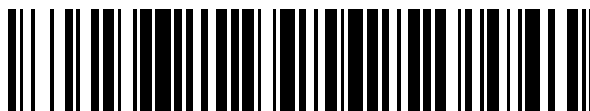


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 394 204**

51 Int. Cl.:

C07D 249/08 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.05.2005 E 05744488 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **28.03.2007 EP 1765792**

54 Título: **Compuestos de éster de ácido sulfámico útiles en la inhibición de la actividad esteroide sulfatasa y la actividad aromataasa**

30 Prioridad:

24.05.2004 GB 0411562

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

23.01.2013

73 Titular/es:

**STERIX LIMITED (100.0%)
190 BATH ROAD
SLOUGH, BERKSHIRE SL1 3XE, GB**

72 Inventor/es:

**POTTER, BARRY, VICTOR, LLOYD, C/O STERIX LIMITED;
REED, MICHAEL, JOHN, C/O STERIX LIMITED;
WOO, LOK, WAI, LAWRENCE, C/O STERIX LIMITED;
PUROHIT, ATUL, C/O STERIX LIMITED;
BURBERT, CHRISTIAN, C/O STERIX LIMITED;
WOOD, PAUL, MICHAEL, C/O STERIX LIMITED y
SUTCLIFFE, OLIVER, BROOK, C/O STERIX LIMITED**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 394 204 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

Compuestos de éster de ácido sulfámico útiles en la inhibición de la actividad esteroide sulfatasa y la actividad aromatasa

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto.

10 En particular la presente invención se refiere a un compuesto y a una composición farmacéutica que comprende el compuesto. La presente invención también se refiere al uso del compuesto o la composición en aplicaciones de terapia.

Antecedentes a la invención

15

Las pruebas sugieren que los estrógenos son los principales mitógenos implicados en la promoción del crecimiento de tumores en tejidos endocrino-dependientes, tales como la mama y el endometrio. Aunque las concentraciones de estrógeno en plasma son similares en mujeres con o sin cáncer de mama, los niveles de estrona y estradiol en tumor de mama son significativamente superiores que en sangre o tejido de mama normal. Se cree que la síntesis de estrógeno *in situ* hace una contribución importante a los altos niveles de estrógenos en tumores y por tanto inhibidores, en particular inhibidores específicos, de la biosíntesis de estrógenos son de posible valor para el tratamiento de tumores endocrino-dependientes.

20

A lo largo de las últimas dos décadas, ha habido considerable interés en el desarrollo de inhibidores de la ruta de aromatasa, que convierte el precursor de andrógeno androstenediona en estrona. Sin embargo, existen ahora pruebas de que la ruta de estrona sulfatasa (E1-STS), es decir, la hidrólisis de sulfato de estrona para dar estrona (E1S a E1) y aromatasa (es decir, la conversión de androstenediona en estrona) representa la producción de estrógenos en tumores de mama.

25

30 Las figuras 1 y 2 son diagramas esquemáticos que muestran algunas de las enzimas implicadas en la síntesis *in situ* de estrona a partir de sulfato de estrona, estradiol y androstenediona.

30

En la figura 2, que muestra esquemáticamente el origen de los esteroides estrogénicos en mujeres posmenopáusicas, "ER" indica receptor de estrógenos, "DHEA-S" indica deshidroepiandrosterona-sulfato, "Adiol" indica androstenediol, "E1-STS" indica estrona sulfatasa, "DHEA-STS" indica DHEA-sulfatasa, "Adiol-STS" indica adiol sulfatasa y "17B-HSD" indica estradiol 17B-hidroxiesteroide deshidrogenasa.

35

Tal como puede observarse, las dos enzimas principales que están implicadas en la síntesis periférica de estrógenos son la enzima aromatasa y la enzima estrona sulfatasa.

40

En resumen, la enzima aromatasa convierte androstenediona, que se secreta en grandes cantidades por la corteza suprarrenal, en estrona. Informes recientes han sugerido que algunas flavonas podrían inhibir la actividad aromatasa.

45

Mucha de la estrona así formada, sin embargo, se convierte en sulfato de estrona (E1S) y existe ahora un considerable conjunto de pruebas que muestran que E1S en plasma y tejido actúa como reservorio para la formación de estrona mediante la acción de estrona sulfatasa.

50

En este sentido, se cree ahora que la ruta de estrona sulfatasa (E1-STS), es decir, la hidrólisis de sulfato de estrona en estrona (E1S a E1) es una fuente principal de estrógeno en tumores de mama. Esta teoría está apoyada por una reducción modesta de la concentración de estrógeno en plasma en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama tratadas mediante inhibidores de aromatasa, tales como aminoglutetimida y 4-hidroxiandrostenediona y además por el hecho de que la concentración de E1S en plasma en estos pacientes tratados con inhibidores de aromatasa permanece relativamente alta. La larga semivida de E1S en la sangre (10-12 h) en comparación con los estrógenos no conjugados (20 min.) y los altos niveles de actividad esteroide sulfatasa en el hígado y tejidos de mama normales y malignos, también presta apoyo a esta teoría.

55

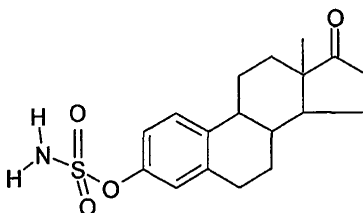
Por tanto, la formación de estrógenos en tejidos de endometrio y de mama malignos mediante la ruta de sulfatasa hace una contribución importante a la alta concentración de estrógenos que están presentes en estos tumores. Sin embargo, la inhibición de las rutas tanto de aromatasa como de sulfatasa podría ofrecer considerable beneficio terapéutico.

