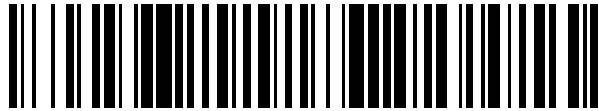


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 424 395**

51 Int. Cl.:

C07J 43/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 5/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2007 E 07820255 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 2125859**

54 Título: **Derivados de estratrieno y sus usos como inhibidores de la 17-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa**

30 Prioridad:

19.09.2006 EP 06120865

24.08.2007 EP 07114937

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

01.10.2013

73 Titular/es:

ABBOTT PRODUCTS GMBH (100.0%)

HANS-BÖCKLER-ALLEE 20

30173 HANNOVER, DE

72 Inventor/es:

MESSINGER, JOSEF;

SCHOEN, UWE;

HUSEN, BETTINA;

THOLE, HEINRICH-HUBERT;

KOSKIMIES, PASI y

KALLIO, LILA

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 424 395 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de estratrieno y sus usos como inhibidores de la 17-beta-hidroxiesteroide-deshidrogenasa

5 **Campo de la Invención**

La presente invención se refiere a derivados de estratrien-triazol novedosos que representan compuestos inhibidores de las enzimas 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, preferiblemente de la enzima 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 (17 β -HSD1), de tipo 2 (17 β -HSD2) o de tipo 3 (17 β -HSD3), así como a las sales de estos compuestos, a las preparaciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a los procedimientos para la preparación de estos compuestos. Además, la invención tiene que ver con el uso terapéutico de dichos derivados de estratrien-triazol, concretamente su uso en el tratamiento o la prevención de la enfermedades o trastornos dependientes de hormonas esteroides, tales como las enfermedades o trastornos dependientes de hormonas esteroides que requieren la inhibición de enzimas 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, en particular las enzimas 17 β -HSD de tipo I, y/o que requieren la modulación de la concentración de 17 β -estradiol y/o testosterona endógenos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20 Las 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasas de mamífero (17 β -HSD) son enzimas dependientes de NAD(H) o NADP(H) que catalizan las etapas finales en la biosíntesis de hormonas sexuales masculinas y femeninas. Estas enzimas convierten los 17-ceto-esteroides inactivos en sus formas activas 17 β -hidroxi o catalizan la oxidación de las formas 17 β -hidroxi a 17-ceto-esteroides. Debido a que los estrógenos y los andrógenos tienen la afinidad más alta por sus receptores en la respectiva forma 17 β -hidroxi, las enzimas 17 β -HSD juegan un papel esencial en la regulación selectiva para los tejidos de la actividad de las hormonas esteroides sexuales.

En la actualidad, se han descrito 10 miembros humanos de la familia de enzimas 17 β -HSD (tipos 1-5, 7, 8, 10, 11 y 12). Los miembros de la familia de 17 β -HSD humanos comparten menos de 30% de similitud en su estructura primaria. Las 17 β -HSD se expresan con patrones distintos, aunque en algunos casos solapantes. Los diferentes tipos de 17 β -HSD también difieren en sus especificidades de sustrato y cofactor. En células en cultivo intactas, las 17 β -HSD catalizan la reacción de un modo unidireccional: los tipos 1, 3, 5 y 7 utilizan NADP(H) como cofactor y catalizan la reacción reductiva (activación), mientras los tipos 2, 4, 8 y 10 catalizan la reacción oxidativa (inactivación) utilizando NAD(H) como cofactor [véase p. ej. Labrie et al. (2000)¹].

Debido a su papel esencial en la regulación selectiva del tejido de la actividad de las hormonas esteroides sexuales, las 17 β -HSD pueden estar implicadas en la aparición y el desarrollo de patologías sensibles a estrógenos (p. ej. cánceres de mama, ovario, útero y endometrio, etc.) y patologías sensibles a andrógenos (p. ej. cáncer de próstata, hiperplasia prostática benigna, acné, hirsutismo, etc.). Además, se ha demostrado que muchos tipos de 17 β -HSD están implicados en la patogénesis de trastornos humanos comunes. Por ejemplo, se sabe que la 17 β -HSD3 está implicada en el desarrollo de pseudohermafroditismo, la 17 β -HSD8 juega un papel en la enfermedad poliquística del riñón y la 17 β -HSD4 está relacionada con la aparición de carencia de enzima bifuncional. Por lo tanto, se ha sugerido el tratamiento de enfermedades sensibles a esteroides sexuales mediante la administración de inhibidores específicos de las enzimas 17 β -HSD, opcionalmente combinados con antiestrógenos y antiandrógenos específicos y potentes [Labrie F et al. (1997)²].

Debido al hecho de que cada tipo de 17 β -HSD tiene una afinidad de sustrato selectiva, una actividad direccional (reductiva u oxidativa) en células intactas, y en particular una actividad en células intactas, y una distribución tisular concreta, la selectividad de acción del fármaco se podría lograr eligiendo como diana una isozima 17 β -HSD concreta. Por medio de la modulación individual de las 17 β -HSD concretas, es posible influir o incluso controlar la concentración local y paracrina de estrógenos y andrógenos en diferentes tejidos diana.

El miembro mejor caracterizado de la familia 17 β -HSD es el tipo 1 17 β -HSD [EC 1.1.1.62]. Esta enzima se podía cristalizar en diferentes estados de funcionalidad (p. ej. con y sin ligando y/o co-factor). La 17 β -HSD1 cataliza la reducción in vitro así como la oxidación entre estrona (E1) y estradiol (E2). No obstante, en condiciones fisiológicas in vivo la enzima solamente cataliza la reacción oxidativa de estrona (E1) a estradiol (E2). Se encontró que la 17 β -HSD1 se expresaba en una variedad de tejidos dependientes de hormonas, p. ej. placenta, tejido de glándula mamaria o útero y tejido de endometrio, respectivamente.

El propio estradiol es, especialmente en comparación con la estrona significativamente menos activa, una hormona muy potente, que regula la expresión de una variedad de genes uniéndose al receptor de estrógeno nuclear y juega un papel esencial en la proliferación y diferenciación de la célula diana. Las proliferaciones celulares fisiológicas así como patológicas pueden ser dependientes de estradiol. Especialmente muchas células de cáncer de mama son estimuladas por una concentración de estradiol localmente elevada. Además, la aparición o el curso de patologías benignas tales como la endometriosis, los leiomiomas uterinos (fibroides o miomas), la adenomiosis, la menorragia,

la metrorragia y la dismenorrea dependen de la existencia de niveles de estradiol significativamente elevados.

5 La endometriosis es un trastorno ginecológico bien conocido que afecta de 10 a 15% de las mujeres en edad reproductiva. Es una enfermedad benigna definida como la presencia de células glandulares endometriales y estromáticas viables fuera de la cavidad uterina. Se encuentra muy frecuentemente en la zona pélvica. En las mujeres que desarrollan endometriosis, las células endometriales que entran en la cavidad peritoneal por una menstruación retrógrada (el mecanismo más probable) tienen la capacidad de adherirse e invadir el revestimiento peritoneal, y de ese modo son capaces de implantarse y crecer. Los implantes responden a hormonas esteroides del ciclo menstrual de una manera similar al endometrio en el útero. Las lesiones infiltrantes y la sangre procedente de estas lesiones que no pueden dejar el organismo causan inflamación del tejido circundante. Los síntomas más comunes de la endometriosis son dismenorrea primaria o adquirida, dispareunia y dolor pélvico (crónico), especialmente antes y en el período de menstruación. Otros síntomas podrían incluir disuria, diferentes síntomas genitourinarios y síntomas secundarios a la obstrucción uretral y/o invasión de la vejiga, defecación dolorosa, presión rectal, urgencia en la defecación y obstrucción intestinal, anomalías en el sangrado, incluyendo menorragia o metrorragia, infertilidad, abortos espontáneos recurrentes primarios o secundarios. La aparición de estos síntomas no está relacionada con el grado de las lesiones. Algunas mujeres con endometriosis grave son asintomáticas, mientras mujeres con endometriosis leve tienen un dolor severo. Hasta ahora, no se encuentra disponible un ensayo no invasivo fiable para diagnosticar la endometriosis. Para diagnosticar la enfermedad se debe llevar a cabo una laparoscopia. La endometriosis se clasifica de acuerdo con 4 fases establecidas por la American Fertility Society (AFS). La fase I corresponde a una enfermedad mínima, mientras la fase IV es grave, dependiendo de la localización y el grado de la endometriosis. La endometriosis se encuentra hasta en 50% de las mujeres con infertilidad. Sin embargo, actualmente no se ha demostrado una relación causal entre la endometriosis leve y la infertilidad. La endometriosis moderada a grave puede causar daños tubáricos y adherencias que conducen a infertilidad. Los objetivos del tratamiento de la endometriosis son el alivio del dolor, la resolución del tejido endometrial y la restauración de la fertilidad (si se desea). Los dos tratamientos comunes son cirugía o terapia anti-inflamatoria y/u hormonal o una combinación de los mismos.

