

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 407**

51 Int. Cl.:

**C07J 53/00** (2006.01)  
**A61K 31/57** (2006.01)  
**A61P 5/30** (2006.01)  
**A61P 5/32** (2006.01)  
**A61P 5/34** (2006.01)  
**A61P 5/36** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.06.2010 E 10724830 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2013 EP 2440567**

54 Título: **Compuestos esteroideos 16,17-anelados sustituidos para usar en la atención sanitaria de mujeres**

30 Prioridad:

**10.06.2009 EP 09162437**

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

**19.07.2013**

73 Titular/es:

**MERCK SHARP & DOHME CORP. (100.0%)  
Waarderweg 39  
2031 BN Haarlem, NL**

72 Inventor/es:

**DIJCKS, FREDERICUS ANTONIUS;  
LOOZEN, HUBERT JAN JOZEF;  
ADDO, SAMIRA y  
EDERVEEN, ANTONIUS GERARDUS HENDRIKUS**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 414 407 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 esteroides 16,17-anelados sustituidos para usar en la atención sanitaria de mujeres

5 La presente invención se refiere a compuestos esteroides que tienen un anillo carbocíclico anelado en 16,17 y se refiere a nuevos medios para el tratamiento y la prevención de la endometriosis, para anticoncepción, para tratamiento hormonal, en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas, para el tratamiento de la osteoporosis y para el tratamiento de los fibroides uterinos y otros trastornos relacionados con la menstruación, como la hemorragia uterina disfuncional.

10 En los documentos WO 2002/00682 y EP869132 se divulgan compuestos esteroideos que tienen un anillo carbocíclico anelado en 16-17 para usar en procedimientos terapéuticos basados en la activación de receptores de estrógenos (RE), en concreto la activación selectiva del ER $\alpha$  (ER $\alpha$ alfa). Dichos compuestos se pretenden usar como anticonceptivos o como agentes anti-osteoporosis. Para compuestos terapéuticos en este campo es muy importante proporcionar un tratamiento seguro con un mínimo de efectos secundarios, en particular sobre en endometrio, y con respecto a la sensibilidad de las mamas, la ganancia de peso, el estado de ánimo y el acné.

15 La prevención y la inversión de la endometriosis es un objetivo importante en el campo de la atención sanitaria de las mujeres. La endometriosis es una dolorosa afección ginecológica que se caracteriza por la presencia de tejido endometrial en lugares fuera de la cavidad uterina. La tasa de prevalencia es de aproximadamente el 10 %, pero puede estar subestimada por la necesidad de realizar un procedimiento laparoscópico para determinar la presencia de enfermedad. La enfermedad afecta a mujeres en edad reproductora, siendo los síntomas más habituales una menstruación dolorosa (dismenorrea), dolor durante las relaciones sexuales (dispareunia), movimientos intestinales dolorosos (disquexia), dolor pélvico crónico, periodos abundantes (menorragia) e infertilidad. Si se deja sin tratar o una endometriosis tratada inadecuadamente puede progresar o remitir de forma espontánea. En un número significativo de mujeres, la endometriosis una enfermedad progresiva crónica que se manifiesta como dolor intratable, deterioro de la calidad de vida e infertilidad. La etiología no está clara, lo que también dificulta la comprensión de las implicaciones sintomáticas de la enfermedad. La endometriosis produce una serie de síntomas de gravedad variable con falta de correlación entre las etapas de la enfermedad, la carga de la enfermedad y el grado de dolor, de modo que se produce confusión con clasificación clínica y retraso del diagnóstico. Las opciones terapéuticas conocidas son tratamiento farmacológico y cirugía conservadora.

30 El tratamiento farmacológico es con analgésicos, anticonceptivos hormonales que contienen estrógenos y progestágeno (anticonceptivos orales combinados (COC)) o solo progestágeno (anticonceptivo con solo progestágeno (POC), agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) u otras hormonas, por ejemplo danazol. Los regímenes de anticonceptivos hormonales con el uso combinado de un estrógeno y un progestágeno (COCO) se usan ampliamente como tratamiento de primera línea en sospecha de endometriosis o endometriosis diagnosticada, debido a su propiedad de proporcionar un control del ciclo, reducir el flujo menstrual y erradicar la dismenorrea, el síntoma más habitual especialmente en las primeras etapas de la enfermedad. No obstante, ningún producto único ofrece suficiente eficacia en combinación con un nivel tolerable de efectos secundarios. Los COC pueden tratar bien algunos de los síntomas, pero no suprimen de forma eficaz la progresión de la endometriosis y no tratan con eficacia el dolor pélvico crónico.

40 Los COC producen un decidualización del endometrio creando un estado de pseudociosis y después atrofia y adelgazamiento del endometrio, proporcionando de este modo control del ciclo, reducción del flujo menstrual y reducción de la dismenorrea. Por tanto, los COC pueden tratar los síntomas relacionadas con la menstruación, pero no suprimen completamente el crecimiento de las lesiones endometrióticas y el dolor pélvico crónico asociado.

45 El mecanismo de acción de los progestágenos es la decidualización inicial del endometrio, seguido de atrofia como resultado de un efecto supresor directo sobre los receptores de estrógenos en el endometrio. Existen pruebas de que los progestágenos suprimen las matriz metaloproteinasas a nivel molecular, de modo que inhiben el crecimiento del endometrio ectópico. El acetato de medroxiprogesterona es el progestágeno más usado para el tratamiento de la endometriosis. Aunque disponible para administración oral, el acetato de medroxiprogesterona suele administrarse como formulación depot cada 3 meses. Los efectos secundarios de los POC son múltiples, siendo el más habitual la metrorragia intermenstrual, náuseas, retención de líquidos y sensibilidad de las mamas.

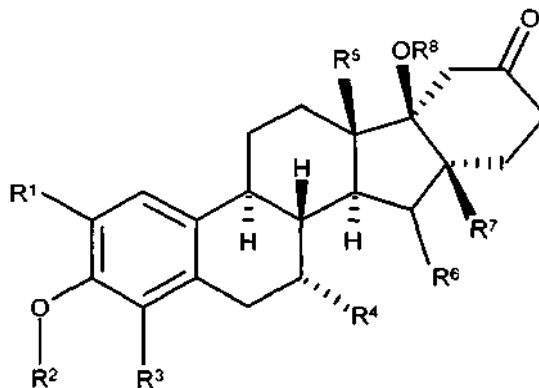
50 Los agonistas de GnRH regulan por disminución el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico, lo que tiene como resultado un estado menopáusico hipoestrogénico, atrofia endometrial y amenorrea. Los múltiples efectos secundarios relacionados con los síntomas de menopausia así como la osteoporosis limitan la duración del tratamiento a 6 meses.

55 Los tratamientos farmacológicos conocidos y/o la cirugía conservadora ofrecen únicamente un alivio temporal y las tasas de recaída pueden ser tan altas como del 50 %, con un impacto importante sobre la fertilidad y la calidad de vida. Además, un número significativo de mujeres de 40-44 años de edad requieren histerectomía y salpingooforectomía bilateral.

Existe una gran necesidad de una intervención terapéutica temprana que mejore los inconvenientes mencionados anteriormente de las opciones terapéuticas disponibles. La necesidad es, en particular, de una intervención

terapéutica temprana que suprime la progresión de la enfermedad y/o mejora el perfil de efectos secundarios (es decir, hemorragia no prevista) y mejora los resultados de fertilidad.

Ahora se ha descubierto que un compuesto que tiene la Fórmula I



5

Fórmula I

en la que R<sup>1</sup> es H o halógeno; R<sup>2</sup> es H, alquilo (1C-4C), acilo(1C-4C), glucuronilo o sulfamoilo; R<sup>3</sup> es H o halógeno; R<sup>4</sup> es H, alquilo (1-4C), alquenoilo (2C-4C) o alquinilo (2C-4C); R<sup>5</sup> es metilo o etilo; R<sup>6</sup> es H o metilo; R<sup>7</sup> es H o metilo y R<sup>8</sup> es H o acilo, tiene una combinación particularmente favorable de actividades biológicas para usar en tratamientos médicos en este campo, como para prevenir, invertir la endometriosis como anticonceptivos o agentes anti-osteoporosis. Un compuesto de acuerdo con la invención proporciona un equilibrio mejorado entre un tratamiento seguro con un mínimo de efectos secundarios, en particular sobre en endometrio, y con respecto a la osteoporosis, la sensibilidad de las mamas, la ganancia de peso y/o la retención de líquidos, el estado de ánimo y el acné, la metrorragia intermenstrual y las náuseas. Un compuesto de acuerdo con la invención se puede usar en el tratamiento de la endometriosis, de modo que el compuesto puede reducir los síntomas más habituales de endometriosis, tales como menstruación dolorosa (dismenorrea), dolor durante las relaciones sexuales (dispareunia), movimientos intestinales dolorosos (disquexia), dolor pélvico crónico, dolor pélvico no menstrual, sensibilidad pélvica e induración, periodos abundantes (menorragia) e infertilidad con importantes consecuencias beneficiosas para la calidad de vida de las mujeres afectadas.

10

15

Los términos usados en la presente memoria se aclaran del siguiente modo:

20

Los prefijos (1C-4C) etc., tienen el significado de restringir el significado del grupo indicado a aquéllos con de 1 a 4 etc. átomos de carbono.