60

El documento PCT/GB92/01587 enseña inhibidores de esteroide sulfatasa novedosos y composiciones farmacéuticas que los contienen para su uso en el tratamiento de tumores dependientes de estrona, especialmente cáncer de mama. Estos inhibidores de esteroide sulfatasa son ésteres de sulfamato, tales como estrona-3-sulfamato de N,N-dimetilo y, preferiblemente, estrona-3-sulfamato (conocido de otra forma como "EMATE"). EMATE tiene la

65

siguiente estructura:



- 5 Se sabe que EMATE es un potente inhibidor de E1-STS ya que muestra más del 99% de inhibición de la actividad de E1-STS en células MCF-7 intactas a 0,1 nM. EMATE también inhibe la enzima E1-STS de manera dependiente de la concentración y el tiempo, indicando que actúa como inactivador dirigido al sitio activo. Aunque EMATE se diseñó originalmente para la inhibición de E1-STS, también inhibe la deshidroepiandrosterona sulfatasa (DHEA-STS), que es una enzima que se cree que tiene un papel fundamental en la regulación de la biosíntesis del esteroide estrogénico androstenediol. Además, existen ahora pruebas como para sugerir que el androstenediol puede ser incluso de mayor importancia como promotor del crecimiento del tumor de mama. EMATE también es activo *in vivo* ya que resultaron una inhibición casi completa de las actividades de E1-STS (99%) y DHEA-STS (99%) de hígado de rata cuando se administró o bien por vía oral o bien por vía subcutánea. Además, se ha mostrado que EMATE tiene un efecto potenciador de la memoria en ratas. Estudios en ratones han sugerido una asociación entre la actividad de DHEA-STS y la regulación de parte de la respuesta inmunitaria. Se cree que esto también puede producirse en seres humanos. El átomo de O puente del resto sulfamato en EMATE es importante para la actividad inhibidora. Por tanto, cuando el átomo de 3-O se reemplaza por otros heteroátomos como en estrona-3-N-sulfamato y estrona-3-S-sulfamato, estos análogos son inactivadores no dependientes del tiempo más débiles.
- 20 Además de la estrona, el otro esteroide principal con propiedades estrogénicas que se produce por mujeres posmenopáusicas es el androstenediol (véase la figura 2).

El androstenediol, aunque un andrógeno, puede unirse al receptor de estrógenos (ER) y puede estimular el crecimiento de células de cáncer de mama positivas para ER y el crecimiento de tumores mamarios inducidos por carcinógenos en la rata. De manera importante, en mujeres posmenopáusicas el 90% del androstenediol producido se origina a partir del andrógeno sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S) que se secreta en grandes cantidades por la corteza suprarrenal. DHEA-S se convierte en DHEA mediante DHEA sulfatasa, que puede ser igual que, o diferente de, la enzima estrona sulfatasa, que es responsable de la hidrólisis de E1S. Durante los últimos 10-15 años también se ha llevado a cabo una considerable investigación para desarrollar inhibidores de aromatasa potentes, algunos de los cuales se comercializan ahora. Sin embargo, en tres informes recientes de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama que recibieron terapia con inhibidores de aromatasa, las concentraciones de E1S en plasma permanecieron entre 400-1000 pg/ml.

35 En resumen por tanto, se cree que la síntesis *in situ* de estrógeno hace una contribución importante a los altos niveles de estrógenos en tumores y por tanto inhibidores específicos de la biosíntesis de estrógeno son de posible valor para el tratamiento de tumores endocrino-dependientes.

Además, aún cuando la formación de estrógenos en tejidos de endometrio y de mama malignos mediante la ruta de sulfatasa hace una contribución importante a la alta concentración de estrógenos, todavía hay otras rutas enzimáticas que contribuyen a la síntesis *in vivo* de estrógeno.

La solicitud anterior WO 03/045925 enseña compuestos que pueden actuar como inhibidores de tanto aromatasa como sulfatasa. Se encuentra que muchos de los compuestos de la descripción son inhibidores extremadamente potentes de ambas de estas enzimas. Sin embargo, existe un deseo de proporcionar compuestos alternativos o compuestos mejorados.

La presente invención busca proporcionar compuestos novedosos adecuados para la inhibición de la actividad esteroide sulfatasa y actividad aromatasa.

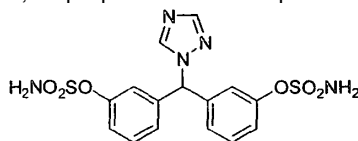
50 Aspectos de sumario de la presente invención

La presente invención se basa en el hallazgo sorprendente de que un determinado compuesto policíclico puede usarse como eficaz inhibidor de esteroide sulfatasa y/o inhibidor de aromatasa y/o como agente que puede influir en el ciclo celular y/o como agente que puede influir en la apoptosis.

55 Los compuestos de la presente invención pueden comprender otros sustituyentes. Estos otros sustituyentes, por ejemplo, pueden aumentar adicionalmente la actividad de los compuestos de la presente invención y/o aumentar la estabilidad (*ex vivo* y/o *in vivo*).

Aspectos detallados de la presente invención

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula



5

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto según la presente invención para su uso en medicina.

10

Según un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto según la presente invención opcionalmente mezclado con un vehículo, diluyente, excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

15

Para facilidad de referencia, estos y otros aspectos de la presente invención se tratan ahora bajo los encabezamientos de sección apropiados. Sin embargo, las enseñanzas en cada sección no se limitan necesariamente a cada sección particular.

ALGUNAS VENTAJAS

20

Una ventaja clave de la presente invención es que el compuesto de la presente invención puede actuar como inhibidor de STS.

Una ventaja clave de la presente invención es que el compuesto de la presente invención puede actuar como inhibidor de aromatasa.

25

Una ventaja clave de la presente invención es que el compuesto de la presente invención puede actuar como inhibidor de STS e inhibidor de aromatasa.

Otra ventaja del compuesto de la presente invención es que es potente *in vivo*.

30

El compuesto de la presente invención también puede ser útil como inhibidor del crecimiento celular.

ENSAYO PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD STS USANDO CÉLULAS CANCEROSAS

35

Inhibición de la actividad esteroide sulfatasa en células JEG3

Se mide la actividad esteroide sulfatasa *in vitro* usando células de coriocarcinoma JEG3 intactas. Esta línea celular puede usarse para estudiar el control de crecimiento de células de cáncer de mama humanas. Tiene actividad esteroide sulfatasa significativa (Boivin *et al.*, J. Med. Chem., 2000, 43: 4465 - 4478) y está disponible de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC).

40

Se mantienen las células en medio esencial mínimo (MEM) (Flow Laboratories, Irvine, Escocia) que contiene HEPES 20 mM, suero bovino fetal al 5%, glutamina 2 mM, aminoácidos no esenciales y bicarbonato de sodio al 0,075%. Se siembran hasta 30 matraces de cultivo de tejidos de 25 cm² por duplicado con aproximadamente 1 x 10⁵ células/matraz usando el medio anterior. Se hacen crecer las células hasta el 80% de confluencia y se cambia el medio cada tercer día.