30 Los leiomiomas uterinos (fibroides o miomas), tumores clonales benignos, surgen de células de la musculatura lisa del útero humano. Son clínicamente evidentes hasta en 25% de las mujeres y son la única indicación, más común para una histerectomía. Ocasionan una morbilidad significativa, incluyendo sangrado menstrual prolongado y abundante, presión pélvica y dolor, problemas urinarios, y, en casos raros, disfunción reproductiva. No se tiene un conocimiento profundo de la patofisiología de los miomas. Los miomas se encuentran submucosalmente (debajo del endometrio), intramuralmente (dentro del miometrio) y subserosamente (proyectándose fuera del compartimento seroso del útero), pero en su mayor parte son formas mixtas de estos 3 tipos diferentes. La presencia de receptores de estrógeno en las células de leiomioma ha sido estudiada por Tamaya et al. [1985]³. Éstos han demostrado que las proporciones de receptores de estrógeno en comparación con los niveles de receptores de progesterona y andrógeno son superiores en los leiomiomas que en el correspondiente miometrio normal. Durante mucho tiempo la cirugía ha sido el principal tratamiento de los miomas. Además, las terapias médicas que se han propuesto para tratar los miomas incluyen la administración de una variedad de esteroides tales como los esteroides androgénicos danazol o gestrinona, agonistas de GnRH y progestógenos, por lo que la administración a menudo está asociada con una variedad de graves efectos secundarios.

45 Los trastornos con sangrado uterino disfuncional (sangrado uterino disfuncional o anómalo, metrorragia y menorragia, hipermenorrea) son formas de sangrado patológico que no son atribuibles a cambios orgánicos en el útero (tal como, p. ej., carcinoma endometrial, miomas, pólipos, etc.), trastornos de la coagulación sistémica, o un embarazo patológico (p. ej., embarazo ectópico, aborto inminente) [American College of Obstetricians and Gynecologists, 1982]. La pérdida de sangre media durante la menstruación normal es de aproximadamente 30 ml, con lo que el período dura una media de 5 días. Si la sangre excede de 80 ml, éste se clasifica como patológico. Las metrorragias se definen como un sangrado que puede estar acompañado o no de dolor y que no se pueden relacionar con la menstruación o el ciclo. Si dura más de 7 días, la pérdida de sangre excede a menudo los 80 ml. La menorragia es una menstruación que puede estar acompañada o no de dolor, normalmente cada 27-28 días, que, cuando dura más de 7 días, está asociada en la mayor parte de los casos con un incremento de la pérdida de sangre de más de 80 ml. La menorragia es un síndrome de origen desconocido y uno de los problemas más comunes en ginecología. Un 60% de las mujeres evaluadas con menorragia sufren una histerectomía en un plazo de 5 años. La hipermenorrea se define como una menstruación que puede estar acompañada o no de dolor, normalmente cada 27-28 días durante 4-5 días con una pérdida de sangre elevada de más de 80 ml, a veces incluso definida como asociada con un incremento de la pérdida de sangre por encima de 150 ml. Las formas de sangrado uterino disfuncional (principalmente metrorragias y menorragias) son típicas de la adolescencia y del período de la menopausia, en los cuales se producen trastornos de estimulación de los folículos, anovulación, y persistencia del cuerpo lúteo y el folículo en las agrupaciones. La incidencia de sangrado uterino disfuncional es elevada y representa una de las razones más frecuentes de consulta ginecológica en mujeres en edad reproductiva.

Todo lo que se ha dicho anteriormente en relación con el tratamiento de los leiomiomas uterinos, endometriosis y sangrado uterino disfuncional, se aplica igualmente a otros trastornos ginecológicos benignos, notablemente

adenomiosis y dismenorrea. Estos trastornos ginecológicos benignos son todos sensibles a estrógenos y se tratan de una manera comparable a la descrita anteriormente en la presente memoria en relación con los leiomiomas uterinos, la endometriosis y el sangrado uterino disfuncional. Los tratamientos farmacéuticos disponibles, sin embargo, adolecen de las mismas desventajas principales, esto es, deben ser interrumpidos una vez que los efectos secundarios se vuelven más serios que los síntomas a tratar y los síntomas reaparecen después de la interrupción de la terapia.

Puesto que las patologías malignas y benignas mencionadas anteriormente son todas dependientes de 17β -estradiol, una reducción de la concentración de 17β -estradiol endógeno en los respectivos tejidos dará como resultado un deterioro o reducción de la proliferación de las células con 17β -estradiol en dichos tejidos. Por lo tanto, se puede concluir que los inhibidores selectivos de la enzima 17β -HSD1 son todos muy apropiados para su uso en el deterioro de las producciones endógenas de estrógenos, en particular de 17β -estradiol, en miomas, tejido endometriótico, adenomiótico y endometrial. La aplicación de un compuesto que actúa como inhibidor selectivo sobre la 17β -HSD1 que cataliza preferentemente la reacción reductiva dará como resultado una disminución de la concentración de estradiol intracelular puesto que la conversión reductiva de la estrona en estradiol activo se reduce o se suprime. Por lo tanto, los inhibidores reversibles o incluso irreversibles de la 17β -HSD1 pueden jugar un papel significativo en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos o enfermedades dependientes de hormonas esteroides, en particular de 17β -estradiol. Además, los inhibidores reversibles o incluso irreversibles de la 17β -HSD1 no deben tener actividades de unión antagónicas al receptor de estradiol o deben tener actividades de unión antagónicas solo puras al receptor de estradiol, en particular al subtipo α del receptor de estrógeno, puesto que la unión antagónica del receptor de estrógeno conduciría a la activación y por lo tanto – mediante la regulación de una variedad de genes – a la proliferación y diferenciación de la célula diana. En contraste, los antagonistas del receptor de estrógeno, también denominados anti-estrógenos, se unen de manera competitiva a la proteína receptora específica evitando de ese modo el acceso de los estrógenos endógenos a su sitio de unión específico.

En la actualidad se describe en la bibliografía que diferentes enfermedades malignas como el cáncer de mama, el cáncer de próstata, el cáncer de ovario, el cáncer de útero, el cáncer de endometrio y la hiperplasia endometrial se pueden tratar mediante la administración de un inhibidor selectivo de 17β -HSD1.

Además, un inhibidor selectivo de 17β -HSD1 puede ser útil para la prevención de los cánceres dependientes de hormonas anteriormente mencionados, especialmente el cáncer de mama (véase, p. ej. el documento WO 2004/080271)⁴. Además, la solicitud de patente internacional WO 2003/0179735 describe el uso de un modulador enzimático selectivo de estrógeno (SEEM) en la fabricación de un vehículo de liberación de fármaco para la administración intravaginal para tratar o prevenir un trastorno ginecológico benigno tal como endometriosis en una hembra de mamífero.

Varios inhibidores reversibles o irreversibles de la enzima 17β -HSD1 de origen esteroideo e incluso no esteroideo ya son conocidos a partir de la bibliografía. Las características de estas moléculas inhibitoras, que tienen principalmente un sustrato o estructura núcleo de tipo cofactor, han sido referidas en la bibliografía [revisado en: Poirier D [2003]]⁶.

Los siguientes compuestos o clases de compuestos ya han sido descritos como inhibidores de 17β -HSD1: Por ejemplo, Tremblay y Poirier describen un derivado de estradiol, 16-[carbamoil-(bromo-metil)-alquil]-estradiol, y lo someten a ensayo respecto a su inhibición de la formación de estradiol catalizada por la enzima 17β -HSD1 [Tremblay & Poirier (1998)]⁷. Poirier y col. describen un derivado de 6β -tiaheptan-butil-metil-amida de estradiol como un inhibidor potente y selectivo de la enzima 17β -HSD1 [Poirier et al. (1998)]⁸. Además, Poirier y col. describen nuevos derivados de 17β -estradiol con cadenas laterales de N-butil, N-metil alquilamida de tres longitudes diferentes (n=8, 10 o 12) en la posición 15, que podrían ser inhibidores potenciales de la enzima 17β -HSD1 [Poirier et al. (1991)]⁹. También se describieron compuestos similares en la solicitud de Patente Europea EP 0 367 576¹⁰. No obstante, la actividad biológica de estos compuestos solamente se sometió a ensayo con respecto a la afinidad de unión al receptor de estrógeno, la actividad estrogénica y anti-estrogénica [Poirier et al. (1996)]¹¹, pero no con respecto a su capacidad para inhibir la enzima 17β -HSD1. Además, Pelletier y Poirier describen derivados de 17β -estradiol novedosos con diferentes cadenas laterales de bromo-alquilo, que podrían ser inhibidores potenciales de la enzima 17β -HSD1 [Pelletier & Poirier (1996)]¹². Sam y col. describen diversos derivados de estradiol con una cadena lateral alquílica halogenada en posición 16α o 17α del anillo D esteroideo que posee propiedades inhibitoras de 17β -HSD1 [Sam et al. (1998)]¹³. Además, el descubrimiento de que algunos anti-estrógenos, tales como el tamoxifeno, poseen propiedades inhibitoras débiles de 17β -HSD1 sugirió que era posible desarrollar un inhibidor potente de 17β -HSD1 que también fuera anti-estrogénico [revisado en: Poirier D. (2003)]⁶. Varios de los compuestos ya conocidos mencionados anteriormente también presentan propiedades anti-estrogénicas (p. ej. el derivado 6β -tiaheptan-butil-metil-amida de estradiol descrito por Poirier y col. [Poirier et al. (1998)]⁸). Ninguno de los compuestos anteriormente mencionados ha sido utilizado clínicamente hasta ahora. Además, la solicitud de patente internacional WO 2004/085457¹⁴ describe una variedad de derivados de estrona con diferentes sustituyentes en la posición C_2 , C_3 , C_6 , C_{16} y/o C_{17} como potentes inhibidores de 17β -HSD1. Para algunos de los compuestos se demostró que la sustitución de inhibidores de 17β -HSD1 basados en esteroides en la posición C_2 con pequeños grupos hidrófobos

vuelve los compuestos menos estrogénicos y son favorables para la discriminación de 17β -HSD1 sobre 17β -HSD2 [Lawrence et al (2005)]¹⁵.