El término alquilo (1C-4C) representa un grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tienen 1-4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo (1C-4C) incluyen metilo, etilo, propilo, *isopropilo*, butilo y *terc*-butilo.

25

El término alquenoilo (2C-4C) representa un grupo alquenoilo ramificado o sin ramificar que tiene 2-4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquenoilo (2C-4C) incluyen etenilo, 1-propenilo y 2-propenilo.

El término alquinilo (1C-4C) representa un grupo alquinilo que tiene 2-4 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquinilo (2C-4C) incluyen etinilo y 1-propinilo.

30

El término acilo (1 C-4C) y acilo sin otro prefijo que especifique representan un grupo acilo derivado de un ácido carboxílico que tiene, respectivamente, 1-4 o, respectivamente, un número no especificado de átomos de carbono. El grupo acilo (1 C-4C) puede comprender un hidrocarburo que puede ser ramificado, no ramificado, saturado o insaturado. Ejemplos de grupos acilo (1C-4C) incluyen formilo, acetilo, propanoilo, propenoilo y pivaloilo. Cuando no se especifica el tamaño del acilo, indica que es menos crucial como se defina el grupo acilo. No solo puede estar en el intervalo corto de, por ejemplo, 1C-6C átomos de carbono, sino que también puede significar un grupo acilo de cadena larga, por ejemplo de un tamaño que tenga 6C-34C átomos de carbono u 8C-24C o cualquier grupo de intervalo menor o con restos alifáticos menos dimensionables, ejemplos de los cuales son 8C-20C o 10C-16C, que incluyen decanoilo y undecanoilo. Estos acilos (1C-34C) o (1C-24C) más dimensionables, opcionalmente también sustituidos, son muy adecuados para usar como profármacos para liberación extendida del compuesto no esterificado activo. Los profármacos de éster se pueden fabricar mediante esterificación de cada uno o los dos grupos hidroxilo en la fórmula general 1.

35

40

La presente invención se puede realizar en una serie de realizaciones:

Es una de estas realizaciones más específicas en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son como se ha definido en lo que antecede y R<sup>8</sup> es H.

En otras dos realizaciones, el compuesto es como en la definición principal de la invención o como en la realización más específica descrita anteriormente, de modo que en cada R<sup>1</sup> es H o F y R<sup>3</sup> es H o F.

5 En otra realización, R<sup>1</sup> es H o halógeno; R<sup>2</sup> es H, alquilo (1C-4C), acilo(1C-4C) o sulfamoilo; R<sup>3</sup> es H o halógeno; R<sup>4</sup> es H, alquilo (1-4C), alquenilo (2C-4C) o alquinilo (2C-4C); R<sup>5</sup> es metilo o etilo; R<sup>6</sup> es H o metilo; R<sup>7</sup> es H o metilo y R<sup>8</sup> es H o acilo.

En otra realización, R<sup>1</sup> es H o halógeno; R<sup>2</sup> es H, alquilo (1C-4C), acilo(1C-4C) o sulfamoilo; R<sup>3</sup> es H o halógeno; R<sup>4</sup> es H, alquilo (1-4C), alquenilo (2C-4C) o alquinilo (2C-4C); R<sup>5</sup> es metilo o etilo; R<sup>6</sup> es H o metilo; R<sup>7</sup> es H o metilo y R<sup>8</sup> es H.

10 En otra realización, R<sup>1</sup> es H o halógeno; R<sup>2</sup> es H, alquilo (1C-4C), acilo(1C-4C) o sulfamoilo; R<sup>3</sup> es H o halógeno; R<sup>4</sup> es H, alquilo (1-4C), alquenilo (2C-4C) o alquinilo (2C-4C); R<sup>5</sup> es metilo o etilo; R<sup>6</sup> es H o metilo; R<sup>7</sup> es H o metilo y R<sup>8</sup> es H o acilo. En otra realización, R<sup>1</sup> es H o halógeno; R<sup>2</sup> es H, alquilo (1C-4C), acilo(1C-4C) o sulfamoilo; R<sup>3</sup> es H o halógeno; R<sup>4</sup> es H, alquilo (1-4C), alquenilo (2C-4C) o alquinilo (2C-4C); R<sup>5</sup> es metilo o etilo; R<sup>6</sup> es H o metilo; R<sup>7</sup> es H o metilo y R<sup>8</sup> es H. EN otra realización, R<sup>1</sup> es H o halógeno; R<sup>2</sup> es H, alquilo (1C-4C), acilo(1C-4C) o sulfamoilo; R<sup>3</sup> es H o halógeno; R<sup>4</sup> es H, alquilo (1-4C); R<sup>5</sup> es metilo o etilo; R<sup>6</sup> es H o metilo; R<sup>7</sup> es H o metilo y R<sup>8</sup> es H.

15 En otra realización, R<sup>1</sup> es H o halógeno; R<sup>2</sup> es H, alquilo (1C-4C), acilo(1C-4C) o sulfamoilo; R<sup>3</sup> es H o halógeno; R<sup>4</sup> es propilo; R<sup>5</sup> es metilo o etilo; R<sup>6</sup> es H o metilo; R<sup>7</sup> es H o metilo y R<sup>8</sup> es H o acilo.

20 En otra realización, R<sup>1</sup> es H o halógeno; R<sup>2</sup> es H, alquilo (1C-4C), acilo(1C-4C) o sulfamoilo; R<sup>3</sup> es H o halógeno; R<sup>4</sup> es propilo; R<sup>5</sup> es metilo o etilo; R<sup>6</sup> es H o metilo; R<sup>7</sup> es H o metilo y R<sup>3</sup> es H.

25 En otra realización, R<sup>1</sup> es H o halógeno; R<sup>2</sup> es H, alquilo (1C-4C), acilo(1C-4C) o sulfamoilo; R<sup>3</sup> es H o halógeno; R<sup>4</sup> es H, alquilo (1-4C), alquenilo (2C-4C) o alquinilo (2C-4C); R<sup>5</sup> es metilo o etilo; R<sup>6</sup> es H o metilo; R<sup>7</sup> es H y R<sup>8</sup> es H o acilo. En otra realización, R<sup>1</sup> es H o halógeno; R<sup>2</sup> es H, alquilo (1C-4C), acilo(1C-4C) o sulfamoilo; R<sup>3</sup> es H o halógeno; R<sup>4</sup> es H, alquilo (1-4C), alquenilo (2C-4C) o alquinilo (2C-4C); R<sup>5</sup> es metilo o etilo; R<sup>6</sup> es H; R<sup>7</sup> es H y R<sup>8</sup> es H. En otra realización, R<sup>1</sup> es H o F; R<sup>2</sup> es H, alquilo (1C-4C), acilo(1C-4C) o sulfamoilo; R<sup>3</sup> es H o F; R<sup>4</sup> es H, alquilo (1-4C), alquenilo (2C-4C) o alquinilo (2C-4C); R<sup>5</sup> es metilo; R<sup>6</sup> es H; R<sup>7</sup> es H y R<sup>8</sup> es H o acilo.

En otra realización, R<sup>1</sup> es H o F; R<sup>2</sup> es H, alquilo (1C-4C), acilo(1C-4C) o sulfamoilo; R<sup>3</sup> es H o F; R<sup>4</sup> es H, alquilo (1-4C), alquenilo (2C-4C) o alquinilo (2C-4C); R<sup>5</sup> es metilo; R<sup>6</sup> es H; R<sup>7</sup> es H y R<sup>8</sup> es H.

30 En otra realización, R<sup>1</sup> es H o F; R<sup>2</sup> es H, alquilo (1C-4C), acilo(1C-4C) o sulfamoilo; R<sup>3</sup> es H o F; R<sup>4</sup> es propilo; R<sup>5</sup> es metilo; R<sup>6</sup> es H; R<sup>7</sup> es H y R<sup>8</sup> es H o acilo. En otra realización, R<sup>1</sup> es H o F; R<sup>2</sup> es H, alquilo (1C-4C), acilo(1C-4C) o sulfamoilo; R<sup>3</sup> es H o F; R<sup>4</sup> es propilo; R<sup>5</sup> es metilo; R<sup>6</sup> es H; R<sup>7</sup> es H y R<sup>8</sup> es H.

35 En otra realización, R<sup>1</sup> es H o halógeno; R<sup>2</sup> es H o acilo(1C-4C); R<sup>3</sup> es H o halógeno; R<sup>4</sup> es H, alquilo (1-4C), alquenilo (2C-4C) o alquinilo (2C-4C); R<sup>5</sup> es metilo o etilo; R<sup>6</sup> es H o metilo; R<sup>7</sup> es H o metilo y R<sup>8</sup> es H o acilo. En otra realización, R<sup>1</sup> es H; R<sup>2</sup> es H o acilo(1C-4C); R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> es propilo; R<sup>5</sup> es metilo; R<sup>6</sup> es H; R<sup>7</sup> es H y R<sup>8</sup> es H o acilo. En otra realización, R<sup>1</sup> es H; R<sup>2</sup> es H; R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> es propilo; R<sup>5</sup> es metilo; R<sup>6</sup> es H; R<sup>7</sup> es H y R<sup>8</sup> es H o acilo.