45

50

Se lavan monocapas intactas de células JEG3 en matraces de cultivo de tejidos de 25 cm² por triplicado con solución salina equilibrada de Earle (EBSS de ICN Flow, High Wycombe, R.U.) y se incuban durante 3-4 horas a 37°C con [6,7-³H]estróna-3-sulfato 5 pmol (7 x 10⁵ dpm) (actividad específica 60 Ci/mmol de New England Nuclear, Boston, Mass., EE.UU.) en MEM libre de suero (2,5 ml) junto con estróna-3-sulfamato (11 concentraciones: 0; 1 fM; 0,01 pM; 0,1 pM; 1 pM; 0,01 nM; 0,1 nM; 1 nM; 0,01 mM; 0,1 mM; 1 mM). Tras la incubación, se enfría cada matraz y se pipetea el medio (1 ml) a tubos separados que contienen [14C]estróna (7 x 10³ dpm) (actividad específica 97 Ci/mmol de Amersham International Radiochemical Centre, Amersham, R.U.). Se agita la mezcla vigorosamente durante 30 segundos con tolueno (5 ml). Los experimentos han mostrado que >90% de [14C]estróna y <0,1% de [3H]estróna-3-sulfato se elimina de la fase acuosa mediante este tratamiento. Se elimina una parte (2 ml) de la fase orgánica, se evapora y se determina el contenido de 3H y 14C del residuo mediante espectrometría de centelleo. Se calculó la masa de estróna-3-sulfato hidrolizada a partir de los recuentos de 3H obtenidos (corregidos para los volúmenes del medio y fase orgánica usados y para la recuperación de [14C]estróna añadida) y la actividad específica del sustrato. Cada lote de experimentos incluye incubaciones de microsomas preparados a partir de una placenta humana positiva para sulfatasa (control positivo) y matraces sin células (para evaluar la hidrólisis no enzimática aparente del sustrato). Se determina el número de núcleos celulares por matraz usando un contador Coulter tras tratar las monocapas celulares con zaponina. Se usa un matraz en cada lote para evaluar el estado y la

60

viabilidad de la membrana celular usando el método de exclusión de azul trípano (Phillips, H.J. (1973) En: Tissue culture and applications, [eds: Kruse, D.F. & Patterson, M.K.]; págs. 406-408; Academic Press, Nueva York).

5 Se expresan los resultados para la actividad esteroide sulfatasa como la media \pm 1 D.E. del producto total (estrone + estradiol) formado durante el periodo de incubación (3-4 horas) calculado para 106 células y, para valores que muestran significación estadística, como una reducción en porcentaje (inhibición) con respecto a incubaciones que no contienen estrone-3-sulfamato. Se usó la prueba de la t de Student para datos independientes para someter a prueba la significación estadística de los resultados.

10 ENSAYO PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD AROMATASA USANDO CÉLULAS JEG3

15 Se mide la actividad aromatasa en células de coriocarcinoma JEG3, obtenidas de la ATCC. Esta línea celular tiene actividad aromatasa significativa y se usa ampliamente para estudiar el control de la actividad aromatasa humana (Bhatnager *et al.*, J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 2001, 76: 199 - 202). Se mantienen las células en medio esencial mínimo (MEM, Flow Laboratories, Irvine, Escocia) que contiene HEPES 20 mM, suero bovino fetal al 10%, glutamina 2 mM, aminoácidos no esenciales y bicarbonato de sodio al 0,075%. Se lavan monocapas intactas de células JEG3 ($2,5 \times 10^6$ células) en matraces de cultivo de tejido de 25 cm² por triplicado con solución salina equilibrada de Earle (EBSS, de ICN Flow, High Wycombe, R.U.) y se incuban con [1β -³H]androstenediona (2-5 nM, 26 Ci/mmol, New England Nuclear, Boston, MA, EE.UU.) durante 30 min con inhibidores a lo largo del intervalo de 10 pm-10 μ M. Durante la reacción de aromatasa, se libera ³H₂O que puede cuantificarse usando un espectrómetro de centelleo líquido (Beckman-Coulter, High Wycombe, Bucks. R.U.). Este método de liberación de ³H₂O se ha usado ampliamente para medir la actividad aromatasa (Newton *et al.*, J. Steroid Biochem. 1986, 24: 1033 - 1039). Se determina el número de núcleos celulares por matraz usando un contador Coulter tras tratar las monocapas celulares con zaponina.

25 Se expresan los resultados para la actividad aromatasa como la media \pm 1 D.E. del producto formado durante el periodo de incubación (30 min.) calculado para 10⁶ células y, para valores que muestran una significación estadística, como una reducción en porcentaje (inhibición) con respecto a incubaciones que no contienen inhibidor de aromatasa. Se usó la prueba de la t de Student para datos independientes para someter a prueba la significación estadística de los resultados. Se calcularon los valores de CI₅₀ como la concentración de inhibidor requerida para obtener una inhibición del 50% de la actividad aromatasa.

30 TERAPIA

35 El compuesto de la presente invención puede usarse como agente terapéutico, es decir, en aplicaciones de terapia.

El término "terapia" incluye efectos curativos, efectos de alivio y efectos profilácticos.

La terapia puede ser en seres humanos o animales, preferiblemente animales hembra.

40

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

45 En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según la presente invención y opcionalmente un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable (incluyendo combinaciones del mismo).

50 Las composiciones farmacéuticas pueden ser para su uso en seres humano o animales en medicina humana y veterinaria y comprenderán normalmente uno cualquiera o más de un diluyente, vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Se conocen bien en la técnica farmacéutica vehículos o diluyentes aceptables para uso terapéutico y se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co. (A. R. Gennaro edit. 1985). La elección de un vehículo, excipiente o diluyente farmacéutico puede seleccionarse con respecto a la vía de administración prevista y la práctica farmacéutica convencional. Las composiciones farmacéuticas pueden comprender como, o además de, el vehículo, excipiente o diluyente, cualquier aglutinante, lubricante, agente de suspensión, agente de recubrimiento, agente de solubilización adecuado.

55

Pueden proporcionarse conservantes, estabilizantes, colorantes e incluso agentes aromatizantes en la composición farmacéutica. Los ejemplos de conservantes incluyen benzoato de sodio, ácido sórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico. También pueden usarse antioxidantes y agentes de suspensión.

60 Puede haber diferentes requisitos de composición/formulación dependiendo de los diferentes sistemas de administración. A modo de ejemplo, la composición farmacéutica de la presente invención puede formularse para administrarse usando una minibomba o mediante una vía mucosa, por ejemplo, como una pulverización o un aerosol nasal para inhalación o disolución ingerible, o por vía parenteral en la que la composición se formula mediante una forma inyectable, para administración mediante, por ejemplo, una vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Alternativamente, la formulación puede designarse para administrarse por ambas vías.

65

Cuando el agente va a administrarse por vía mucosa a través de la mucosa gastrointestinal, debe poder permanecer estable durante el tránsito a través del tubo digestivo; por ejemplo, debe ser resistente a la degradación proteolítica, estable al pH ácido y resistente a los efectos detergentes de la bilis.