5 La solicitud internacional WO 2005/047303¹⁶ describe nuevos derivados de 17β -estradiol sustituidos en la posición 3,15 con diferentes clases de cadenas laterales en la posición 15, que son inhibidores potentes y selectivos de 17β -HSD1.

10 Otros compuestos que representaban inhibidores potenciales de 17β -HSD1 fueron descritos en las solicitudes internacionales WO 2006/003012¹⁷ y WO 2006/003013¹⁸ en forma de D-homo-estra-1,3,5(10)-trienos sustituidos en la posición 2 y estra-1,3,5(10)-trien-17-onas sustituidas en la posición 2 novedosas.

15 La síntesis de diferentes ésteres carboxílicos de estradiol sustituidos en el anillo B, C y D fue descrita por Labaree et al. [2003]¹⁹. Sin embargo, estos ésteres solamente fueron analizados con respecto a su potencial estrogénico. La solicitud de patente internacional relacionada WO 2004/085345²⁰ describe compuestos de estradiol sustituidos en la posición 15α que portan una cadena lateral $-(\text{CH}_2)_m\text{-CO-O-R}$, en donde R es H, un grupo alquilo a $\text{C}_1\text{-C}_5$, opcionalmente sustituido con al menos un grupo halógeno, tal como $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, u otro grupo (p. ej. un grupo CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 o CF_3); y m es 0-5. estos ésteres de estradiol 15α se describen como estrógenos localmente activos sin una acción sistémica significativa.

20 Además, la solicitud internacional W02006/027347²¹ describe derivados de estradiol sustituidos en la posición 15β que tienen actividad receptora de estrógeno selectiva hacia al subtipo α de receptor de estrógeno.

25 Un miembro bien caracterizado adicional de la familia de 17β -HSD es la enzima 17β -HSD tipo 3 (17β -HSD3). La 17β -HSD3 tiene una característica distintiva en comparación con otras 17 -HSD: se ha encontrado que es expresada casi exclusivamente en el testículo, mientras las otras isoenzimas se expresan más ampliamente en varios tejidos. La 17β -HSD3 tiene un papel crucial en la biosíntesis de andrógenos. Convierte la 4-androsten-3,17-ona (A) en testosterona (T). La trascendencia biológica de 17β -HSD3 tiene una importancia fisiológica indudable. Se ha descubierto que las mutaciones en el gen de 17β -HSD3 conducen a una disminución de la formación de T en el testículo fetal y por consiguiente a un trastorno intersexual en seres humanos denominado pseudohermafroditismo masculino [Geissler WM et al. [1994]²²].

35 Con respecto a la indicación de cáncer de próstata, las células cancerosas primarias conservan en su mayor parte la sensibilidad a los andrógenos en su regulación de la proliferación, diferenciación, y muerte celular programada durante un cierto período. En la actualidad, la privación de andrógeno es la única terapia hormonal sistémica eficaz para el cáncer de próstata. El desarrollo de inhibidores selectivos contra 17β -HSD3 es un nuevo enfoque terapéutico para el tratamiento de enfermedades dependientes de andrógenos [Labrie et al. (2000)]¹. Además, Oefelein et al. informaron de que el depósito de análogo de GnRH no logra, en casi el 20% de los casos niveles de T de varones castrados [Oefelein MG & Cornum R (2000)]²³. Con el fin de mejorar la tasa de respuesta a la terapia endocrina en varones con cáncer de próstata puede ser importante inhibir selectivamente la actividad de 17β -HSD3 testicular. Además del cáncer de próstata, muchas otras enfermedades sensibles a andrógenos, esto es, enfermedades cuyo comienzo o progreso es ayudado por la actividad androgénica, se pueden tratar inhibiendo selectivamente la actividad de 17β -HSD3. Estas enfermedades incluyen, pero no están limitadas a, prostatitis, hiperplasia suprarrenal, y síndrome de ovario poliquístico. Además, considerando el hecho de que la 17β -HSD3 se encuentra principalmente en el testículo, el desarrollo de inhibidores potentes podría ser interesante para bloquear la espermatogénesis y como agente anti-fertilidad para varones.

50 A partir de la bibliografía ya se conocen diversos inhibidores reversibles o irreversibles de las enzimas 17β -HSD3 de origen esteroide e incluso no esteroide. Las características de estas molécula inhibitoras han sido referidas en la bibliografía [revisado en: Poirier D. (2003)]⁶. Por ejemplo, la patente de los Estados Unidos Núm. 6.541.463²⁴ describe inhibidores derivados de androsterona para 17β -HSD3. Estos derivados han sido sintetizados por medio de química en fase sólida y líquida paralelamente y algunos de estos compuestos mostraron una actividad de inhibición de 2 a 18 veces más alta que la del sustrato natural de la enzima, A-diona, utilizado a su vez como inhibidor. Además, la solicitud de patente internacional WO 01/42181²⁵ describe bencil-tetralinas, cuya estructura química está relacionada con la del fitoestrógeno biochanina, como inhibidores de 17β -HSD3. Por otra parte, las solicitudes de patente internacionales, WO 99/46279²⁶, WO 2003/022835²⁷, WO 2003/033487²⁸, WO 2004/046111²⁹, WO 2004/060488³⁰, WO 2004/110459³¹, WO 2005/032527³² y WO 2005/084295³³ describen compuestos que tienen una actividad inhibitora de 17β -HSD3, para el tratamiento de enfermedades sensibles a hormonas.

60 La 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa microsomal de endometrio y placenta humanos (denominada 17β -HSD tipo 2 o 17β -HSD2) se clonó mediante clonación de la expresión, y se encontró que era igualmente activa utilizando andrógenos y estrógenos como sustratos para la oxidación [Andersson S. (1995)]³⁴. La 17β -HSD2 recombinante convierte los 17β -hidroxiesteroides muy activos como el estradiol (E2), la testosterona (T), y la deshidrotestosterona (DHT) en sus respectivas formas ceto. Además, la 17β -HSD2 también puede convertir, en menor grado, la 20β -

5 hidroxiprogesterona (20 β P) en progesterona (P). La amplia distribución tisular junto con la actividad oxidativa predominante de 17 β -HSD2 sugieren que la enzima puede jugar un papel esencial en la inactivación de 17 β -hidroxiesteroides muy activos, dando como resultado una disminución de la acción de la hormona sexual en los tejidos diana. Dong y col. mostraron una actividad significativa de 17 β -HSD2 en osteoblastos humanos cultivados y células de osteosarcoma de tipo osteoblasto MG63 y TE85, pero no en SaOS-2 [Dong Y et al. (1998)]³⁵. El potencial para la interconversión de E1 en E2, T en A, y DHT en A por las células óseas podría representar por lo tanto un importante mecanismo para la regulación local del suministro de ligando intracelular para los receptores de estrógeno y andrógeno en los osteoblastos y otras células sensibles a esteroides. Esta modulación de los niveles de esteroides se puede emplear para una amplia variedad de indicaciones, incluyendo las siguientes: para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, para el tratamiento del cáncer de ovario, el cáncer de mama o el cáncer de endometrio, para el tratamiento de la endometriosis, para el tratamiento del cáncer de próstata y/o para el tratamiento de la pérdida de cabello dependiente de andrógenos.

15 Diversos inhibidores reversibles o irreversibles de las enzimas 17 β -HSD2 de origen esteroide e incluso no esteroide ya son conocidos a partir de la bibliografía. Las características de estas moléculas inhibitoras han sido referidas en la bibliografía [revisado en: Poirier D. (2003)]⁶. Además, la solicitud de patente internacional WO 02/26706³⁶ describe inhibidores de 17 β -HSD2 de origen no esteroideo.