40 Un compuesto de acuerdo con la invención se usa para tratar la endometriosis en vista de un efecto antiproliferativo sobre el endometrio y un efecto antiproliferativo y antiinflamatorio sobre el tejido endometriótico. Con la mejora de la tolerancia, un compuesto de acuerdo con la presente invención también puede proporcionar un tratamiento eficaz sencillo, preferentemente por vía de administración oral, en las primeras etapas de la enfermedad en una población de pacientes familiarizada con los métodos anticonceptivos. El tratamiento oral está disponible mediante administración de un compuesto de acuerdo con la invención en una formulación farmacéutica. Durante el

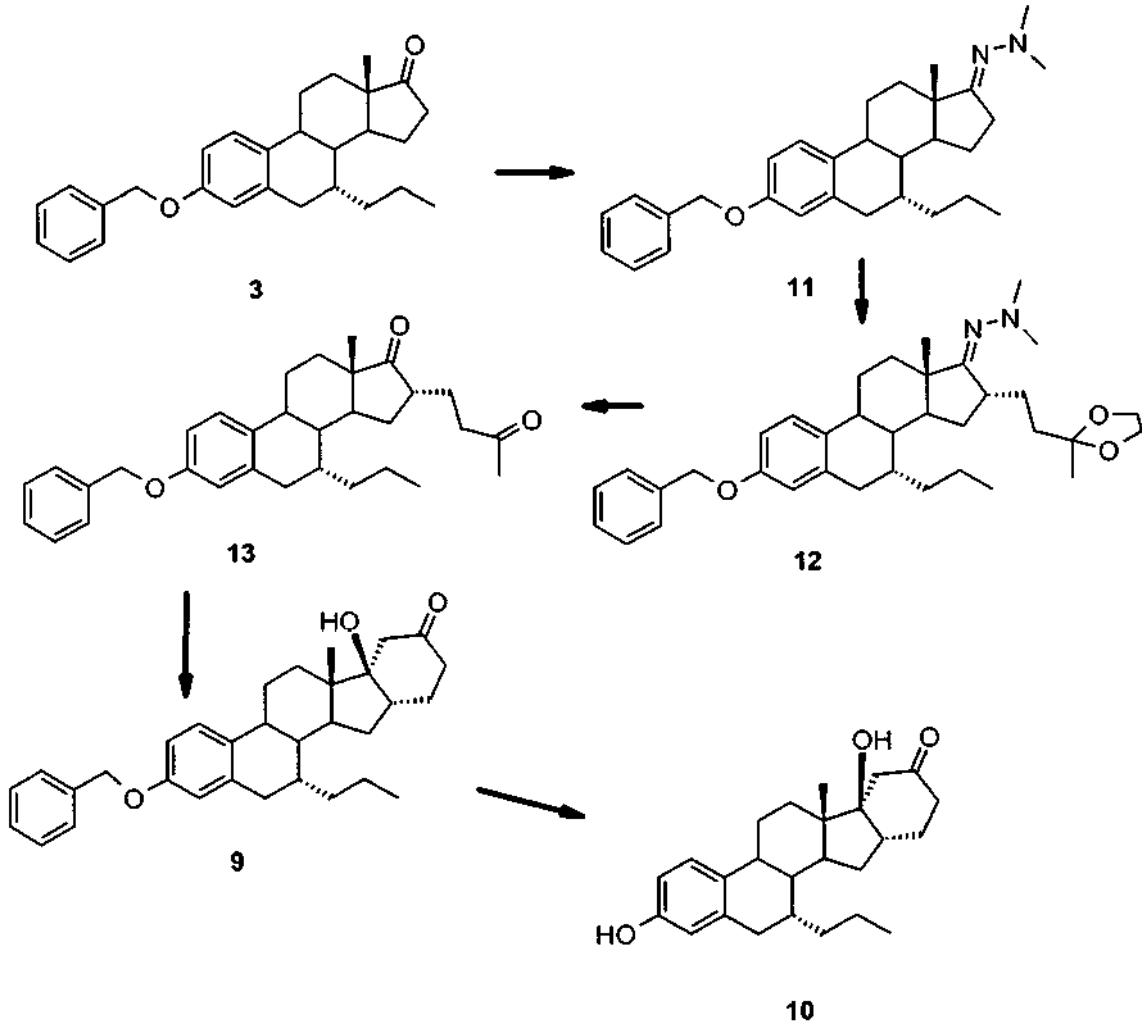
45 tratamiento con un compuesto de acuerdo con la invención se puede evitar, parcial o completamente, la hemorragia regular (induciendo amenorrea). Esto es particularmente útil en el tratamiento de la endometriosis, ya que disminuye o previene la menstruación retrógrada y, de este modo, minimiza la recurrencia de la enfermedad.

50 Un compuesto de acuerdo con la invención también se puede usar para anticoncepción. Además, a la luz de la propiedad de los compuestos de acuerdo con la invención para disminuir o prevenir la hemorragia regular, un compuesto de acuerdo con la invención es también muy útil para uso en la terapia hormonal en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas, por ejemplo para el tratamiento de síntomas climatéricos, de modo que se induce amenorrea como un efecto altamente deseable. En compuesto de acuerdo con la invención tiene un efecto terapéutico y anticonceptivo, al tiempo que induce un endometrio principalmente atrófico e inactivo, mostrando algunos sujetos conversión en endometrio secretor (de tipo P). De este modo, este tratamiento evita la proliferación endometrial o hiperplasia. Los compuestos de acuerdo con la invención son también útiles para el tratamiento de

55 otras afecciones relacionadas con la menstruación, tales como fibroides y hemorragia uterina disfuncional y para el tratamiento de la osteoporosis.

- Sin pretender quedar ligado a teoría alguna, parece que el compuesto de acuerdo con la presente invención puede contrarrestar mediante una actividad estrogénica parcial la disminución progresiva de la producción de estrógenos en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas, de modo que ayuda a estas mujeres a pasar suavemente por la menopausia. Se cree que la actividad antiestrogénica parcial de estos compuestos es responsable de los superiores efectos antiproliferativos sobre el endometrio, indicados por seguridad endometrial, angiogénesis reducida y el potencial de tratar la endometriosis tanto a nivel sintomático como molecular apuntando y modificando la enfermedad mediante antagonismo de la activación local de ER $\alpha$  y ER $\beta$  en los tejidos endometrióticos (para una revisión, véase Bulun y col., N Engl J Med 2009; 360:268-79). Un hallazgo de lo más sorprendente es la propiedad de un compuesto de acuerdo con la invención para combinar la actividad estrogénica parcial con un efecto progestagénico parcial y un efecto anti-progestagénico parcial. Ambas actividades se observan a concentraciones en el intervalo nanomolar. Se cree que el perfil (anti)estrogénico / (anti)progestagénico parcial del compuesto es responsable del cese del crecimiento folicular y de la inhibición de la ovulación (actividad progestagénica parcial), seguridad endometrial (actividad progestagénica parcial y antiestrogénica parcial), y mejor perfil de hemorragia (actividad progestagénica parcial y actividad antiestrogénica parcial), regresión de la lesión endometriótica (actividad progestagénica parcial y actividad antiestrogénica parcial) y un perfil de efectos secundarios generales mejor (sobre sensibilidad de las mamas, ganancia de peso, estado de ánimo, acné) en comparación con el tratamiento de combinación estrogénico/progestagénico conocido. Habida cuenta de los efectos combinados sobre los receptores de estrógenos y progestágeno en un solo compuesto, un compuesto de acuerdo con la invención es particularmente ventajoso porque se puede usar en los usos médicos mencionados en el presente documento como ingrediente activo de un medicamento sin la necesidad de combinar con e tratamiento con un compuesto progestagénico y antiprogestagénico. La presencia de actividad antiprogestagénica y progestagénica en un compuesto de acuerdo con la invención proporciona un efecto medicinal que se puede obtener con los compuestos de la técnica anterior únicamente mediante regímenes de tratamiento de combinación de fármacos, como, por ejemplo, COC.
- El compuesto de acuerdo con la invención tiene ventajas concretas en vista de su seguridad en el uso médico.
- En comparación con los compuestos de la técnica anterior, en concreto algunos de los divulgados en el documento WO 2002/00682, el compuesto de acuerdo con la invención tiene una actividad agonista estrogénica muy reducida. En su lugar, es un antagonista con algún efecto agonista residual sobre ER $\alpha$ , que en el presente documento se incida como efecto (anti)estrogénico parcial. Esto reduce la desventaja de un efecto estrogénico excesivo todavía más. Además, un compuesto de acuerdo con la invención tiene mejor biodisponibilidad. Un menor impacto de los metabolitos, en comparación con algunos de estos compuestos de la técnica anterior, tiene la ventaja de reducir la posibilidad de inducir otros efectos secundarios no terapéuticos y adversos.
- El tratamiento de la endometriosis con un compuesto de acuerdo con la invención proporciona una mejora en vista de la supresión del crecimiento de las lesiones en comparación con el tratamiento de la endometriosis con una combinación de un estrógeno y un progestágeno. La interacción parcial con el receptor de progestágeno en combinación con el perfil de interacción antiestrogénica parcial de un compuesto de acuerdo con la invención tiene efectos antiproliferativos, no solo sobre el endometrio sino también sobre la lesión endometriótica, de modo que se apunta a la enfermedad a un nivel más molecular primario y se obtiene un efecto de tratamiento más favorable al tiempo que se salvaguarda el perfil de seguridad para el endometrio.
- Un compuesto de acuerdo con la invención contiene un anillo de ciclohexanona anelado en la posición 16,17 del esqueleto esteroideo. Los procedimientos para condensar anillos ya se han esbozado en, por ejemplo, Loozen y col. (Documento EP 0.869.132). Generalmente, los procedimientos usando una cadena adecuadamente funcionarizada en la posición C16 $\alpha$  que, mediante intermedios organometálicos (p. ej., derivados de metales alcalinos o de tierras raras como el samario) tienen el anillo cerrado en la posición C17 $\alpha$ . Con el fin de obtener los productos reivindicados (es decir, con una función cetona adicional en el anillo condensado), tiene que estar en su lugar la funcionalidad adecuada (como dobles enlaces, cetales etc.), lo que permite la conversión en estas cetonas una vez que se han llevado a cabo los cierres del anillo. Opcionalmente se tienen que realizar una o más etapas adicionales para eliminar otros grupos protectores (como 3-bencilo, alquil o siliéteres. Para este fin es más eficaz una unión más específica de un fragmento de 16 $\alpha$ -butanona protegida por cetral.
- La desprotección de la función cetral y presentar el material a las condiciones de tipo aldol proporciona con eficiencia estructuras de ciclohexanona condensadas. Un ejemplo de esto se encuentra en el Esquema 1 (véanse las referencias 6a, 6b y 6c para los sintones usados).