- 5 Cuando sea apropiado, las composiciones farmacéuticas pueden administrarse mediante inhalación, en forma de supositorio u óvulo vaginal, por vía tópica en forma de loción, disolución, crema, pomada o polvo medicinal para uso externo, mediante el uso de un parche cutáneo, por vía oral en forma de comprimidos que contienen excipientes tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos o bien solas o bien en mezcla con excipientes, o en forma de elixires, disoluciones o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes, o pueden inyectarse por
- 10 vía parenteral, por ejemplo por vía intravenosa, por vía intramuscular o por vía subcutánea. Para administración parenteral, las composiciones pueden usarse de la mejor manera en forma de una disolución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo suficientes sales o monosacáridos para hacer que la disolución sea isotónica con la sangre. Para administración bucal o sublingual, las composiciones pueden administrarse en forma de comprimidos o pastillas para chupar que pueden formularse de manera convencional.

15 FARMACÉUTICA DE COMBINACIÓN

El compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con uno o más de otros agentes activos, tales como uno o más de otros agentes farmacéuticamente activos.

- 20 A modo de ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden usarse en combinación con otros inhibidores de STS y/u otros inhibidores tales como un inhibidor de aromatasa (tal como por ejemplo, 4-hidroxiandrostenediona (4-OHA)) y/o esteroides, tales como los neuroesteroides que se producen de manera natural sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) y sulfato de pregnenolona (SP) y/u otros compuestos orgánicos estructuralmente similares. Pueden encontrarse ejemplos de otros inhibidores de STS en las referencias anteriores. A modo de
- 25 ejemplo, los inhibidores de STS para su uso en la presente invención incluyen EMATE, y cualquiera o ambos de los compuestos de 2-etilo y 2-metoxi-17-desoxilo que son análogos al compuesto 5 presentado en el presente documento.

- 30 Además, o de manera alternativa, el compuesto de la presente invención puede usarse en combinación con un modificador de la respuesta biológica.

El término modificador de la respuesta biológica ("MRB") incluye citocinas, inmunomoduladores, factores de crecimiento, factores de regulación de la hematopoyesis, factores de estimulación de colonias, factores

35 quimiotácticos, hemolíticos y trombóticos, receptores de superficie celular, ligandos, moléculas de adhesión a leucocitos, anticuerpos monoclonales, vacunas preventivas y terapéuticas, hormonas, componentes de la matriz extracelular, fibronectina, etc. Para algunas aplicaciones, preferiblemente, el modificador de respuesta biológica es una citocina. Los ejemplos de citocinas incluyen: interleucinas (IL), tales como IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-19; factor de necrosis tumoral (TNF), tal como TNF- α ; interferón alfa, beta y gamma;

40 TGF- β . Para algunas aplicaciones, preferiblemente la citocina es factor de necrosis tumoral (TNF). Para algunas aplicaciones, el TNF puede ser de cualquier tipo de TNF, tal como TNF- α , TNF- β , incluyendo derivados o mezclas de los mismos. Más preferiblemente, la citocina es TNF- α . Pueden encontrarse enseñanzas sobre TNF en la técnica, tal como el documento WO-A-98/08870 y el documento WO-A-98/13348.

45 ADMINISTRACIÓN

Normalmente, un médico determinará la dosificación real que será la más adecuada para un sujeto individual y variará con la edad, el peso y la respuesta del paciente particular. Las dosificaciones a continuación son a modo de

50 ejemplo del caso promedio. Puede haber, por supuesto, casos individuales en los que se necesiten intervalos de dosificación superiores o inferiores.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse mediante inyección directa. La composición puede formularse para administración parenteral, mucosa, intramuscular, intravenosa, subcutánea, intraocular o

55 transdérmica. Dependiendo de la necesidad, el agente puede administrarse a una dosis de desde 0,01 hasta 30 mg/kg de peso corporal, tal como desde 0,1 hasta 10 mg/kg, más preferiblemente desde 0,1 hasta 1 mg/kg de peso corporal.

A modo de ejemplo adicional, los agentes de la presente invención pueden administrarse según un régimen de 1 a 4 veces al día, preferiblemente una vez o dos veces al día. El nivel de dosis y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente particular pueden variarse y dependerán de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la estabilidad metabólica y la duración de la acción de ese compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el momento de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad del estado particular y la terapia a la que se somete el huésped.

65 Aparte de los modos típicos de administración, indicados anteriormente, el término "administrado" también incluye administración mediante técnicas tales como transfección mediada por lípidos, liposomas, inmunoliposomas,

lipofectina, anfífilos faciales catiónicos (CFA) y combinaciones de los mismos. Las vías para tales mecanismos de administración incluyen pero no se limitan a vías mucosa, nasal, oral, parenteral, gastrointestinal, tópica o sublingual.

5 El término "administrado" incluye pero no se limita a administración mediante una vía mucosa, por ejemplo, como una pulverización o un aerosol nasal para inhalación o como una disolución ingerible; una vía parenteral en la que la administración es mediante forma inyectable, tal como, por ejemplo, una vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

10 Por tanto, para la administración farmacéutica, los inhibidores de STS de la presente invención pueden formularse de cualquier manera adecuada utilizando técnicas de formulación farmacéutica convencionales y vehículos, adyuvantes, excipientes, diluyentes etc. farmacéuticos y habitualmente para administración parenteral. Las tasas de dosis eficaces aproximadas pueden estar en el intervalo de desde 1 hasta 1000 mg/día, tal como desde 10 hasta 900 mg/día o incluso desde 100 hasta 800 mg/día dependiendo de las actividades individuales de los compuestos en cuestión y para un paciente de peso corporal promedio (70 kg). Tasas de dosificación más habituales para los compuestos preferidos y más activos estarán en el intervalo de 200 a 800 mg/día, más preferiblemente, de 200 a 15 500 mg/día, lo más preferiblemente desde 200 hasta 250 mg/día. Pueden proporcionarse en regímenes de dosis única, regímenes de dosis dividida y/o en regímenes de dosis múltiples que duran a lo largo de varios días. Para administración oral, pueden formularse en comprimidos, cápsulas, disolución o suspensión que contienen desde 100 hasta 500 mg de compuesto por dosis unitaria. Alternativa y preferiblemente, los compuestos se formularán para 20 administración parenteral en un vehículo administrable por vía parenteral adecuado y proporcionando tasas de dosificación diaria individuales en el intervalo de 200 a 800 mg, preferiblemente de 200 a 500, más preferiblemente de 200 a 250 mg. Sin embargo, tales dosis diarias eficaces variarán, dependiendo de la actividad inherente del principio activo y del peso corporal del paciente, estando tales variaciones dentro de la experiencia y el juicio del médico.