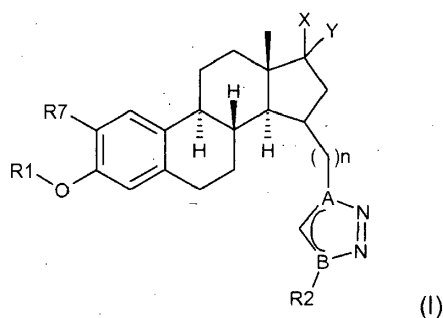
20 Por lo tanto, todavía existe la necesidad de desarrollar compuestos que sean adecuados para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades o trastornos dependientes de hormonas esteroides inhibiendo selectivamente la enzima 17 β -HSD1, 17 β -HSD3 y/o 17 β -HSD2, a la vez que se desea fracasar en la inhibición sustancial de otros miembros de la familia de proteínas de 17 β -HSD u otros catalizadores de la degradación o activación de esteroides sexuales. En particular, un propósito de la presente invención es desarrollar inhibidores selectivos de la enzima 17 β -HSD1, por lo que además los compuestos no tienen afinidades de unión antagónicas o tienen solamente afinidades de unión antagónicas puras para el receptor de estrógenos (ambos subtipos, α y β). Además, sería deseable una mayor estabilidad metabólica de los compuestos, con el fin de evitar la conversión de los compuestos en metabolitos con menos potencial inhibidor sobre la enzima 17 β -HSD1.

30 Compendio de la invención

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es desarrollar inhibidores novedosos de la enzima 17 β -HSD1 y/o 17 β -HSD2, que tengan propiedades farmacológicas valiosas y que sean adecuados para el tratamiento de enfermedades y trastornos dependientes de estrógeno. Un objeto adicional de la presente invención es desarrollar inhibidores novedosos de la enzima 17 β -HSD3, que tiene propiedades farmacológicas valiosas y que son adecuados para el tratamiento de enfermedades y trastornos dependientes de andrógeno.

40 Se ha descubierto ahora que los derivados de estratrieno-triazol descritos en la presente memoria serían valiosos en la terapia, especialmente en el tratamiento o la prevención de enfermedades o trastornos dependientes de hormonas esteroides, tales como enfermedades o trastornos dependientes de hormonas esteroides que requieren la inhibición de enzimas 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasas (HSD). En particular, los compuestos de fórmula I representan potentes inhibidores de la enzima 17 β -HSD1, 17 β -HSD3 y/o 17 β -HSD2 y poseen propiedades farmacológicas valiosas para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o trastornos malignos dependientes de esteroides tales como el cáncer de mama, el cáncer de ovario, el cáncer de útero, el cáncer de próstata, el cáncer endometrial y la hiperplasia endometrial, pero también para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades o trastornos benignos dependientes de esteroides tales como la endometriosis, los fibroides uterinos, el leiomioma uterino, la adenomiosis, la dismenorrea, la menorragia, la metrorragia, la disfunción urinaria, la prostadina, la hiperplasia prostática benigna, la prostatitis, el acné, la seborrea, el hirsutismo, la alopecia androgénica, la pubertad precoz, la hiperplasia suprarrenal, el síndrome de ovario poliquístico y/o el síndrome del tracto urinario inferior. Adicionalmente las enfermedades dependientes de estrógenos que se pueden tratar y/o prevenir con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención son la osteoporosis, la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso generalizado, la miastenia grave, la tiroiditis, la vasculitis, la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la enfermedad injerto frente a anfitrión y anfitrión frente a injerto (rechazo de órganos después del trasplante), la diabetes de tipo I y II, el asma, el carcinoma de células escamosas, el cáncer de colon, las disfunciones cognitivas, la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, la psoriasis, la dermatitis de contacto, el eczema, la curación de tejidos, arrugas en la piel y/o cataratas. Además, los compuestos de fórmula I pueden ser útiles para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, y para bloquear la espermatogénesis y como agente anti-fertilidad para varones.

Por lo tanto, la presente invención se refiere al uso de un compuesto que tiene la fórmula estructural I



en donde

A representa N y B representa C, o A representa C y B representa N
n representa 1, 2, 3, 4, 5 o 6

5 X, Y representan individualmente F, o X e Y representan juntos = O
R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) -H,

10 (b) -alquilo C₁-C₆, que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR³, -SR³ o -COOR³; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, -OR³, -SR³, o -COOR³,

o que está sustituido opcionalmente con arilo, en donde el radical arilo está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y -alquilo C₁-C₆,
y

15 (c) -fenilo, que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR³, -SR³, -COOR³, o -alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos, y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; siendo el número de sustituyentes sobre el radical fenilo 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, -OR³, -SR³, -COOR³ o -alquilo C₁-C₆,

20 en donde cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; y arilo, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos,

R² se selecciona del grupo que consiste en:

25 (a) -alquilo C₁-C₈,

que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴;

(b) arilo o aril-alquilo C₁-C₈,

30 en donde el radical arilo es monocíclico o bicíclico;

y cuyo radical arilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵,

35 -COOR⁴, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, -COOR⁴, o -COR⁴;

y en el que el radical alquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos;

(c) heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁-C₈,

en el que el radical heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O o S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 o 3, y siendo el número de cada uno de los átomos de O y S 0, 1 o 2,

40 y cuyo radical heteroarilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, -COOR⁴ o -COR⁴, siendo el número de tales sustituyentes 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, -COOR⁴ o -COR⁴,

45 y en el que el radical alquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos;

(d) cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo C₁-C₈,

en el que el radical cicloalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴;

50 (e) cicloheteroalquilo o cicloheteroalquil-alquilo C₁-C₈,

en el que el radical cicloheteroalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴; y

(f) alcanóilo C₁-C₈

en donde

cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; y arilo y aril-

- 5 R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, un sistema anular de 5, 6, 7 u 8 miembros cíclico, que es saturado o contiene uno o más enlaces dobles entre los átomos anulares, y cuyo anillo contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos además del átomo de nitrógeno, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O o S, siendo el número de átomos de N adicionales 0, 1 o 2 y
- 10 siendo el número de cada uno de los átomos de O y S 0, 1 o 2, o cuyo anillo contiene opcionalmente un radical sulfóxido además del átomo de nitrógeno, y
- R⁶ representa -alquilo C₁-C₆, que está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo;
- R⁷ se selecciona del grupo que consiste en

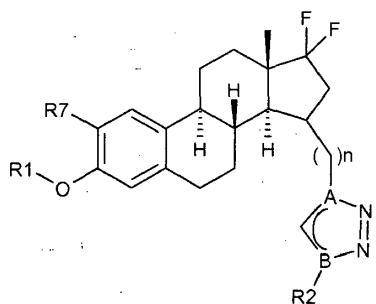
- 15 (a) H,
 (b) alquilo C₁-C₄,
 (c) alcoxi C₁-C₄, y
 (d) un radical alcoxi(C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄,

- 20 y/o todos los estereoisómeros, y/o sales fisiológicamente compatibles, y/o sus solvatos.

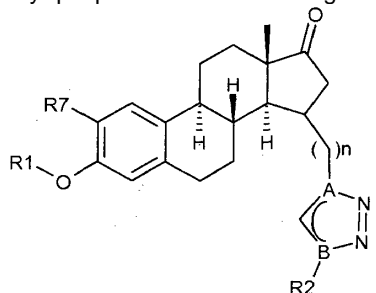
Las sales fisiológicamente compatibles así como los taurómeros, estereoisómeros, racematos, enantiómeros de los compuestos de la invención y sus mezclas, a no ser que la fórmula que representa el compuesto muestre

25 explícitamente una estereoquímica concreta, también se encuentran dentro del alcance de la invención. Tales isómeros se pueden aislar por medio de técnicas de resolución convencionales, incluyendo cristalización fraccionada y cromatografía en columna quiral. Además los compuestos de la invención también incluyen compuestos marcados isotópicamente y radiomarcados.

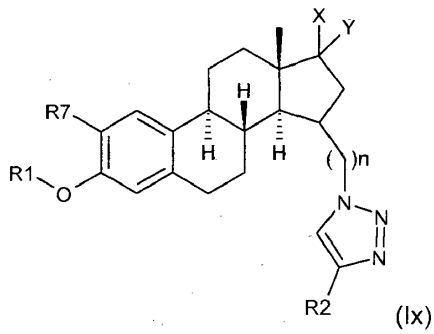
- 30 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto, en donde X e Y representan individualmente F y que por lo tanto tiene la siguiente fórmula



- 35 En una realización alternativa, la presente invención se refiere a un compuesto, en donde X e Y representan juntos = O y que por lo tanto tiene la siguiente fórmula

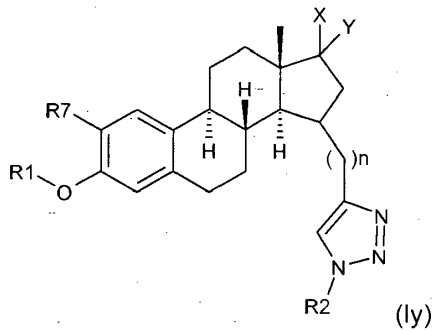


- 40 En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general I, en donde A representa N y B representa C y cuyo compuesto tiene la fórmula (Ix),



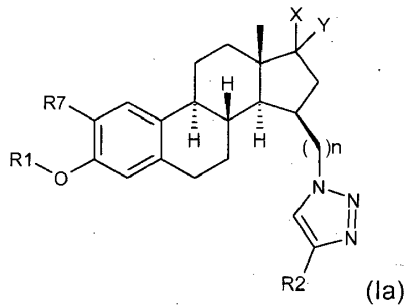
En una realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general I, en donde A representa C y B representa N y cuyo compuesto tiene la fórmula (Iy).