Esquema 1

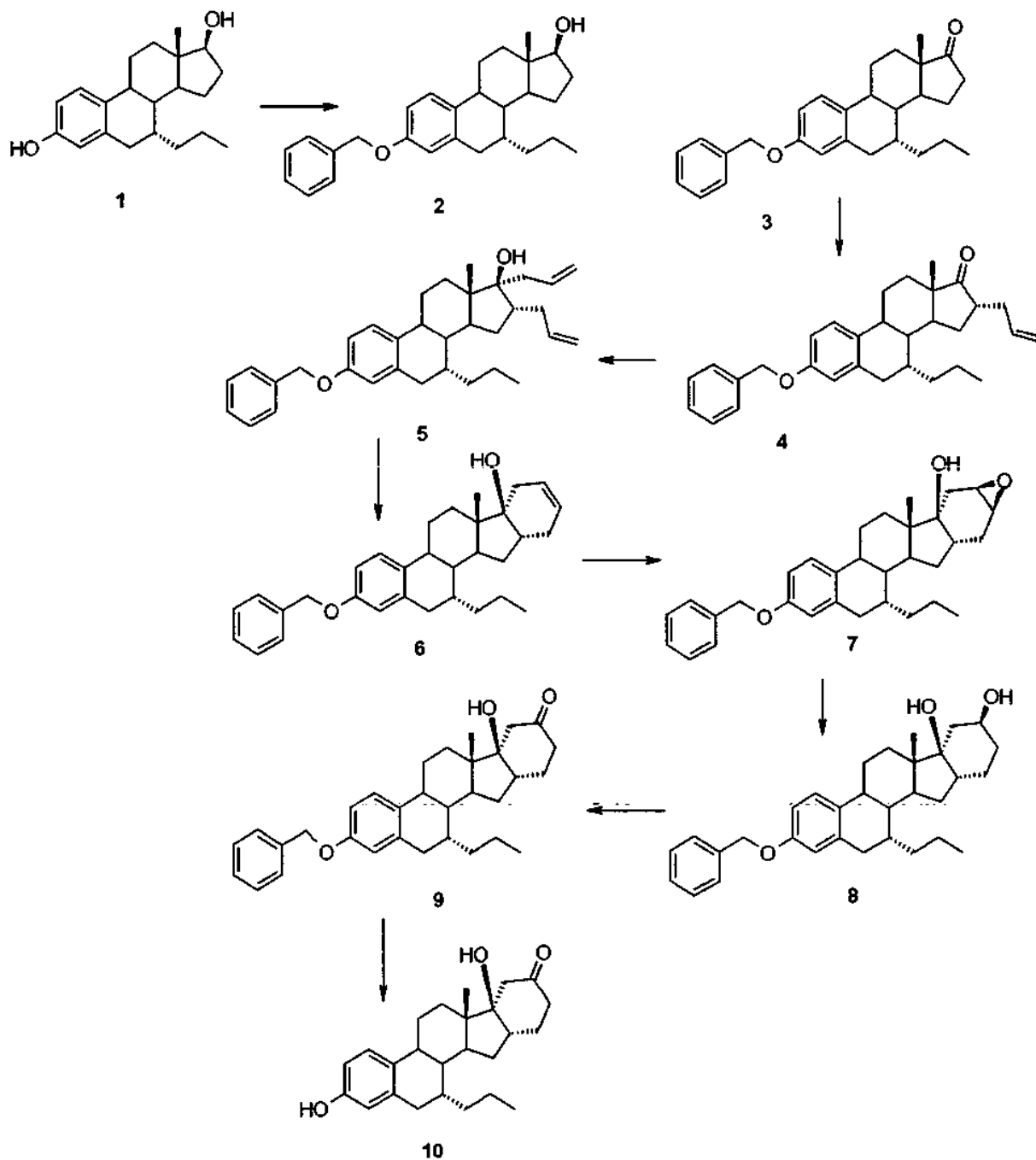


5 Como alternativa, tras aplicar reacciones de metatesis bien conocidas (con sistemas catalíticos derivados de Ru, Mo y W), las cadenas 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -olefínicas adecuadamente funcionalizadas se pueden convertir en ciclohexenos (referencia 1). Estas, después de sufrir varias transformaciones de grupo funcional rutinarias, como epoxidación, apertura de anillo reductora y oxidación, producen cetonas como se formulan.

Los materiales de partida a este respecto son, preferentemente, 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -dialilesteroides disponibles fácilmente, tal como el compuesto 5 (véase el Esquema 2).

10

Esquema 2



La síntesis de derivados esteroideos en general ha sido ampliamente documentada en la literatura (p. ej., referencia 2).

- 5 Específicamente, se han publicado procedimientos eficientes para la introducción de halógenos en el anillo aromático en la posición C1 o C4 (referencias 3-a-l).

Para introducir flúor normalmente se pueden usar reactivos de fluoracilo normalmente fuertes como triflato de N-fluoropiridinio o N-fluorobis(trifluorometil)sulfonilimida. Los isómeros 2-F y 4-F que generalmente resultan se pueden separar mediante cromatografía. Estas operaciones se llevan a cabo, preferentemente, en las primeras etapas de la síntesis. Enfoques más regioselectivos comprenden, por ejemplo, la reacción de las 4-ene-3-onas adecuadas o con la enamina, seguida de la reacción con fluoruro de perclorilo y la posterior aromatización, para dar 4-fluoroestradiolos.

- 10 Otro enfoque para introducir selectivamente flúor consiste en aplicar reacciones de tipo Schiemann aislando primero

los derivados 2 y 4-nitro, reduciéndolos a las anilinas adecuadas y aplicando la química de diazonio convencional, La cloración se puede llevar a cabo con reactivos de cloración como el cloruro de sulfurilo, que conducen, principalmente, a 4-cloro-estronas o 4-cloroestradiol, mientras que para obtener de forma selectiva derivados de 2-cloro está disponible una vía más circuito que se inicia a partir de derivado 4-nitro. Esto se puede clorar primero en la

5 posición C2, tras lo cual se realiza una eliminación reductora en dos etapas del grupo nitro, es decir reducción en la anilina, conversión a una sal de diazonio y eliminación con ácido hipofosfórico. Un procedimiento alternativo directo para la introducción regioselectiva de átomos de cloro o de bromo implica la conversión de complejos de estronas con 2-talio (III) de estronas con cloruro de cobre o bromuro de cobre.

10 Procedimientos alternativos para la síntesis de regioisómeros consisten en la dibromación a 2,4-dibromoestradioles, seguida de la reducción regioselectiva con paladio sobre carbón o la aplicación de agentes como KI, ácido fórmico o ácido ascórbico.

15 La introducción de sustituyentes alquilo en la posición C7 $\alpha$  se consigue, generalmente, mediante la reacción de 4,6\_dian-3-onas con organocupratos para producir 7 $\alpha$ -alquil-4-en-3-onas, que, tras la aromatización, proporcionan 7 $\alpha$ -alquilestra-1,3,5(10)-trien-3-oles. Los 7 $\beta$ -isómeros que se producen a partir de estos procedimientos (en cantidades variables dependiendo de las condiciones y sustituyentes) se eliminan mediante cromatografía o cristalización en las etapas adecuadas (referencias 1,7).