25 CICLO CELULAR

Los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el método de tratamiento de un trastorno del ciclo celular.

30 Se apreciará que el ciclo celular es un proceso celular extremadamente importante. Las desviaciones del ciclo celular normal pueden dar como resultado varios trastornos médicos. El ciclo celular aumentado y/o no restringido puede dar como resultado cáncer. El ciclo celular reducido puede dar como resultado estados degenerativos. El uso del compuesto de la presente invención puede proporcionar un medio para tratar tales trastornos y estados.

35 Por tanto, el compuesto de la presente invención puede ser adecuado para su uso en el tratamiento de trastornos del ciclo celular tales como cánceres, incluyendo cánceres hormono-dependientes y hormono-independientes.

40 Además, el compuesto de la presente invención puede ser adecuado para el tratamiento de cánceres tales como cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, sarcomas, melanomas, cáncer de próstata, cáncer pancreático etc. y otros tumores sólidos.

45 Para algunas aplicaciones, el ciclo celular se inhibe y/o se previene y/o se detiene, preferiblemente en el que el ciclo celular se previene y/o se detiene. En un aspecto, el ciclo celular puede inhibirse y/o prevenirse y/o detenerse en la fase G₂/M. En un aspecto, el ciclo celular puede prevenirse y/o inhibirse y/o detenerse irreversiblemente, preferiblemente en el que el ciclo celular se previene y/o se detiene irreversiblemente.

50 Mediante la expresión "prevenido y/o inhibido y/o detenido irreversiblemente" quiere decirse que tras la aplicación de un compuesto de la presente invención, al eliminar el compuesto, los efectos del compuesto, concretamente la prevención y/o inhibición y/o detención del ciclo celular, todavía pueden observarse. Más particularmente, mediante el término "prevenido y/o inhibido y/o detenido irreversiblemente" quiere decirse que cuando se somete a ensayo según el protocolo de ensayo del ciclo celular presentado en el presente documento, las células tratadas con un compuesto de interés muestran menos crecimiento tras la etapa 2 del protocolo I que las células control. Se presentan a continuación los detalles de este protocolo.

55 Por tanto, la presente invención proporciona compuestos que: provocan inhibición del crecimiento de células de cáncer de mama positivas para el receptor de estrógenos (ER+) y negativas para ER (ER-) *in vitro* previniendo y/o inhibiendo y/o deteniendo el ciclo celular; y/o provocan regresión de tumores mamarios inducidos por nitroso-metilurea (NMU) en animales intactos (es decir no ovariectomizados), y/o previenen y/o inhiben y/o detienen el ciclo celular en células cancerosas; y/o actúan *in vivo* previniendo y/o inhibiendo y/o deteniendo el ciclo celular y/o actuando como agonista del ciclo celular.

60 CÁNCER

65 Tal como se indica, los compuestos de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento de un trastorno del ciclo celular. Un trastorno del ciclo celular particular es cáncer.

Se cree que el compuesto de la presente invención proporciona un medio para el tratamiento de cánceres y, especialmente, cáncer de mama.

- 5 Además o de manera alternativa, el compuesto de la presente invención puede ser útil en el bloqueo del crecimiento de cánceres incluyendo leucemias y tumores sólidos tales como tumores de mama, endometrio, próstata, ovario y pancreático.

TERAPIA RELACIONADA CON ESTRÓGENO

- 10 Se cree que el compuesto de la presente invención puede ser útil en el control de los niveles de estrógeno en el cuerpo, en particular en sujetos femeninos. Por tanto, el compuesto puede ser útil ya que proporciona un medio de control de la fertilidad, tal como un comprimido, una píldora, una disolución o una pastilla para chupar anticonceptiva oral. Alternativamente, el compuesto podría estar en forma de un implante o como un parche.

- 15 Por tanto, el compuesto de la presente invención puede ser útil en el tratamiento de estados hormonales asociados con estrógeno.

- 20 Además o de manera alternativa, el compuesto de la presente invención puede ser útil en el tratamiento de estados hormonales además de los asociados con estrógeno. Por tanto, el compuesto de la presente invención también puede afectar a la actividad hormonal y también puede afectar a una respuesta inmunitaria.

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

- 25 Se cree que el compuesto de la presente invención puede ser útil en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas y estados similares.

- 30 A modo de ejemplo, se cree que los inhibidores de STS pueden ser útiles en la potenciación de la función de la memoria de pacientes que padecen enfermedades tales como amnesia, lesiones craneales, enfermedad de Alzheimer, demencia epiléptica, demencia presenil, demencia postraumática, demencia senil, demencia vascular y demencia tras accidente cerebrovascular o individuos que buscan de otro modo una potenciación de su memoria.

TH1

- 35 Se cree que el compuesto de la presente invención puede ser útil en implicaciones de TH1.

- 40 A modo de ejemplo, se cree que la presencia de inhibidores de STS dentro del macrófago u otras células presentadoras de antígenos puede conducir a una disminución de la capacidad de células T sensibilizadas para montar una respuesta TH1 (alta IL-2, IFN γ baja IL-4). Por tanto, predominaría la influencia reguladora normal de otros esteroides tales como glucocorticoides.

ESTADOS INFLAMATORIOS

- 45 Se cree que el compuesto de la presente invención puede ser útil en el tratamiento de estados inflamatorios, tales como estados asociados con uno cualquiera o más de: autoinmunidad, incluyendo por ejemplo, artritis reumatoide, diabetes tipo I y II, lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, miastenia grave, tiroiditis, vasculitis, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, trastornos cutáneos por ejemplo psoriasis y dermatitis por contacto; enfermedad de injerto contra huésped; eccema; asma y rechazo de órgano tras trasplante.

- 50 A modo de ejemplo, se cree que los inhibidores de STS pueden prevenir el efecto fisiológico normal de DHEA o esteroides relacionados sobre las respuestas inmunitarias y/o inflamatorias.

- 55 El compuesto de la presente invención puede ser útil en la fabricación de un medicamento para revelar un efecto similar a glucocorticoide endógeno.

OTRAS TERAPIAS

- 60 Debe entenderse también que el compuesto/composición de la presente invención puede tener otras implicaciones médicas importantes.