5



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

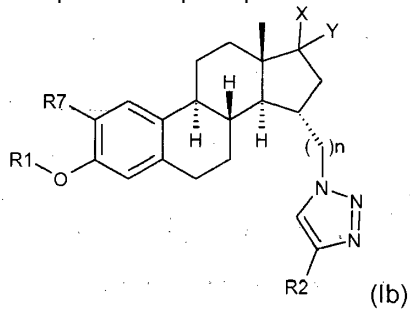
10



en donde R1, R2 y R7 se han definido en la presente memoria, y/o las sales fisiológicamente compatibles, y/o sus solvatos. En una realización adicional, la presente invención se refiere al enantiómero 15 β que tiene la fórmula (Ia), en donde n representa 2, 3, 4, 5 o 6.

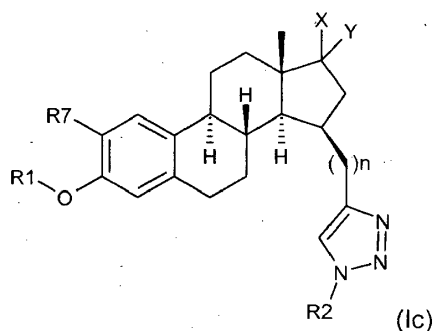
15

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



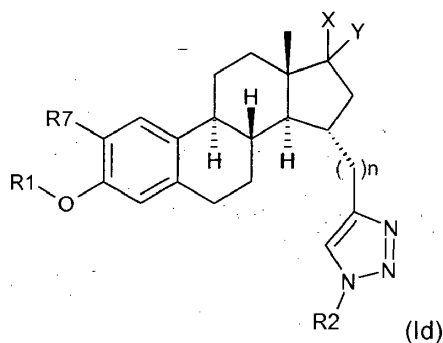
20 en donde R1, R2 y R7 se han definido en la presente memoria, y/o las sales fisiológicamente compatibles, y/o sus solvatos. En una realización adicional, la presente invención se refiere al enantiómero 15 α que tiene la fórmula (Ib), en donde n representa 3.

En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general I, que es un enantiómero 15β ópticamente puro que tiene la fórmula (1c)



5 en donde R1, R2 y R7 se han definido en la presente memoria, y/o las sales fisiológicamente compatibles, y/o sus solvatos. En una realización adicional, la presente invención se refiere al enantiómero 15β que tiene la fórmula (1b), en donde n representa 3.

10 En otra realización, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula general I, que es un enantiómero 15α ópticamente puro que tiene la fórmula (1d)



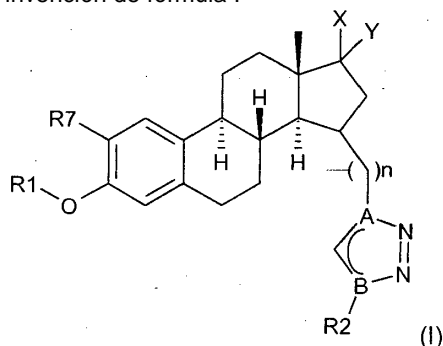
15 en donde R1, R2 y R7 se han definido en la presente memoria, y/o las sales fisiológicamente compatibles, y/o sus solvatos. En una realización adicional, la presente invención se refiere al enantiómero 15α enantiómero que tiene la fórmula (1b), en donde n representa 3 o 4.

20 En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula I que se seleccionan del grupo que consiste en

- 3-Hidroxi-15β-[2-(4-fenil-[1,2,3]triazol-1-il)-etil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 3-Hidroxi-15β-[2-[4-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-etil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 3-Hidroxi-15β-[2-[4-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-etil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 3-Hidroxi-15β-[2-[4-(3-metil-butil)-[1,2,3]triazol-1-il]-etil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 3-Hidroxi-15β-[2-[4-(3,5-difluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-etil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 25 3-Hidroxi-15β-[2-[4-(ciclohexilmetil)-[1,2,3]triazol-1-il]-etil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 3-Hidroxi-15β-[2-[4-(2-fluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-etil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 3-Hidroxi-15β-[3-(4-fenil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 3-Hidroxi-15β-[2-[4-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-etil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 3-Hidroxi-15β-[2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-etil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 30 3-Hidroxi-15β-[2-[4-(4-metoxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-etil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 3-Hidroxi-15β-[2-(4-iso-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-etil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 3-Hidroxi-15β-[2-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-etil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 3-Hidroxi-15α-[3-(4-fenil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 3-Hidroxi-15β-[3-[4-(3-metil-butil)-[1,2,3]triazol-1-il]-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 35 3-Hidroxi-15β-[3-[4-(3,5-difluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 3-Hidroxi-15β-[2-[4-(2-trifluorometil-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-etil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 3-Hidroxi-15α-[3-[4-(4-metoxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 3-Hidroxi-15β-[3-(4-ciclohexilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 3-Hidroxi-15α-[3-[4-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 40 3-Hidroxi-15β-[3-(4-iso-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 3-Hidroxi-15α-[3-(4-p-tolil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 3-Hidroxi-15β-[3-[4-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona

3-Hidroxi-15 α -[3-[4-(3-metil-butil)-[1,2,3]triazol-1-il]-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-15 α -[3-(4-iso-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-15 β -[3-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 Éster metílico de ácido 4-{1-[3-(3-metoxi-15 β -17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15-il)-propil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il}-benzoico
 5 15 β -[3-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-3-hidroxiestra-1(10),2,4-trien-17-ona
 15 β -[3-(1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-3-hidroxiestra-1(10),2,4-trien-17-ona
 15 β -[3-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-17,17-difluoroestra-1(10),2,4-trien-3-ol
 y/o las sales fisiológicamente compatibles, y/o sus solvatos.

10 De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos de la invención de fórmula I



en donde

A representa N y B representa C

15 n representa 1, 2, 3, 4, 5 o 6

X, Y representan individualmente F, o X e Y representan juntos = O

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) -H,
 20 (b) -alquilo C₁-C₆, que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR³, -SR³ o -COOR³; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, -OR³, -SR³, o -COOR³,
 o que está sustituido opcionalmente con arilo, en donde el radical arilo está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo o -alquilo C₁-C₆, y
 25 (c) -fenilo, que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR³, -SR³, -COOR³, o -alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos, y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; siendo el número de sustituyentes sobre el radical fenilo 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, -OR³, -SR³, -COOR³ y -(C₁-C₆)alquilo,

30 en donde cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; y arilo, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos,

R² se selecciona del grupo que consiste en:

- 35 (a) -alquilo C₁-C₈,
 que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵ y -COR⁴;
 40 (b) arilo o aril-alquilo C₁-C₈,
 en donde el radical arilo puede ser monocíclico o bicíclico;
 y cuyo radical arilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, -COOR⁴; o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, -COOR⁴ y -COR⁴;
 45 y en el que el radical alquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos;
 (c) heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁-C₈,
 en el que el radical heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O o S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 o 3, y siendo el número de cada uno de los átomos de O y S 0, 1 o 2,
 50 y cuyo radical heteroarilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, -COOR⁴ o -COR⁴, siendo el número de tales sustituyentes 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, -COOR⁴ o -COR⁴,

y en el que el radical alquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos;

(d) cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo C₁-C₈,

en el que el radical cicloalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴,

(e) cicloheteroalquilo o cicloheteroalquil-alquilo C₁-C₈,

en el que el radical cicloheteroalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴; y

(f) alcanilo C₁-C₈

en donde

cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; y arilo y aril-alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente en el radical arilo con 1, 2 o 3 halógenos, o

R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, un sistema anular de 5, 6, 7 u 8 miembros cíclico, que es saturado o contiene uno o más enlaces dobles entre los átomos anulares, y cuyo anillo contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos además del átomo de nitrógeno, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O o S, siendo el número de átomos de N adicionales 0, 1 o 2 y siendo el número de cada uno de los átomos de O y S 0, 1 o 2, o cuyo anillo contiene opcionalmente un radical sulfóxido además del átomo de nitrógeno, y

R⁶ representa -alquilo C₁-C₆, que está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en

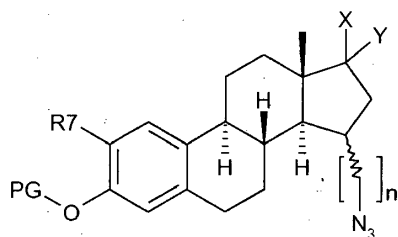
(a) H,

(b) alquilo C₁-C₄,

(c) alcoxi C₁-C₄, y

(d) un radical alcoxi(C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄,

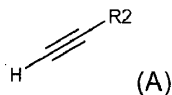
y/o todos los estereoisómeros, y/o sales fisiológicamente compatibles, y/o sus solvatos, caracterizado porque un compuesto de fórmula general XII



(XII)

en donde X, Y, R⁷ y n tienen los mismos significados que se han definido anteriormente y PG es un grupo protector habitual,

se hace reaccionar por medio de un acoplamiento catalizado por cobre con un alquino terminal de fórmula A,



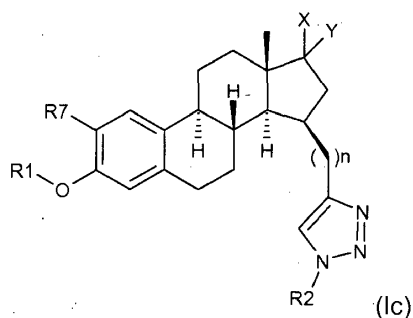
(A)

en donde R² tiene los significados que se han definido anteriormente,

en donde se utilizan diferentes fuentes de cobre, seleccionadas del grupo que consiste en fuentes de cobre en donde cobre tiene los estados de oxidación 0, I o II, y

en donde el grupo protector se reemplaza después de la reacción de acoplamiento con R¹, que tiene el significado que se ha definido anteriormente.