20 Los sustituyentes C15 $\beta$  se introducen estereoselectivamente mediante reacción de 15-ene-17-onas con organocupratos. Con el fin de obtener los 15 $\alpha$ -isómeros requeridos, se introduce un doble enlace de nuevo (p. ej., mediante oxidación de Saegusa de 17-sililenolatos), que, tras reducción catalítica, fuerza al sustituyente en C15 en una posición 15 $\alpha$  (referencia 4). Como alternativa se obtienen estronas 15 $\alpha$ -sustituidas mediante producción inicial de un grupo 15 $\beta$  ciano, que, tras isomerización catalizada con bases, se convierte en un grupo 15 $\alpha$ -ciano y, como tal, adecuada para interconversión del grupo funcional en los 15 $\alpha$ -derivados deseados (referencia 5). Un abordaje directo para sintetizar los esteroides de 15 $\alpha$ -alquilo consiste en la síntesis total biomimética como se pone de ejemplo con la construcción de 15 $\alpha$ -metiestrona.

25 En el caso en que es requieran derivados de 12-etilo, se pueden usar la 13-etilestrona o 13-etilnordion, ambos disponibles mediante procedimientos sintéticos totales (como está ampliamente documentado en la química de los esteroides anticonceptivos) como materiales de partida en las secuencias indicadas en los Esquemas 1 y 2.

### **Figura**

30 Figura 1- Efecto de la dosificación oral diaria durante 4 semanas con EE y el compuesto 10 sobre el peso uterino de ratas hembra ovariectomizadas.

### **Referencias:**

- 1a) Bulun y col., N Engl J Med 2009; 360:268-79
- 1b) H.J.J. Loozen y col., EPO 869 132 A1
- 35 2) Véase, por ejemplo, J. Fried y J. Edwards, Organic Reactions in Steroid Chemistry, Vol I / II; Nostrand Reinhold Company, New York, 1972; y C.Djerassi, Steroid Reactions; Holden-Day Inc., San Francisco 1960
- 3a) A.J. Tomson, J.P. Horwitz, J. Org. Chem., 24, 2056 (1959)
- 3b) W. T. Pennington, G. Resnati, D.D. Dessmarteau, J. Org. Chem., 57, 1536 (1992)
- 3c) T. Utne, R.B. Jobson, R.B. Babson, J. Org. Chem., 33, 2469 (1969)
- 40 3d) H. Ali, J. Rousseau, T.G. Gantchev, J.E. van Lier, J. Med. Chem., 36, 4255 (1993)
- 3e) H. Ali, J. Rousseau, J.E. van Lier, J. Med. Chem., 36, 3061 (1993)
- 3f) V.C.O. Njar, T. Arunachalam, E. Caspi, J. Org. Chem., 48, 1007 (1983)
- 3g) Y. Seimbille, H. Ali, J. van Lier, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 657 (2002)
- 3h) P.C. Bulman Page, F. Hussain, J. Maggs, P. Morgan, B.K. Park, Tetrahedron, 46, 2059 (1990)
- 45 3i) D.S. Wilbur, H. A. O'Brien Jr., J. Org. Chem., 47 (2), 359 (1982)
- 3j) E. Schwenk, C. G. Castle, E. Joachim, J. Org. Chem., 28, 136 (1963)
- 3k) P.C. Bullman Page, F. Hussain, N.M. Bonham, P. Morgan, J.L. Maggs, B. Kevin Park, Tetrahedron, 47, 2871



(1991)

31) M. Numazawa, K. Kimura, M. Ogata, M. Nagaoka, J. Org Chem, 50 (25), 5421 (1985)

4) J.R. Bull, M.Loedolff, J. Chem. Soc., Perkin Trans.I, 1269 (1996)

5) M.B Groen, F.J.Zeelen, Rec. Trav. Chim. Pays Bas 98 (4), 239 (1979)

5 6a) E. Keinan, S.C. Sinha, A. Sinha-Baghi, J. Chem. Soc., Perkin Trans 1, 3333 (1991)

6b) Q. Zhang, Y. Wu, Tetrahedron, 63, 10407 (2007).

6c) B.M. Trost, R.A. Kunz, J. Amer. Chem. Soc., 97, 7152 (1975).

7) H.J.J. Loozen, A.G.H. Ederveen, F.A. Dijcks, WO 2006/027347 A1.

10 Un compuesto de acuerdo con la invención se puede usar en terapia mediante administración directa del compuesto farmacéuticamente purificado sin aditivos, pero es más frecuente y más cómodo fabricar una formulación farmacéutica del compuesto con uno o más excipientes farmacéuticos y/o aditivos. Dichas formulaciones se pueden adaptar para vías de administración concretas, como las vías oral, bucal, parenteral, transdérmica, transmucosa y vaginal. Cada vía de administración requiere adaptaciones especiales con el fin de optimizar la absorción en la circulación sistémica del receptor o para optimizar la acción local en el tejido diana del receptor. Otras vías de administración de las medicinas que comprenden un compuesto de acuerdo con la invención pueden ser para inyección en venas, subcutánea o intramuscular. Los compuestos pueden también administrarse con auxiliares para obtener resorción transdérmica o transmucosa en el cuerpo del receptor. Transmucoso significa, por ejemplo, absorción dentro de la cavidad oral, dentro de la nariz, dentro de la vagina o mediante el tejido rectal. Formas de dosificación adecuadas para administración bucal, pulmonar o nasal se pueden preparar en pulverizadores o supositorios El receptor puede ser un ser humano o un animal. Dado que las enfermedades en las que se pueden usar los compuestos están en el área de la atención sanitaria de las mujeres, también se contempla la vía de administración vaginal. Un medicamento se puede formular en forma de un dispositivo para liberación vaginal del fármaco, como en una mezcla con un polímero flexible para un dispositivo intrauterino extraíble o un dispositivo vaginal extraíble, por ejemplo en forma de un anillo. Los polímeros u otros aditivos también se pueden usar para un implante parenteral, como un implante subcutáneo para liberación extendida de un fármaco de acuerdo con la invención. Como tales, las formulaciones de liberación extendida u otras formulaciones dirigidas a perfiles de absorción concretos también entran dentro del alcance de la invención. Un compuesto de acuerdo con la invención, en concreto el compuesto 10, es muy soluble en agua, en particular en comparación con Org 41621 (véase el documento WO2002/00682). Esto ofrece una ventaja para los usos en la fabricación de medicamentos en los que se desea una solubilidad más alta, como en una formulación bebible o inyectable.

35 Un compuesto de acuerdo con la invención se administrará a un receptor para el objetivo terapéutico pretendido en una cantidad terapéuticamente eficaz. Una cantidad terapéutica a seleccionar para un receptor puede depender de peso, el estado de salud, la gravedad de la enfermedad, los riesgos de efectos secundarios y la vía de administración del receptor. En general, la dosis diaria o cantidad en una unidad de dosificación para la administración diaria estará dentro del intervalo de 1000 mg a 0,005 mg. Un intervalo más preferido es de 10 mg a 0,05 mg. Para las formulaciones de liberación extendida y dispositivos, la cantidad en la formulación es mayor para la liberación de la cantidad diaria, como se ha indicado anteriormente.

40 Los compuestos de acuerdo con la invención también se pueden usar para fines diagnósticos. Por ejemplo, se pueden usar compuestos marcados con isótopos para identificar patologías o rastrear la presencia de moléculas en localizaciones concretas en el cuerpo de un paciente. La presente invención también abarca compuestos marcados con isótopos de acuerdo con la fórmula I. Esta fórmula y modo de definir los compuestos de acuerdo con la invención incluye, por ejemplo, compuestos deuterados, como es habitual en esta manera de representación de un grupo de compuestos. Otros ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, halógenos u oxígeno, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$ , respectivamente.

50 La sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (es decir,  $^2\text{H}$ ) puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de la mayor estabilidad metabólica (p. ej., incremento de la semivida *in vivo* o reducción de los requisitos de dosificación) y, por tanto, se puede preferir en algunas circunstancias.  $^{11}\text{C}$  y  $^{18}\text{F}$  son los isótopos preferidos para incorporar en un compuesto de la invención para usar como trazador en las PET (tomografía por emisión de positrones). Los compuestos marcados con isótopos de Fórmula 1 generalmente se pueden preparar mediante los procedimientos siguientes análogos a los divulgados en los Esquemas y/o en los Ejemplos siguientes de la presente memoria sustituyendo un reactivo marcado isotópicamente adecuado por un reactivo no marcado isotópicamente.

#### Ejemplos para síntesis de acuerdo con el Esquema 2

55 (Si al nombrar los compuestos en esta memoria surge una ambigüedad sobre la estructura química de un

compuesto y la ambigüedad en el nombre no se puede aclarar corrigiendo un error obvio habida cuenta de los contenidos totales de la presente memoria, los dibujos de las estructuras en los esquemas son decisivos para determinar la estructura que se pretende).

(7a,17p-7-propilestra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol (compuesto 1)

- 5 A una solución de 360 mg de 7a,17[3-7-propilestra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol-(17-acetato) (véase la ref 1) en una mezcla de 10 ml de THF y 10 ml de metanol se añadieron 150 mg de NaOH. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Después, la reacción se concentró y el residuo se diluyó con agua y se acidificó con HCl 1N. El producto se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua, se secó y se concentró y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice usando un gradiente de heptano / acetato de etilo como eluyente. El material purificado aislado de este modo se trató con acetona, agua, para dar 250 mg de material cristalino blanco; p.f. 104-107 °C.