- 65 Por ejemplo, el compuesto o la composición de la presente invención puede ser útil en el tratamiento de los trastornos enumerados en el documento WO-A-99/52890, a saber:

- Además, o de manera alternativa, el compuesto o la composición de la presente invención puede ser útil en el tratamiento de los trastornos enumerados en el documento WO-A-98/05635. Para facilidad de referencia, ahora se proporciona parte de esa lista: cáncer, inflamación o enfermedad inflamatoria, trastornos dermatológicos, fiebre,

efectos cardiovasculares, hemorragia, coagulación y respuesta de fase aguda, caquexia, anorexia, infección aguda, infección por VIH, estados de choque, reacciones de injerto contra huésped, enfermedad autoinmunitaria, lesión por reperfusión, meningitis, migraña y antitrombosis dependiente de aspirina; crecimiento tumoral, invasión y propagación, angiogénesis, metástasis, tumor maligno, ascitis y efusión pleural maligna; isquemia cerebral, cardiopatía isquémica, osteoartritis, artritis reumatoide, osteoporosis, asma, esclerosis múltiple, neurodegeneración, enfermedad de Alzheimer, aterosclerosis, accidente cerebrovascular, vasculitis, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; periodontitis, gingivitis; psoriasis, dermatitis atópica, úlceras crónicas, epidermolísis bullosa; ulceración corneal, retinopatía y cicatrización de heridas quirúrgicas; rinitis, conjuntivitis alérgica, eccema, anafilaxia; reestenosis, insuficiencia cardíaca congestiva, endometriosis, aterosclerosis o endosclerosis.

Además, o de manera alternativa, el compuesto o la composición de la presente invención puede ser útil en el tratamiento de trastornos enumerados en el documento WO-A-98/07859. Para facilidad de referencia, ahora se proporciona parte de esa lista: actividad de proliferación/diferenciación de células y citocinas; actividad inmunosupresora o inmunoestimulante (por ejemplo para tratar deficiencia inmunitaria, incluyendo infección con el virus de la inmunodeficiencia humana; regulación del crecimiento de linfocitos; tratar cáncer y muchas enfermedades autoinmunitarias y para prevenir el rechazo de trasplante o inducir inmunidad tumoral); regulación de la hematopoyesis, por ejemplo tratamiento de enfermedades mieloides o linfoides; promover el crecimiento de tejido óseo, cartilaginoso, de tendón, de ligamento y nervioso, por ejemplo para cicatrizar heridas, tratamiento de quemaduras, úlceras y enfermedad periodontal y neurodegeneración; inhibición o activación de hormona folículo-estimulante (modulación de fertilidad); actividad quimiotáctica/quimiocinética (por ejemplo para movilizar tipos celulares específicos a sitios de lesión o infección); actividad hemostática y trombolítica (por ejemplo para tratar hemofilia y accidente cerebrovascular); actividad antiinflamatoria (para tratar por ejemplo choque séptico o enfermedad de Crohn); como antimicrobianos; moduladores de por ejemplo el metabolismo o el comportamiento; como analgésicos; tratar trastornos de deficiencia específicos; en el tratamiento de por ejemplo psoriasis, en medicina humana o veterinaria.

Además, o de manera alternativa, la composición de la presente invención puede ser útil en el tratamiento de los trastornos enumerados en el documento WO-A-98/09985. Para facilidad de referencia, ahora se proporciona parte de esa lista: actividad inhibidora de células T y/o inhibidora de macrófagos y por tanto, actividad antiinflamatoria; actividad antiinmunitaria, es decir efectos inhibidores contra una respuesta inmunitaria humoral y/o celular, incluyendo una respuesta no asociada con inflamación; inhibir la capacidad de macrófagos y células T para adherirse a componentes de la matriz extracelular y fibronectina, así como expresión de receptor FAS regulada por incremento en células T; inhibir la reacción e inflamación inmunitaria no deseada incluyendo artritis, incluyendo artritis reumatoide, inflamación asociada con hipersensibilidad, reacciones alérgicas, asma, lupus eritematoso sistémico, enfermedades de colágeno y otras enfermedades autoinmunitarias, inflamación asociada con aterosclerosis, arteriosclerosis, cardiopatía aterosclerótica, lesión por reperfusión, paro cardíaco, infarto de miocardio, trastornos inflamatorios vasculares, síndrome de dificultad respiratoria u otras enfermedades cardiopulmonares, inflamación asociada con úlcera péptica, colitis ulcerosa y otras enfermedades del tubo digestivo, fibrosis hepática, cirrosis de hígado u otras enfermedades hepáticas, tiroiditis u otras enfermedades glandulares, glomerulonefritis u otras enfermedades renales y urológicas, otitis u otras enfermedades otorrinolaringológicas, dermatitis u otras enfermedades dérmicas, enfermedades periodontales u otras enfermedades dentales, orquitis o epidídimo-orquitis, esterilidad, traumatismo orquíteo u otras enfermedades testiculares inmunorrelacionadas, disfunción placentaria, insuficiencia placentaria, aborto habitual, eclampsia, preeclampsia y otras enfermedades ginecológicas inmunorrelacionadas y/o relacionadas con inflamación, uveítis intermedia, uveítis anterior, conjuntivitis, coriorretinitis, uveorretinitis, neuritis óptica, inflamación intraocular, por ejemplo retinitis o edema macular cistoide, oftalmia simpática, escleritis, retinosis pigmentaria, componentes inmunitarios e inflamatorios de enfermedad degenerativa del fondo, componentes inflamatorios de traumatismo ocular, inflamación ocular provocada por infección, vitreorretinopatías proliferativas, neuropatía óptica isquémica aguda, formación de cicatrices excesiva, por ejemplo tras operación de filtración de glaucoma, reacción de inflamación y/o inmunitaria contra implantes oculares y otras enfermedades oftálmicas inmunorrelacionadas y relacionadas con inflamación, inflamación asociada con enfermedades o estados o trastornos autoinmunitarios en los que, tanto en el sistema nervioso central (SNC) como en cualquier otro órgano, sería beneficiosa la supresión inmunitaria y/o de la inflamación, enfermedad de Parkinson, complicación y/o efectos secundarios del tratamiento de la enfermedad de Parkinson, encefalopatía relacionada con VIH de complejo demencia relacionada con SIDA, enfermedad de Devic, corea de Sydenham, enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas, estados o trastornos del SNC, componentes inflamatorios de accidentes cerebrovasculares, síndrome de post-poliomielitis, componentes inmunitarios e inflamatorios de trastornos psiquiátricos, mielitis, encefalitis, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalomielitis, neuropatía aguda, neuropatía subaguda, neuropatía crónica, síndrome de Guillain-Barre, corea de Sydenham, miastenia grave, hipertensión intracraneal, síndrome de Down, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, componentes inflamatorios de la compresión del SNC o traumatismo del SNC o infecciones del SNC, componentes inflamatorios de atrofas y distrofias musculares y enfermedades inmunorrelacionadas o relacionadas con inflamación, estados o trastornos de los sistemas nervioso central y periférico, inflamación postraumática, choque séptico, enfermedades infecciosas, complicaciones inflamatorias o efectos secundarios de la cirugía, trasplante de médula ósea u otras complicaciones de trasplante y/o efectos secundarios, complicaciones inflamatorias y/o inmunitarias y efectos secundarios de terapia génica, por ejemplo debido a infección con un vehículo viral o inflamación asociada con SIDA, para suprimir o inhibir una respuesta inmunitaria humoral y/o celular,