De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos de la invención de fórmula (Ic)



en donde

n representa 1, 2, 3, 4, 5 o 6 X, Y representan individualmente F, o X e Y representan juntos = O
 R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

- 5
- (a) -H,
- (b) -alquilo C_1-C_6 , que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, $-OR^3$, $-SR^3$ o $-COOR^3$; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, $-OR^3$, $-SR^3$, o $-COOR^3$,
- 10 o que está sustituido opcionalmente con arilo, en donde el radical arilo está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo o -alquilo C_1-C_6 , y
- (c) -fenilo, que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, $-OR^3$, $-SR^3$, $-COOR^3$, o -alquilo C_1-C_6 , sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos, y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; siendo el número de sustituyentes sobre el radical fenilo 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, $-OR^3$, $-SR^3$, $-COOR^3$ y $-(C_1-C_6)$ alquilo,
- 15

en donde cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C_1-C_6 , sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; y arilo, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos,

20 R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) -alquilo C_1-C_8 ,
 que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, $-OR^4$, $-O-SO_2-R^4$, $-NR^4R^5$, o $-COR^4$; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, $-OR^4$, $-O-SO_2-R^4$, $-NR^4R^5$ y $-COR^4$;
- 25 (b) arilo o aril-alquilo C_1-C_8 ,
 en donde el radical arilo puede ser monocíclico o bicíclico;
 y cuyo radical arilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, nitro, $-OR^4$, $-R^6$, $-O-SO_2-R^4$, $-NR^4R^5$, $-COOR^4$, o $-COR^4$; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, nitro, $-OR^4$, $-R^6$, $-O-SO_2-R^4$, $-NR^4R^5$, $-COOR^4$ y $-COR^4$;
- 30 y en el que el radical alquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos;
- (c) heteroarilo o heteroaril-alquilo C_1-C_8 ,
 en el que el radical heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O o S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 o 3, siendo el número de átomos de cada uno de O y S 0, 1 o 2; y cuyo radical heteroarilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, nitro, $-OR^4$, $-R^6$, $-O-SO_2-R^4$, $-NR^4R^5$, $-COOR^4$ o $-COR^4$, siendo el número de tales sustituyentes 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, nitro, $-OR^4$, $-R^6$, $-O-SO_2-R^4$, $-NR^4R^5$, $-COOR^4$ o $-COR^4$,
- 35 y en el que el radical alquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos;
- (d) cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalquil(C_3-C_8)-alquilo C_1-C_8 ,
 en el que el radical cicloalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, $-OR^4$, $-R^6$, $-O-SO_2-R^4$, $-NR^4R^5$, o $-COR^4$; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, $-OR^4$, $-R^6$, $-O-SO_2-R^4$, $-NR^4R^5$, o $-COR^4$,
- 40 (e) cicloheteroalquilo o cicloheteroalquil- (C_1-C_8) alquilo,
 en el que el radical cicloheteroalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, $-OR^4$, $-R^6$, $-O-SO_2-R^4$, $-NR^4R^5$, o $-COR^4$; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, $-OR^4$, $-R^6$, $-O-SO_2-R^4$, $-NR^4R^5$, o $-COR^4$, y
- 45 (f) alcanilo C_1-C_8
- 50

en donde

cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C_1-C_6 , sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; y arilo y aril-

alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente en el radical arilo con 1, 2 o 3 halógenos, o

R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, un sistema anular de 5, 6, 7 u 8 miembros cíclico, que es saturado o contiene uno o más enlaces dobles entre los átomos anulares, y cuyo anillo contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos además del átomo de nitrógeno, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O o S, siendo el número de átomos de N adicionales 0, 1 o 2 y siendo el número de cada uno de los átomos de O y S 0, 1 o 2, o cuyo anillo contiene opcionalmente un radical sulfóxido además del átomo de nitrógeno, y

R⁶ representa -alquilo C₁-C₆, que está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo;

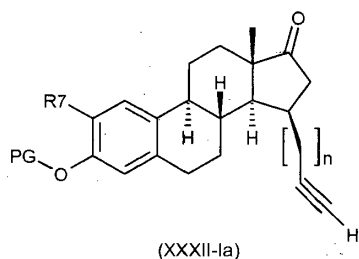
R⁷ se selecciona del grupo que consiste en

- (a) H,
- (b) alquilo C₁-C₄,
- (c) alcoxi C₁-C₄, y
- (d) un radical alcoxi(C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄,

y/o todos los estereoisómeros, y/o sales fisiológicamente compatibles,

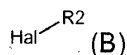
y/o sus solvatos, caracterizado porque

un compuesto de fórmula general (XXXII-1a)



en donde R⁷ y n tienen los mismos significados que se han definido anteriormente y PG es un grupo protector habitual,

se hace reaccionar por medio de un acoplamiento catalizador por Cu (I) en presencia de una azida (p. ej. NaN₃) con un haluro de fórmula B,

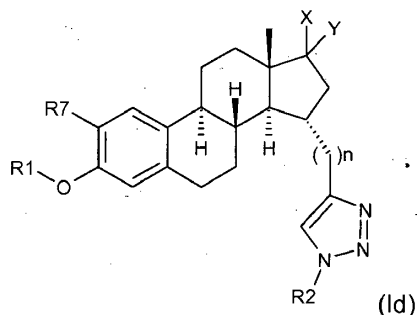


en donde R² tiene los significados que se han definido anteriormente,

en donde una modificación del grupo ceto C₁₇ proporciona los compuestos de fórmula (1c) con X, Y = F, y

en donde el grupo protector se reemplaza después de la reacción de acoplamiento con R¹, que tiene el significado que se ha definido anteriormente.

De acuerdo con otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos de la invención de fórmula (1d)



en donde

n representa 3, o 4

X, Y representan individualmente F, o X e Y representan juntos = O

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) -H,

(b) -alquilo C₁-C₆, que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR³, -SR³ o -COOR³; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, -OR³, -SR³, o -COOR³,

5 o que está sustituido opcionalmente con arilo, en donde el radical arilo está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo o -alquilo C₁-C₆, y

(c) -fenilo, que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR³, -SR³, -COOR³, o -alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos, y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; siendo el número de sustituyentes sobre el radical fenilo 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, -OR³, -SR³, -COOR³ y -(C₁-C₆)alquilo, en donde cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; y arilo, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos,

R² se selecciona del grupo que consiste en:

15 (a) -alquilo C₁-C₈,

que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵ y -COR⁴;

20 (b) arilo o aril-alquilo C₁-C₈,

en donde el radical arilo puede ser monocíclico o bicíclico;

y cuyo radical arilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, -COOR⁴, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, -COOR⁴ y -COR⁴; y en el que el radical alquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos;

25 (c) heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁-C₈,

en el que el radical heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O o S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 o 3, siendo el número de átomos de cada uno de O y S 0, 1 o 2; y cuyo radical heteroarilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, -COOR⁴ o -COR⁴, siendo el número de tales sustituyentes 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, -COOR⁴ o -COR⁴,

y en el que el radical alquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos;

35 (d) cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo C₁-C₈,

en el que el radical cicloalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴,

(e) cicloheteroalquilo o cicloheteroalquil-alquilo C₁-C₈,

en el que el radical cicloheteroalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴; y

(f) alcanilo C₁-C₈

45 en donde

cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; y arilo y aril-alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente en el radical arilo con 1, 2 o 3 halógenos, o

50 R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, un sistema anular de 5, 6, 7 u 8 miembros cíclico, que es saturado o contiene uno o más enlaces dobles entre los átomos anulares, y cuyo anillo contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos además del átomo de nitrógeno, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O o S, siendo el número de átomos de N adicionales 0, 1 o 2 y siendo el número de cada uno de los átomos de O y S 0, 1 o 2, o cuyo anillo contiene opcionalmente un radical sulfóxido además del átomo de nitrógeno, y

55 R⁶ representa -alquilo C₁-C₆, que está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en

60 (a) H,

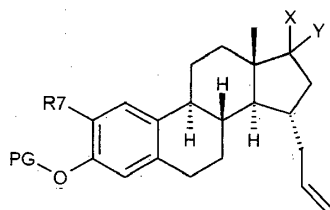
(b) alquilo C₁-C₄,

(c) alcoxi C₁-C₄, y

(d) un radical alcoxi(C₁-C₄)-alquilo C₁-C₄,

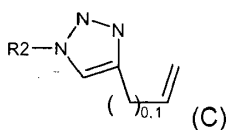
y/o todos los estereoisómeros, y/o sales fisiológicamente compatibles,

y/o sus solvatos, caracterizado porque un compuesto de fórmula general (XXXII-Ib)



(XXXII-Ib)

5 en donde R^7 tiene los significados que se han definido anteriormente y PG es un grupo protector habitual, se hace reaccionar con un compuesto de alil triazol de fórmula C,



10 en donde R^2 tiene los significados que se han definido anteriormente, en donde una modificación del grupo ceto C_{17} proporciona compuestos de fórmula (Id) con X,Y = F, y en donde el grupo protector se reemplaza después de la reacción de acoplamiento con R^1 , que tiene el significado que se ha definido anteriormente.