R<sub>f</sub> 0,24 (heptano / acetato de etilo 7/3). RMN (CDCl<sub>3</sub>) 0,77 (s, 3, CH<sub>3</sub>), 0,87 (t, 3, CH<sub>3</sub>), 8 2,76 y 2,85 (dd, 2, CH<sub>2</sub>), 3,72 (t, 1, CHOH), 6,52 (d, 1, H-4), 6,62 (dd, 1, H-2), 7,12 (d, 1, H-1).

(7a,17p)-3-(fenilmetoxi)-7-propilestra-1,3,5(10)-trien-17-ol (compuesto 2)

- 15 A una solución de 5 g de (7a,17[3-7-propilestra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol en 15 ml de DMF se añadieron 13 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y 3,3 ml de bromuro de bencilo.

La reacción se agitó durante 3 horas y se trabajó vertiéndola en agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó y se concentró. El material bruto se cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> para proporcionar 6,1 g de (7α,17β)-3-(fenilmetoxi)-7-propilestra-1,3,5(10)-trien-17-ol.

- 20 R<sub>f</sub> 0,32 (heptano / acetato de etilo 7/3).

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,77 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,87 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-prop.), 5,02 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O-bencil), 3,76 (m, 1H, CHOH), 6,71 (d, 1H, H4), 6,78 (dd, 1H, H2), 7,20 (d, 1H, H1), 7,28-7,44 (m, 5H, bencilarom).

(7α)-3-(fenilmetoxi)-7-propilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (Compuesto 3)

- 25 Una solución de 30 g de NaOCl al 15 % en agua y 0,15 g de NaBr se añadieron a 0-5 °C a una solución de 10 g de (7α,17β)-3-(fenilmetoxi)-7-propilestra-1,3,5(10)-trien-17-ol y 200 mg de TEMPO en 80 ml de acetato de etilo. La mezcla se agitó enérgicamente y la reacción se monitorizó mediante TLC.

- 30 Una vez completada la reacción se eliminó el exceso de reactivo añadiendo una solución de 15 g de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> en 100 ml de agua al tiempo que se enfriaba hasta 5-10 °C. Después de agitar durante 1/2 hora se separó la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron y se concentraron, y el producto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice, para dar 8,5 g del compuesto **3**,

R<sub>f</sub> 0,50 (heptano / acetato de etilo 7/3).

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,89 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,90 (s, 3H, 18CH<sub>3</sub>), 2,80 (d, 1H, 6CH<sub>2</sub>), 2,93 (dd, 1H, 6CH<sub>2</sub>), 5,02 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O-).

(7α,16α)-3-(fenilmetoxi)-16-(2-propenil)-7-propilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (Compuesto 4)

- 35 Una solución de 10,3 ml de LiHMDS 1M se añadió a 15 ml de THF seco y se enfrió hasta -40 °C. Después, una solución de 4,65 g de (7α,17β)-3-(fenilmetoxi)-7-propilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 15 ml de THF se añadió gota a gota y se continuó agitando a -40 °C durante 1 hora. Una solución de 1,05 ml de bromuro de alilo en 5 ml de THF se añadió gota a gota, la mezcla se agitó a -20 °C durante una hora más y después se vertió en NH<sub>4</sub>Cl sat. y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó, se secó y se concentró, y el producto se purificó mediante cromatografía, para dar 4,2 g del compuesto **4**.

R<sub>f</sub> 0,65 (heptano / acetato de etilo 7/3).

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,89 (t, 3H, propilCH<sub>3</sub>), 0,94 (s, 3H, 18CH<sub>3</sub>), 2,77 y 2,92 (d + dd, 2H, H6), 5,04 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OPhe), 5,09 (m, 2H, alilCH<sub>2</sub>), 5,75 (m, 1H, alilCH).

(7α,16α,17β)-3-(fenilmetoxi)-7-propil-16,17-bis(2-propenil)estra-1,3,5(10)-trien-17-ol (Compuesto 5)

- 45 A una solución de 29,2 ml de bromuro de alilmagnesio 1M en éter se añadieron 80 ml de THF seco. La mezcla se enfrió hasta -60 °C y gota a gota se añadió una solución de 10 g de (7α,16α)-3-(fenilmetoxi)-16-(2-propenil)-7-propilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 50 ml de THF. La mezcla se agitó durante una hora y media más a -60 °C y se dejó aumentar hasta 0 °C y se agitó a dicha temperatura durante 1 hora. A continuación la mezcla de reacción se vertió NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con NaCl saturado y se secó y se concentró. Los restos se cromatografiaron sobre SiO<sub>2</sub> (heptano/acetato de etilo) para proporcionar 7,2 g del compuesto **5**.

R<sub>f</sub> 0,32 (heptano / acetato de etilo 9/1) 0.26 (material de partida 0,45). RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,89 (t, 3, propil), 0,95 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 2,75-2,85 (d + dd, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 5,02 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-bencil), 4,98-5,20 (m, 4H, 2x alil CH<sub>2</sub>), 5,79 y 6,07 (2x m, 2H, alil CH), 6,70 (d, 1H, H-4), 6,87 (dd, 1H, H<sub>2</sub>), 7,18 (d, 1H, H<sub>1</sub>), 7,30-7,44 (m, 5H, bencil).

(7 $\alpha$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3-(fenilmetoxi)-7-propil-16,24-ciclo-19,21-dinorcola-1,3,5(10),22-tetraen-17 $\beta$ -ol (Compuesto 6)

- 5 A una solución de 6,7 g del compuesto 5 en 120 ml de diclorometano se añadieron 0,4 g de catalizador de Grubbs y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. Tras 1 hora, se añadió una porción adicional de 0,4 g de catalizador y se agitó durante 1 hora más hasta la finalización de la reacción.

El disolvente se evaporó y se añadieron 150 ml de tolueno y 40 g de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. La mezcla se agitó durante 1 hora a 60 °C y después se filtró sobre celite. El filtrado se concentró para dar 6,17 g del producto.

- 10 RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,87 (t, 3H, propilo), 0,98 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 2,74 y 2,90 (d + dd, 2H, 6-CH<sub>2</sub>), 5,02 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-bencilo), 5,96 (m, 2H, olefina ciclohexeno), 6,70 (d, 1H, H-4), 6,87 (dd, 1H, H<sub>2</sub>), 7,21 (d, 1H, H<sub>1</sub>), 7,16-7,44 (m, 5H, fenilo).

(7 $\alpha$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,22 $\beta$ ,23 $\beta$ )-22,23-epoxi-3-(fenilmetoxi)-7-propil-16,24-ciclo-19,21-dinorcola-1,3,5(10)-trien-17-ol (Compuesto 7)

- 15 A una solución de 6 g del compuesto 6 en 150 ml de diclorometano se añadieron 6 g de NaHCO<sub>3</sub> y 3,9 g de ácido meta-cloroperbenzoico al 70 % manteniendo la mezcla de reacción a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas. Se añadió agua y el producto se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó una vez con 100 ml de solución al 5 % de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se secó y se concentró. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (gradiente de heptano / acetato de etilo) para dar 3,7 g de  $\beta$ -epóxido 7.

- 20 R<sub>f</sub> 0,32 (heptano / acetato de etilo) (R<sub>f</sub> del material de partida 0,40). RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 0,88 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,55 (m, 1H, 9-H), 2,92 (dd, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 2,75 (d, 1H, 6-CH<sub>2</sub>), 3,32 (t, 1H, CHO-epóxido), 3,38 (t, 1H, -CHO-epóxido), 5,02 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O),

(7 $\alpha$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,22 $\beta$ )-3-(fenilmetoxi)-7-propil-16,24-ciclo-19,21-dinorcola-1,3,5(10)-trien-17,22-diol (Compuesto 8)

- 25 Una solución de 4,16 g de epóxido 7 en 20 ml de THF seco se añadió gota a gota a una suspensión de 340 mg de LiAlH<sub>4</sub> en 30 ml de THF y después se sometió a reflujo durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y el reactivo se inactivó mediante la posterior adición de 0,35 ml de agua, después 0,35 ml de NaOH al 18 % y 1,2 ml de agua. La mezcla se agitó durante 10 minutos y después se filtró sobre celite, y el filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía, para dar 3,35 g del compuesto 8;

Pf 146-147 °C; R<sub>f</sub> 0,20 (tol./ acetato de etilo 8/2).

- 30 RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,88 (t, 3H, CH<sub>3</sub> propilo), 0,90 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 4,26 (a,m, 1H, CHOH), 5,02 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-bencilo), 6,70 (d, 1H, H<sub>4</sub>) 6,78 (dd, 1H, H<sub>2</sub>) 7,18 (d, 1H,H<sub>1</sub>), 7,15-7,44 (m, 5H, fenilo).

(7 $\alpha$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-hidroxi-3-(fenilmetoxi)-7-propil-16,24-ciclo-19,21-dinorcola-1,3,5(10)-trien-22-ona (Compuesto 9)

- 35 A una solución de 7,4 g de N-metilmorfolino-N-óxido en 150 ml de diclorometano se añadieron 385 mg de perutenato de tetrapropilamonio y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Después se añadieron 20 g del compuesto 8 en 150 ml de diclorometano. La reacción se completó después de 4 horas. La mezcla se concentró hasta 100 ml y se añadieron 150 ml de éter dietílico y 2 g de carbón. La agitación continuó durante la noche. Los sólidos se filtraron sobre celite y el filtrado se concentró, y el residuo se purificó pasándolo a través de una columna de sílice corta, para proporcionar 14,5 g del compuesto 9.