para tratar o mejorar enfermedades proliferativas de monocitos o leucocitos, por ejemplo leucemia, reduciendo la cantidad de monocitos o linfocitos, para la prevención y/o el tratamiento de rechazo de injerto en casos de trasplante de células naturales o artificiales, tejido y órganos tales como córnea, médula ósea, órganos, cristalinos, marcapasos, tejido cutáneo natural o artificial.

5

PREPARACIÓN DEL COMPUESTO

El compuesto de la presente invención puede prepararse haciendo reaccionar un alcohol apropiado con un cloruro adecuado. A modo de ejemplo, los compuestos sulfamato de la presente invención pueden prepararse haciendo reaccionar un alcohol apropiado con un cloruro de sulfamoilo adecuado, de fórmula $R^4R^5NSO_2Cl$.

10

Las condiciones típicas para llevar a cabo la reacción son las siguientes.

15

Se añaden hidruro de sodio y un cloruro de sulfamoilo a una disolución agitada del alcohol en dimetilformamida anhidra a 0°C. Posteriormente, se deja que la reacción se caliente hasta temperatura ambiente tras lo cual se continúa con la agitación durante 24 horas adicionales. La mezcla de reacción se vierte sobre una disolución saturada fría de bicarbonato de sodio y se extrae la fase acuosa resultante con diclorometano. Se secan los extractos orgánicos combinados sobre $MgSO_4$ anhidro. La filtración seguida por evaporación del disolvente a vacío y coevaporado con tolueno proporciona un residuo bruto que se purifica adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida.

20

Preferiblemente, el alcohol se derivatiza, según sea apropiado, antes de la reacción con el cloruro de sulfamoilo. Cuando sea necesario, pueden protegerse grupos funcionales en el alcohol de manera conocida y eliminarse el grupo o grupos protectores al final de la reacción.

25

Preferiblemente, el compuesto de sulfamato se prepara según las enseñanzas de Page *et al* (1990 Tetrahedron 46; 2059-2068).

30

También se presentan preparaciones preferidas en el siguiente texto.

SUMARIO

35

En resumen, la presente invención proporciona un compuesto novedoso para su uso como inhibidor de esteroide sulfatasa y/o inhibidor de aromatasas y/o modulador de la apoptosis y/o modulador del ciclo celular y/o crecimiento celular y composiciones farmacéuticas que lo contienen.

Ejemplos

40

Ahora se describirá la presente invención en más detalle a modo de ejemplo solamente con referencia a la figura que se acompaña en la que:

la figura 1 muestra un esquema de sumario; y

45

la figura 2 muestra un esquema de sumario.

Ahora se describirá la presente invención solamente a modo de ejemplo. Sin embargo, debe entenderse que los ejemplos también presentan compuestos preferidos de la presente invención, así como vías preferidas para preparar los mismos y productos intermedios útiles en la preparación de los mismos.

50

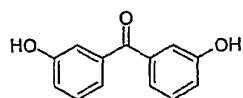
Rutas sintéticas

Se sintetizaron compuestos según la presente invención según las rutas y esquemas sintéticos.

55

Parte experimental

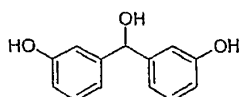
3,3'-dihidroxibenzofenona (MWO1012/PMW01016)



60

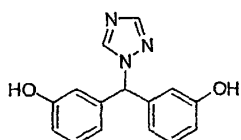
Se preparó esto tal como se describe por Wittig *et al*. [Chem. Berichte, 1947, 363].

Bis-(3-hidroxifenil)metanol (MW01015/PMW01019)



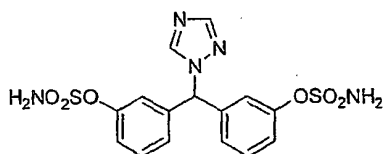
Se añadió una disolución de borohidruro de sodio (NaBH_4) (0,19 g, 5,14 mmol) en H_2O (5 ml) a una disolución naranja de 3,3'-dihidroxibenzofenona (1,00 g, 4,67 mmol) en EtOH (15 ml) y se agitó la mezcla resultante durante 1 h. Tras este tiempo, se añadió la mezcla de reacción a agua helada (40 ml) que contenía HCl conc. (2,5 ml) y se extrajo la disolución con EtOAc (2 x 60 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con NaOH (3 M, 2 x 50 ml) y se acidificaron los lavados básicos combinados con HCl conc. Se extrajeron los componentes orgánicos que aparecían con EtOAc (2 x 100 ml). Se secaron los extractos de EtOAc combinados (MgSO_4) y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar el producto bruto como un aceite marrón que solidificó en reposo. Se logró la purificación mediante recristalización en H_2O para dar el compuesto del título como un sólido cristalino marrón (0,86 g, 85%, pf 141-142°C); δ_{H} (270 MHz, d^6 -DMSO) 9,27 (2H, s a, ArOH), 7,05 (2H, t, J=8,2, ArH), 6,84-6,72 (4H, m, ArH), 6,63-6,54 (2H, m, ArH), 5,72 (1H, s a, CHOH), 5,50 (1H, s, CHOH); δ_{C} (68 MHz, d^6 -DMSO) 157,1 (2 x C), 147,2 (2 x C), 128,9 (2 x CH), 117,0 (2 x CH), 113,6 (2 x CH), 113,1 (2 x CH), 74,1 (CH); CLEM (ES) 215,0 ($[\text{M}^+]$, 30%), 196,9 (10), 168,8 (15), 120,7 (100); EMAR (FAB⁺) Hallado 216,0785, $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_3$ requiere 216,0786.