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

20 En otro aspecto, se describe una composición farmacéutica, que contiene una cantidad farmacológicamente activa de un compuesto de fórmula (I) como se describe en la presente memoria y agentes auxiliares y/o portadores convencionales.

25 De acuerdo con un aspecto, la invención tiene que ver con el uso de un compuesto de fórmula (I), como se define en la presente memoria, para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno dependientes de hormonas esteroides en un mamífero, en particular un ser humano. Además, la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o trastorno dependientes de hormonas esteroides en un mamífero, en particular un ser humano. Preferiblemente, la enfermedad o trastorno dependientes de hormonas esteroides es una enfermedad o trastorno que requiere la inhibición de una enzima 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, preferiblemente de 17β -HSD tipo 1, 17β -HSD tipo 2 o 17β -HSD tipo 3. Preferiblemente la enfermedad o trastorno dependientes de hormonas esteroides es una enfermedad o trastorno dependientes de estradiol. Alternativamente, la enfermedad o trastorno dependientes de esteroides es una enfermedad o trastorno dependientes de andrógenos.

35 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, la enfermedad dependiente de estradiol es el cáncer de mama y el mamífero es un ser humano hembra post-menopáusica.

Además, las afecciones que se van a tratar incluyen pero no están limitadas a enfermedades o trastornos benignos dependientes de estradiol tales como endometriosis, fibroides uterinos, leiomioma uterino, adenomiosis, dismenorrea, menorragia, metrorragia, y disfunción urinaria.

40 En una realización adicional, la invención se refiere al uso de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención para el tratamiento o prevención de una de las enfermedades o trastornos ginecológicos benignos anteriormente mencionados en un mamífero en los cuales el mamífero un ser humano, preferiblemente una hembra y lo más preferiblemente una hembra pre- o peri-menopáusica.

45 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, la enfermedad o trastorno dependientes de hormonas esteroides es una enfermedad o trastorno dependientes de andrógenos. Preferiblemente, dicha enfermedad o trastorno dependientes de andrógenos se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata, prostatitis, hiperplasia prostática benigna, disfunción urinaria, síndrome del tracto urinario inferior, acné, seborrea, alopecia androgenética, hirsutismo, pubertad precoz, hiperplasia adrenal, síndrome del ovario poliquístico y prostatitis.

50 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, la enfermedad o trastorno dependientes de hormonas

esteroides que se van a tratar es una enfermedad o trastorno dependientes de andrógenos o estrógenos que requieren la disminución de la concentración endógena de estrógenos o andrógenos de una manera generalizada o específica del tejido.

5 Por lo tanto, las enfermedades dependientes de esteroides adicionales que se pueden tratar con una cantidad eficaz de un compuesto de la invención se seleccionan del grupo que consiste en carcinoma de células escamosas, cáncer de colon, osteoporosis, artritis reumatoide, diabetes tipo I y II, lupus eritematoso generalizado, esclerosis múltiple, miastenia grave, tiroiditis, vasculitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, psoriasis, dermatitis de contacto, enfermedad de injerto contra anfitrión y de anfitrión contra injerto (rechazo de órganos posterior a trasplante), eczema, asma, heridas en tejidos, arrugas en la piel y cataratas.

Adicionalmente, los compuestos de la invención podrían ser útiles para bloquear la espermatogénesis y como agente antifertilidad para individuos masculinos.

15 De acuerdo con una realización adicional, un compuesto de la presente invención se puede utilizar para la potenciación de la función cognitiva, es decir en el tratamiento o prevención de disfunciones cognitivas, tales como la demencia senil, incluyendo la enfermedad de Alzheimer.

Los compuestos descritos son también útiles como agentes de diagnóstico (p. ej. en kits de diagnóstico o para su uso en laboratorios clínico) para escrutar la presencia o ausencia de actividad enzimática 17 β -HSD1, 17 β -HSD2 y/o 17 β -HSD3.

Algunas ventajas

25 Una ventaja clave de la presente invención es que los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores selectivos de 17 β -HSD1, 17 β -HSD2 o 17 β -HSD3. Otra ventaja de los compuestos de la presente invención es que pueden ser potentes in vivo y adecuados para el uso terapéutico en mamíferos, especialmente en seres humanos. Algunos de los compuestos de la presente invención pueden ser compuestos no estrogénicos. Aquí, el término "no estrogénico" significa que no muestra o no muestra sustancialmente actividad estrogénica en el receptor de estrógenos. Otra ventaja es que algunos de los compuestos pueden no ser susceptibles de ser metabolizados a compuestos que presenten o induzcan actividad hormonal. Algunos de los compuestos de la presente invención también son ventajosos porque pueden ser activos por vía oral.

Descripción detallada de la invención

35 Definiciones

Los siguientes términos se utilizan para describir diversos constituyentes de la composición útil en esta invención. Los términos se definen a continuación:

40 Según se utiliza en la presente memoria, los términos "que comprende" y "que incluye" se utilizan en la presente memoria en su significado abierto, no limitante.

Se debe entender que la expresión "compuesto" cubre todos y cada uno de los isómeros (p. ej., enantiómeros, estereoisómeros, diastereómeros, rotámeros, y tautómeros), racematos o cualquier mezcla de isómeros, profármacos, y cualquier sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, a no ser que la fórmula que representa el compuesto muestre explícitamente una estereoquímica concreta.

Cuando la forma plural se utiliza para los compuestos, las sales, y similares, esta se toma para que signifique también un solo compuesto, sal, o similares.

50 El término "17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I" o "17 β -HSD1" para abreviar se utiliza para la enzima EC 1.1.1.62 y reduce la estrona (E1) al estrógeno biológicamente activo, estradiol (E2).

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

55 El término "inhibidor de 17 β -HSD1" según se utiliza en la presente memoria con respecto al compuesto de la presente invención significa un compuesto que puede inhibir la actividad de 17 β -HSD1, tal como reducir y/o eliminar y/o enmascarar y/o prevenir la acción de 17 β -HSD1. El inhibidor de 17 β -HSD1 puede actuar como un inhibidor reversible o irreversible de 17 β -HSD1. La capacidad de los compuestos para inhibir la actividad de 17 β -HSD1 se puede evaluar utilizando líneas celulares que expresan recombinantemente la enzima 17 β -HSD1 humana. Los detalles sobre un Protocolo de Análisis adecuado se presentan en la sección de Ejemplos. Se debe observar que el compuesto de la presente invención puede tener otras propiedades beneficiosas además de o en alternativa a su capacidad para inhibir la actividad de 17 β -HSD1; en particular un inhibidor de 17 β -HSD1 puede tener una actividad antagonista hacia el receptor de estrógeno nuclear.

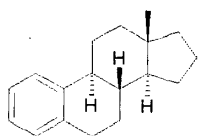
60

Los términos "selectivo" y "selectividad" según se utiliza en la presente memoria con respecto a los compuestos de la presente invención significan un compuesto que puede inhibir la actividad de 17β -HSD1 17β -HSD2 y/o 17β -HSD3, y muestra un valor de inhibición superior para estas diana concretas que con respecto a otras diana enzimáticas, en particular con respecto a la enzima 17β -HSD1, y que tiene una afinidad débil o carece de ella por los receptores nucleares, en particular que tiene una afinidad débil o carece de ella por los RE. Preferiblemente un compuesto de la presente invención tiene una selectividad de al menos aproximadamente a 100 veces por una diana deseada (p. ej. 17β -HSD1), preferiblemente una selectividad de al menos aproximadamente 150 veces por la diana deseada, preferiblemente una selectividad de al menos aproximadamente 200 veces por la diana deseada, preferiblemente una selectividad de al menos aproximadamente 250 veces por la diana deseada, preferiblemente una selectividad de al menos aproximadamente 300 veces por la diana deseada, preferiblemente una selectividad de al menos aproximadamente a 350 veces por la diana deseada.

El término "sustituido" significa que el grupo o radical especificado lleva uno o más sustituyentes. Cuando cualquier grupo puede portar múltiples sustituyentes y se proporciona una variedad de sustituyentes posibles, los sustituyentes se seleccionan independientemente y no se necesita que sean los mismos. El término "no sustituido" significa que el grupo especificado no lleva sustituyentes. El término "sustituido opcionalmente" significa que el grupo especificado no está sustituido o está sustituido con uno o más sustituyentes.

