 1 a 8 átomos de carbono.

45 2.- Compuestos de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en que R³ es un átomo de hidrógeno.

3.- Compuestos de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en que R⁸ es un grupo vinilo, etinilo o prop-1-inilo.

- 4.- Compuestos de fórmula general I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en que R¹⁷ y R^{17'} son un átomo de hidrógeno y un átomo de un grupo hidroxilo.
- 5 5.- Compuestos de fórmula general I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en que R⁸ es un grupo vinilo, etinilo o prop-1-ino, R¹⁶ es un átomo de flúor, R¹⁷ y R^{17'} son un átomo de hidrógeno y un átomo de un grupo hidroxilo.
- 6.- Compuestos de fórmula general I de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en que R¹⁷ y R^{17'} son un átomo de hidrógeno y un grupo R¹⁸-O- o R¹⁹SO₂-O-, con R¹⁸ y R¹⁹ en cada caso con el significado que se indica bajo R³.
- 10 7.- Estratrienos de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, a saber:
8β-vinil-16α-fluoro-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17α-diol
8β-vinil-16α-fluoro-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol.
- 15 8.- Composiciones farmacéuticas que contienen al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7 así como un vehículo farmacéuticamente compatible.
- 9.- Los compuestos de fórmula general I según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para uso como un medicamento.
- 20 10.- Uso de los compuestos de fórmula general I según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la producción de un agente farmacéutico.
- 25 11.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, para el tratamiento de enfermedades y estados inducidos por deficiencia de estrógenos en mujeres y en hombres.
- 12.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, para el tratamiento de síntomas peri- y post-menopáusicos.
- 30 13.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, para el tratamiento in vitro de la infertilidad femenina.
- 14.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, para el tratamiento in-vivo de la infertilidad femenina.
- 35 15.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, para la terapia de síntomas inducidos por deficiencia de hormonas en disfunción de ovarios que es provocada por cirugía, medicación, etc.
- 16.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, para la terapia de reemplazo hormonal (HRT).
- 40 17.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en combinación con moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM), por ejemplo raloxifeno.
- 18.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, para la profilaxis y terapia de artritis reumatoide, esclerosis múltiple y lupus.
- 45 19.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, para la profilaxis y terapia de enfermedades intestinales inflamatorias y, en particular, la enfermedad de Crohn.
- 20.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, para la profilaxis y terapia de enfermedades inflamatorias de la piel y, en particular, psoriasis.
- 50 21.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, para la profilaxis y terapia de enfermedades cardiovasculares.
- 22.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, para la profilaxis y terapia de de arteriosclerosis, hipertensión arterial y fallo cardíaco hipertensivo.
- 55 23.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, para la prevención y tratamiento de hiperplasia de la próstata.

24.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en combinación con antiestrógenos y/o moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) para la profilaxis y terapia de hiperplasia de la próstata.

5

25.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, para el tratamiento de enfermedades del sistema inmune.

26.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, para el tratamiento de la endometriosis.

27.- Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, para el tratamiento de cáncer de colon y del intestino delgado.

10

28.- Uso de los compuestos de acuerdo con la reivindicación 10, para la estimulación no terapéutica del crecimiento del pelo.