R<sub>f</sub> 0,25 (heptano / acetato de etilo 7/3).

- 40 RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,88 (t, 3H, CH<sub>3</sub> propilo), 0,97 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 2,40 y 2,76 (dd, 2H, CHOH-CH<sub>2</sub>-CO), 2,75 y 2,90 (dd, 2H, benziloicoC6), 5,00 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O), 6,70 (d, 1H, H<sub>4</sub>), 6,79 (dd, 1H, H<sub>2</sub>), 7,19 (d, 1H, H<sub>1</sub>), 7,30-7,44 (m, 5H, fenilo).

(7 $\alpha$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3,17-dihidroxi-7-propil-16,24-ciclo-19,21-dinorcola-1,3,5(10)-trien-22-ona (Compuesto 10)

Una solución de 14 g del compuesto 9 en 280 ml de etanol se cargó con 1,4 g de 5 % Pd/C y 1 ml de trietilamina.

- 45 La mezcla se hidrogenó a 1,5 atmósfera de gas H<sub>2</sub>. Después de finalizada la reacción, se eliminó el hidrógeno mediante bombeo y se reemplazó por gas nitrógeno, y la mezcla se filtró sobre celite. El filtrado se concentró y se co-evaporó varias veces para eliminar el etanol y después se cristalizó en 20 ml de acetato de etilo/tolueno (1/1/ v/v) para proporcionar 8,05 g del compuesto 10. R<sub>f</sub> (tolueno / acetato de etilo, 1/1) 0,45.

RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,82 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,86 (t, 3H, CH<sub>3</sub> propilo), 6,42 (d, 1H, H<sub>4</sub>), 6,50 (dd, 1H, H<sub>2</sub>), 7,05 (d, 1H, H<sub>1</sub>), 9,00 (s, 1H, 3-OH).

- 50 El compuesto 10 se purificó mediante cristalización en acetonitrilo del siguiente modo:

El compuesto bruto se disolvió en acetonitrilo y se concentró hasta 10 partes en volumen (1 g en 10 ml). Tras la adición de una semilla de cristal inmediatamente se produjo la cristalización. Tras una noche en el refrigerador, se filtraron los cristales, se lavaron con acetonitrilo frío y se secaron al vacío a temperatura ambiente hasta el peso constante. Los cristales, obtenidos con un rendimiento del 75 %, contenían un 3,7 % de acetonitrilo m/m. La forma cristalina obtenida de este modo es un solvato de acetonitrilo del compuesto **10**.

A partir del solvato de acetonitrilo cristalino del compuesto 10 se obtuvo un ansolvato cristalino purificado del compuesto **10**.

El solvato de acetonitrilo se transformó en un ansolvato calentando a 80 °C durante 24 horas al vacío.

### Ejemplos para síntesis de acuerdo con el Esquema 1

#### 10 Dimetilhidrazona de (7 $\alpha$ )-3-(fenilmetoxi)-7-propilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (Compuesto 11)

A una solución de 35 g de (7 $\alpha$ )-3-(fenilmetoxi)-7-propilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 150 ml de tolueno se añadieron 13 ml de dimetilhidrazina y 0,7 ml de TFA.

La mezcla de reacción se calentó durante 3 horas a 110 °C. La mezcla de reacción se enfrió después hasta la TA y se vertió en 100 ml de solución de NaHCO<sub>3</sub> saturado. La capa orgánica se separó, se lavó una vez con NaHCO<sub>3</sub> saturado, se secó y se concentró. El residuo se cromatografía sobre SiO<sub>2</sub> para dar 25 g de la dimetilhidrazona.

R<sub>f</sub> 0,27 (heptano / acetato de etilo 7/3).

RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,85-0,89 (tr + s, 6H, 18-CH<sub>3</sub> + propil-CH<sub>3</sub>), 2,48 (s, 6H, dimetilhidrazona), 6,71 y 6,79 (d + dd, 2H, H2 y H4).

#### 20 (7 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-16-12-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)ethil]-3-(fenilmetoxi)-propilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona dimetilhidrazona (Compuesto 12)

A una solución de 8,2 g del compuesto 11 en 50 ml de THF seco se añadieron, gota a gota, 12, 5 ml de una solución 1,6 M de BuLi en hexanos a -60 °C. Después de agitar durante 15 minutos a 60 °C, la mezcla se mantuvo a 0 °C durante 15 minutos y después se enfrió de nuevo hasta -60 °C. Después se añadieron 3,3 ml de DMPU, seguidos de la adición gota a gota de 6,6 g de -(2-yodoetil)-2-metil-1,3-dioxolano en 10 ml de THF. La reacción se agitó durante 2 horas a -60 °C y después se inactivó mediante la adición de 300 ml de 10 % NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con agua, se secó y se concentró. Los restos se cromatografiaron sobre gel de sílice, para dar 5,2 g del compuesto **12**. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 0,87 (s, 3H, 18CH<sub>3</sub>), 0,89 (t, 3H, CH<sub>3</sub>propilo), 1,34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-dioxolano), 2,42 (s, 6H, N-dimetilo), 3,95 (m, 4H, dioxolano CH<sub>2</sub>), 5,2 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>fenilo).

R<sub>f</sub> 0,41 (heptano / acetato de etilo 6/4).

#### 30 (7 $\alpha$ ,16 $\alpha$ )-16-(3-oxobutil)-3-(fenilmetoxi)-7-propilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (Compuesto 13)

Una solución de 5,0 g de oxona en 15 ml de agua se añadió gota a gota a una solución de 2,27 g del compuesto **12** en 5 ml de acetona. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se diluyó con agua y el producto se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con agua, se secó y se concentró. Los restos se cromatografiaron sobre gel de sílice para proporcionar 1,3 g del compuesto **13** R<sub>f</sub> 0,50 (heptano / acetona 6/4)..

RMN: (CDCl<sub>3</sub>): 0,90 (t, 3H, CH<sub>3</sub>propilo), 0,93 (s, 3H, 18CH<sub>3</sub>), 2,18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO) 2,79, 2,93 (d, y dd, 2H, 6CH<sub>2</sub>), 5,02 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O) 6,72 (d, 1H, H4), 6,80 (dd, 1H, H2), 7,20 (d, 1H, H1)

#### 40 (7 $\alpha$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-17-hidroxi-3-(fenilmetoxi)-7-propil-16,24-ciclo-19,21-dinorcola-1,3,5(10)-trien-22-ona (Compuesto 9)

Una solución de disilazida de litiohexametilo se preparó añadiendo 4,8 ml de BuLi 1,6M en hexanos a una solución de 1,8 ml de hexametildisilazano en 10 ml de THF seco a -40 °C. Esta solución se agitó durante 15 minutos a -40 °C. Una cantidad de 7,8 ml de esta solución se añadió, gota a gota, a una solución de 1,34 g del compuesto 13 en 20 ml de THF seco a -70 °C. La mezcla de agitó después a -70 °C durante una hora más y después se vertió en 50 ml de una solución de NH<sub>4</sub>Cl y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó, se secó y se concentró, y se purificó mediante cromatografía, para dar 0,76 g del compuesto **9**. R<sub>f</sub>(heptano / acetato de etilo 7/3) 0,25 (para el material de partida R<sub>f</sub> 0,50). RMN (DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>): 0,82 (s, 3H, 18-CH<sub>3</sub>), 0,86 (t, 3H, CH<sub>3</sub> propilo), 6,42 (d, 1H, H4), 6,50 (dd, 1H, H2), 7,05 (d, 1H, H1), 9,00 (s, 1H, 3-OH).

### Ejemplos de efectos biológicos

#### Perfil farmacológico in vitro

50 (7 $\alpha$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3,17-dihidroxi-7-propil-16,24-ciclo-19,21-dinorcola-1,3,5(10)-trien-22-ona (Compuesto **10**) es único en cuanto que tiene un perfil (ant)agonista combinado parcial de ER/parcial de PR con una ce50 de 1,8 nmol/l para

ER $\alpha$  y de 3,8 nmol/l para el receptor de progesterona B (PR-B). (7 $\alpha$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3,17-dihidroxi-7-propil-16,24-ciclo-19,21-dinorcola-1,3,5 (10)-trien-22-ona es un antagonista para el receptor de andrógenos (AR) con una CI50 de 125 nM.

- 5 Los datos farmacológicos para 7 $\alpha$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3,17-dihidroxi-7-propil-16,24-ciclo-19,21-dinorcola-1,3,5(10)-trien-22-ona en comparación con el análogo hidroxilo conocido, 7 $\alpha$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,22 $\beta$ )-7-propil-16,24-ciclo-19,21-dinorcola-1,3,5 (10)-trien-3,17,22-triol (Org 41621; documento WO2002/00682), se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Perfil del receptor nuclear un Vitro para el Compuesto **10**.