1-[Bis-(3-hidroxifenil)metil]-1H-[1,2,4]triazol (PW01018/PMW01021, STX951)



Se disolvieron/suspendieron bis-(3-hidroxifenil)metanol (0,75 g, 3,47 mmol), 1,2,4-triazol (0,48 g, 6,94 mmol), p-TSA (125 mg) y tolueno (300 ml) en tolueno y se calentaron a reflujo con un separador Dean-Stark durante 24 h. Se dejó que la mezcla de reacción se enfriase y se eliminó el disolvente a vacío. Se disolvió el residuo resultante en EtOAc (75 ml) y se lavó la fase orgánica con H_2O (3 x 75 ml), se secó (MgSO_4) y se eliminó el disolvente a vacío para dar un sólido marrón. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc:hexano 3:1) para dar el compuesto del título (0,82 g, 88%) como un aceite amarillo pálido que formó una espuma tras un periodo prolongado a alto vacío; δ_{H} (270 MHz, d^6 -DMSO) 9,50 (2H, s a, AROH), 8,55 (1H, s, NCHN), 8,06 (1H, s, NCHN), 7,16 (2H, t, J=7,9, ArH), 6,89 (1H, s, CH), 6,75-6,68 (2H, m, ArH), 6,67-6,60 (4H, m, ArH); δ_{C} (100 MHz, d^6 -DMSO) 158,0 (2 x C), 152,3 (CH), 144,9 (CH), 141,0 (2 x C), 130,2 (2 x CH), 119,3 (2 x CH), 115,6 (2 x CH), 115,6 (2 x CH), 66,2 (CH); EMBR (FAB⁺) 268,3 ($[\text{M}^+]$, 100%), 199,2 (85); EMAR (FAB⁺) Hallado 268,1091, $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ requiere 268,1086; HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 90:10) $t_{\text{R}}=1,79$ min. (pureza: 99+%).

1-[Bis-(3-sulfamoiloxifenil)metil]-1H-[1,2,4]triazol (PMW01023, STX1001)



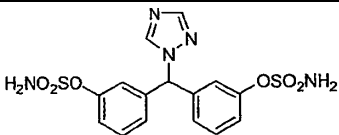
Se concentró una disolución de cloruro de sulfamoilo ($\text{H}_2\text{NSO}_2\text{Cl}$) en tolueno (0,7 M, 8,8 ml) a vacío a 30°C para proporcionar un aceite amarillo que se solidificó tras el enfriamiento en un baño de hielo. Se añadieron posteriormente DMA (7 ml) y STX951 (0,30 g, 1,12 mmol) y se dejó que la mezcla se calentase hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió la disolución amarilla resultante a salmuera (30 ml) y se extrajo esto con EtOAc (3 x 50 ml). Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con H_2O (3 x 50 ml), se secaron (MgSO_4) y se eliminó el disolvente a vacío. Se purificó el producto bruto mediante cromatografía en columna ultrarrápida (CHCl_3 :acetona 1:1) para dar el compuesto del título STX1001 (0,42 g, 88%) como un aceite amarillo pálido que formó una espuma tras un periodo prolongado a alto vacío; δ_{H} (270 MHz, d^6 -DMSO) 8,64 (1H, s, NCHN), 8,11 (1H, s, NCHN), 8,04 (4H, s a, 2 x NH_2), 7,49 (2H, t, J=7,9, ArH), 7,36-7,16 (7H, m, ArH y CH); δ_{C} (100 MHz, d^6 -DMSO) 152,7 (2 x C), 150,7 (CH), 145,2 (2 x C), 140,9 (CH), 130,6 (2 x CH), 126,8 (2 x CH), 122,4 (4 x CH), 64,8 (CH); EMBR (FAB⁺) 426,0 ($[\text{M}^+]$, 100%), 357,0 (50), 85,1 (50); EMAR (FAB⁺) Hallado 426,0540, $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$ requiere 426,0542; HPLC ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, 90:10) $t_{\text{R}}=1,50$ min. (pureza: 99+%).

DATOS BIOLÓGICOS

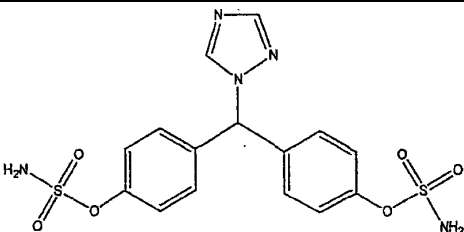
Se sometieron a prueba los compuestos para determinar la inhibición de aromatasas y esteroide sulfatasas según los protocolos anteriores. Se encuentra que cada compuesto según la presente invención inhibe esteroide sulfatasas y aromatasas.

Se registraron los siguientes datos *in vitro*. Se muestran los valores de Cl_{50} sólo como números (sin unidades). Se

indican los compuestos para los que se midió el % de inhibición a 10 micromolar con un signo de %.

Compuesto	Estructura	CI ₅₀ en células JEG3 para aromatasa (nM) o % de inhibición a 10 μM	CI ₅₀ en células JEG3 para sulfatasa (nM) o % de inhibición a 10 μM
STX1001		CI50 99 ± 0,01	31,4%

5 Se presentan a continuación datos del documento WO 03/045925. Se exponen datos inhibidores para cinco compuestos que corresponden a los equivalentes "para" del compuesto meta anterior.

Compuesto	Estructura	CI ₅₀ para aromatasa (nM)	CI ₅₀ para sulfatasa (nM)
STX 268		3044	>10000 (31% a 10 μM)

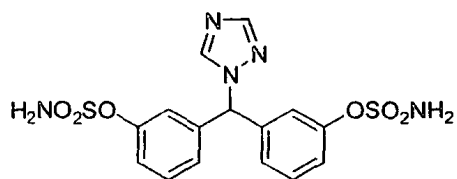
Se comparan a continuación los datos para los dos conjuntos de compuestos

Meta o para	Compuesto	CI ₅₀ para aromatasa (nM) o % de inhibición a 10 μM	CI ₅₀ para sulfatasa (nM) o % de inhibición a 10 μM
Meta	STX 1001	99 ± 0,01	31,4%
Para	STX 268	3044	>10000 (31% a 10 μM)

10 Resultarán evidentes diversas modificaciones y variaciones de la presente invención para los expertos en la técnica sin salir del alcance de la invención. Aunque la invención se ha descrito en conjunto con realizaciones preferidas específicas, debe entenderse que la invención tal como se reivindica no debe limitarse indebidamente a tales realizaciones específicas. De hecho, diversas modificaciones de los modos descritos para llevar a cabo la invención
 15 que son obvias para los expertos en química, biología o campos relacionados pretenden estar dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula



2. Compuesto según la reivindicación 1, para uso en medicina.

10 3. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según la reivindicación 1 opcionalmente mezclado con un vehículo, diluyente, excipiente o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

4. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de cáncer.

15 5. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias.

6. Uso de un compuesto según la reivindicación 1 en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de trastornos cutáneos.