Ensayo	Compuesto <b>10</b>	Org 41621
Datos in vitro		
CE50 de ER $\alpha$ ago; eff	1,8 nM; 0,63	0,28 nM; 0,95
CI50 del ER $\alpha$ ant ; anteff	10,0 nM; 0,47	> 1,000 nM
CE50 del ER $\beta$ ago ; eff	> 10,000 nM	> 100 nM
CI50 del ER $\beta$ ant ; anteff	8,4 nM; 0,83	3,8 nM; 0,89
CE50 del PR-B ago ; eff	3,8 nM; 0,49	> 100 nM
CI50 del PR-B ant ; anteff	3,7 nM; 0,55	20,8 nM; 0,74
CE50 del PR-A ago ; eff	30,0 nM; 0,46	> 100 nM
CI50 del PR-A ant ; anteff	27,0 nM; 0,54	58,3 nM; 0,85

- 10 A partir de los datos de receptores nucleares in vitro se puede concluir que el compuesto **10** es un (ant)agonista parcial para PR-B y PR-A con actividad nanomolar. Además de su actividad en PR, el compuesto **10** muestra actividad (ant)agonista parcial en ER $\alpha$  en el intervalo nanomolar bajo y es un antagonista completo en ER $\beta$ .

#### Datos in vivo

- 15 En un estudio de fase 1 de 4 semanas se expuso a voluntarias humanas al compuesto 7 $\alpha$ ,16 $\beta$ ,17 $\alpha$ )-3,17-dihidroxi-7-propil-16,24-ciclo-19,21-dinorcola-1,3,5(10)-trien-22-ona (Compuesto **10**) a un nivel en plasma sanguíneo con una C<sub>máx</sub> de 16 nM, se obtuvieron biopsias endometriales el día 29. La exposición al Compuesto **10** se efectuó mediante la administración de una dosis oral de 10 mg al día de Org 41621, que da lugar al compuesto **10** mediante metabolismo. Las puntuaciones de histopatología mostraron un endometrio principalmente atrófico o inactivo, mostrando en algunos sujetos conversión a endometrio secretor (de tipo P). No había signos de hiperplasia.

- 20 En monos hembra en intactas con un ciclo regular, se mostró que el compuesto **10** inhibía la ovulación en dos especies diferentes (*Macaca arctoides* y *Macaca fascicularis*) tras 21 días de dosificación una vez al día. La dosis activa mínima (DAM) para la inhibición de la ovulación tras la dosis oral en gelatina/manitol se estableció como  $\leq$  0,1 mg/kg al día.

- 25 A la luz del perfil farmacológico, la respuesta del tejido endometrial observada en mujeres posmenopáusicas y la capacidad demostrada para inhibir la ovulación en primates no humanos representa que el compuesto **10** reduce de un modo eficaz la estimulación estrogénica en tejido endometrial y endometriótico casi induciendo un estado de amenorrea. El presente perfil farmacodinámico representa la eficacia terapéutica en el tratamiento de la endometriosis.

- 30 En ratas hembra intactas con ciclo regular se mostró que el compuesto **10** inhibía la ovulación con una dosis mínima activa (DMA) de 0,1 mg/kg/día. Compatible con esto, se demostró que el compuesto **10** podía suprimir de forma eficaz los niveles circulantes de LH y FHS en ratas hembra ovariectomizadas en un estudio de varias dosis de 4 semanas de duración tanto tras la aplicación oral como subcutánea en gelatina/manitol. En la misma serie de estudios se demostró que el compuesto **10** se comporta como agonista del receptor de estrógenos en tejido vaginal, el metabolismo del colesterol y en hueso, esto último medido mediante soporte de densidad mineral ósea y una reducción de la osteocalcina circulante. Además de la eficacia sobre la regulación de LH/FSH, la activación de los

receptores de estrógenos en el SNC se demostró mostrando una respuesta agonista casi completa al compuesto **10** en el modelo de lordosis (facilitación del comportamiento sexual femenino). Al contrario que los agonistas completos no selectivos, los estrógenos como 17β-estradiol (E2) y etinilestradiol (EE), el compuesto **10** solo estimula levemente el tejido uterino de rata (Figura 1).

5 Los datos resumen para los estudios in vivo en rata se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Datos in vivo obtenidos en rata para el Compuesto **10** y etinilestradiol (EE)

Ensayo	EE	Compuesto 10
<b>In Vivo data</b>		
Allen-Doisy (rata) DMA v.o.	0,016 mg/kg,día	0,15 mg/kg,día
AOST BMD (rata) DMA v.o.	0,020 mg/kg,día	0,12 mg/kg,día
Lordosis (rata) DMA v.o.	0,035 mg/kg,día	0,14 mg/kg,día
Inhibición de la ovulación (rata) DMA v.o.	0,022 mg/kg,día	0,10 mg/kg,día

### **Seguridad embrionofetal**

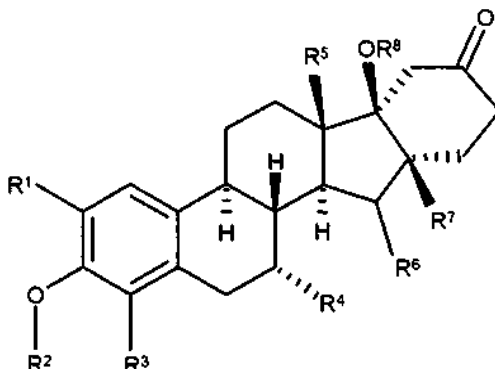
10 La seguridad embrionofetal se observó en estudios de toxicidad embrionofetal en ratas, en las que un compuesto de acuerdo con la invención ha mostrado ausencia de actividad teratogénica. La administración mediante sonda oral de Org 41621 en ratas preñadas durante la fase de organogénesis de la gestación a 0,03, 0,09 y 0,15 mg/kg/día tuvo como resultado pérdida de peso materno o baja ganancia de peso y reducción de la ingesta de alimentos. El tratamiento a 0,09 t 0,15 mg/kg se asoció con un claro incremento en el número medio de resorciones tempranas por camada (con pérdida postimplantación de 15 y 24 % respectivamente) y un incremento de las anomalías fetales importantes que afectan principalmente a las costillas, el húmero y la escápula (3/273 fetos y 11/213 fetos, respectivamente).

15 La administración por sonda oral del compuesto 10 a ratas preñadas durante la fase de organogénesis de la gestación a dosis de 0,03, 0,1, 0,3, 0,5, 1, 3 y 10 mg/kg/día produjo en las hembras a 0,1 mg/kg/día hasta, incluido, 10 mg/kg/día, una reducción significativa de la ganancia de peso corporal. El compuesto **10** indujo resorciones tempranas a dosis > 0,3 mg/kg (con pérdida postimplantación de aprox. 80 %). No se observaron defectos importantes en los grupos tratados con Org 44920, a excepción de unos pocos defectos menores a 0,1 .g/kg (costillas ondulantes con una incidencia de 4/153 fetos). No se observaron efectos a 0,3 mg/kg (en base a un total de 13 fetos).

20 En conclusión, en base a los resultados del estudio preliminar en desarrollo embrionofetal en rata con el compuesto 10, hasta una dosis de 0,3 mg/kg no se mostraron evidencias de teratogenicidad en ratas (aunque el número de fetos y camadas todavía es limitado).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula



5 en la que

R<sup>1</sup> es H o halógeno;

R<sup>2</sup> es H, alquilo (1C-4C), acilo (1C-4C), glucuronilo o sulfamoilo;

R<sup>3</sup> es H o halógeno;

R<sup>4</sup> es H, alquilo (1C-4C), alqueno (2C-4C) o alquino (2C-4C);

10 R<sup>5</sup> es metilo o etilo;

R<sup>6</sup> es H o metilo;

R<sup>7</sup> es H o metilo;

R<sup>8</sup> es H o acilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>8</sup> es H.

15 3. El compuesto de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R<sup>1</sup> es H o F y R<sup>3</sup> es H o F.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R<sup>6</sup> es H o  $\alpha$ -metilo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R<sup>5</sup> es metilo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R<sup>4</sup> es alquilo (1C-4C).

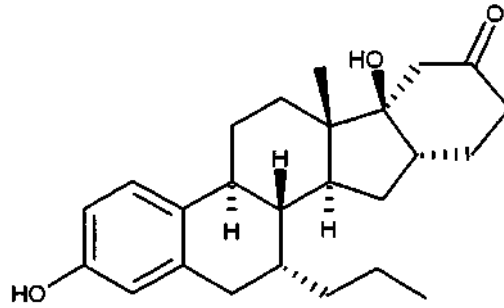
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en el que R<sup>6</sup> es H y R<sup>7</sup> es H.

20 8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R<sup>4</sup> es propilo; R<sup>5</sup> es metilo; R<sup>6</sup> es H y R<sup>7</sup> es H.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R<sup>2</sup> es H o acilo (1C-4C).

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que R<sup>1</sup> es H; R<sup>3</sup> es H; R<sup>4</sup> es propilo; R<sup>5</sup> es metilo; R<sup>6</sup> es H y R<sup>7</sup> es H.

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, que tiene una estructura de la fórmula 10



**Compuesto 10:**

12. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y uno o más excipientes farmacéuticos.
- 5 13. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para usar en un tratamiento médico para terapia.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13 para usar en el tratamiento de la endometriosis.
15. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la endometriosis en una mujer.

10