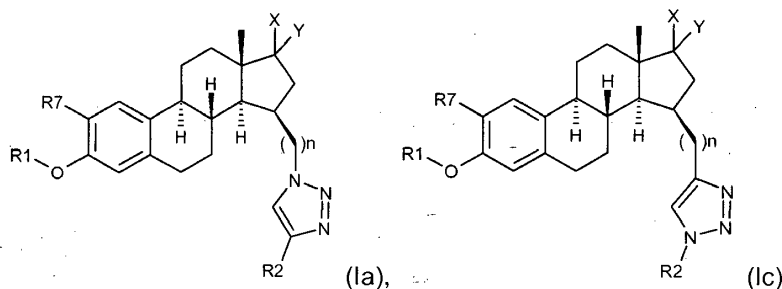
Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos cualesquiera en la configuración (R), (S) o (R,S) preferiblemente en la configuración (R) o (S), cualquiera que sea la más activa, a no ser que la estereoquímica se represente explícitamente en la fórmula de compuesto correspondiente. Pueden estar presentes sustituyentes en un enlace doble o un anillo en forma cis (= Z-) o trans (= E-), a no ser que la estereoquímica se represente explícitamente en la fórmula de compuesto correspondiente.

Los compuestos de fórmula I tienen una estereoquímica definida dentro de la estructura central esteroidea de acuerdo con la configuración natural de esteroides estrogénicos tales como el estradiol:



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

Los compuestos de la fórmula I contienen al menos un átomo de carbono quiral adicional, es decir el átomo de carbono que porta la cadena lateral en la posición 15 de la estructura esteroidea. Los compuestos pueden estar presentes por tanto al menos en dos formas estereoisoméricas ópticamente activas o en forma de un racemato. La presente invención incluye tanto las mezclas racémicas como los compuestos isoméricamente puros de fórmula I. La posición de los sustituyentes en la posición C15 está caracterizada por α o β . Un derivado C15 β de acuerdo con la presente invención está representado por un compuesto de las siguientes fórmulas (Ia) y (Ic)



mientras un derivado C15 α de acuerdo con la presente invención está representado por un compuesto de las siguientes fórmulas (Ib) y (Id)

residuo como se ha definido concretamente en la presente memoria.

El término "carboxilo" hace referencia a un grupo $-(C = O)-O-R$, también representado como $-COOR$, en donde R es un residuo como se ha definido concretamente en la presente memoria.

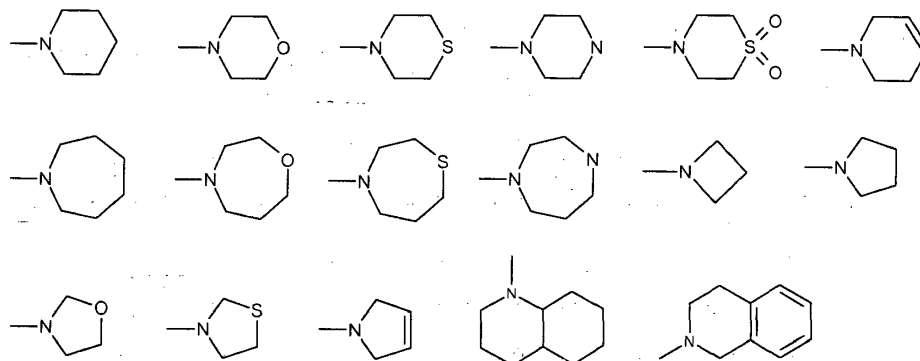
El término "arilo" hace referencia a un grupo carbocíclico aromático que comprende de 6 a 14, más preferiblemente de 6 a 10, átomos de carbono y que tiene al menos un anillo aromático o anillos condensados múltiples en los que al menos un anillo es aromático. Preferiblemente, arilo es fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, fluorenilo, 1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ilo o incluso bifenilo. Adicionalmente, el término "arilo" incluye bencilo.

El término "arilalquilo" hace referencia a un grupo alquilo sustituido con hasta tres grupos arilo seleccionados independientemente; preferiblemente el término "arilalquilo" hace referencia un "arilalquilo C_1-C_8 " o arilalquilo C_1-C_4 , con lo que el arilo es un grupo arilo como se ha definido anteriormente. Aril-alquilo C_1-C_4 es preferiblemente bencilo ($-CH_2$ -fenilo) o fenetilo ($-CH_2-CH_2$ -fenilo).

El término "cicloheteroalquilo" hace referencia a un anillo heterocíclico de cuatro a ocho miembros que contiene al menos un heteroátomo, tal como N, O o S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 o 3 y siendo el número de cada uno de los átomos de O y S 0, 1 o 2, cuyo sistema puede ser saturado, parcialmente insaturado o hidroaromático, y cuyo anillo puede ser parte de un sistema anular condensado múltiple en el que algunos anillos pueden ser aromáticos. Los ejemplos de tales cicloheteroalquilos incluyen pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidro-piridinilo, azetidino, tiazolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, azepanilo, diazepanilo, oxazepanilo, tiazepanilo, diazepanilo, dihidro-1H-pirrolilo, 3,6-dihidro-2H-piridinilo, 1,3-dihidro-benzoimidazolilo y similares. Los ejemplos preferidos de tales grupos cicloheteroalquilo son pirrolidinilo, morfolinilo, tetrahidrofurilo, piperidinilo o azepanilo. El grupo cicloheteroalquilo puede estar sustituido opcionalmente, con lo que los sustituyentes se pueden anclar a cualquier átomo de carbono o nitrógeno del radical cicloheteroalquilo.

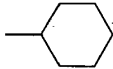
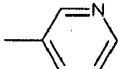

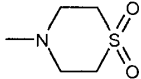
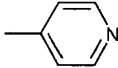



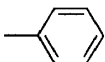
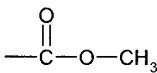

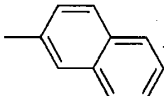


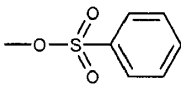
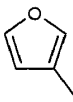
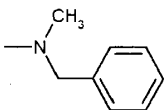

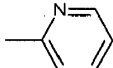


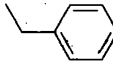
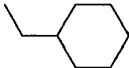
El término "heteroarilo" hace referencia a un grupo carbocíclico aromático que tiene un anillo sencillo de 4 a 8 miembros o anillos condensados múltiples que comprenden de 6 a 14, más preferiblemente de 6 a 10, átomos anulares y que contiene al menos un heteroátomo, tal como N, O o S, en al menos un anillo, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 o 3 y siendo el número de cada uno de los átomos de O y S 0, 1 o 2; en cuyo grupo al menos un anillo heterocíclico es aromático. Los ejemplos de tales grupos incluyen pirrolilo, tienilo, furilo, imidazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, benzotiazolilo, benzimidazolilo, 1,3-dihidro-benzimidazolilo, benzofurano, benzo[b]tiofeno y similares. Preferiblemente, heteroarilo es quinolinilo, furilo, benzimidazolilo, piridinilo, tienilo, indolilo, benzo[b]tiofeno, piridinilo, imidazolilo, pirazolilo o tiazolilo.

Se realiza la afirmación de que cuando se encuentran dos cadena laterales en un solo N, éstas se pueden combinar, incluyendo el N al que están ancladas, en un anillo heterocíclico de 5, 6, 7 u 8 átomos, que puede ser saturado o contener uno o más enlaces dobles entre los átomos anulares, y cuyo anillo puede contener opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales seleccionados del grupo que consiste en N, O o S, siendo el número de átomos de N adicionales 0, 1 o 2 y siendo el número de cada uno de los átomos de O y S 0, 1 o 2, o cuyo anillo contiene opcionalmente un radical sulfóxido además del átomo de nitrógeno; y cuyo anillo puede ser parte de un sistema anular condensado múltiple, en el que algunos anillos pueden ser aromáticos. Los ejemplos preferidos de tales sistemas anulares, que incluyen el N, a los que se anclan las respectivas cadenas laterales, comprenden:



En la siguiente tabla se enumeran términos y los grupos estructurales específicos a los que se hace referencia.

Tabla 1: descripción de los grupos estructurales específicos

TÉRMINO	GRUPO	TÉRMINO	GRUPO	TÉRMINO	GRUPO
hidroxilo	-OH	ciclohexilo		piridin-3-ilo	
sulfóxido		dioxo-tiomorfolin-4-ilo		piridin-4-ilo	
carbonitrilo	-CN	metoxi	-O-CH ₃	imidazol-4-ilo	
formilo		hidroximetilo	-CH ₂ -OH	ciclopropilo	
fenilo		metoxicarbonilo		ciclopentilo	
naftilo		nitro		fur-2-ilo	
bencenosulfonilo		trihalometoxi	-O-CX ₃ con X = F, Cl, Br, I	fur-3-ilo	
bencil-metil-amino		trihalometilo	-CX ₃ con X = F, Cl, Br, I	tiofen-2-ilo	
dimetil-amino	-N(CH ₃) ₂	piridin-2-ilo -		tiofen-3-ilo	
acetilo		bencilo		ciclohexilmetilo	

5 Los términos "grupo protector habitual" y "grupos protectores convencionales" hacen referencia a grupos introducidos en una molécula por medio de modificación química de grupos funcionales específicos con el fin de obtener quimioselectividad en ciertas reacciones. Los ejemplos de los grupos protectores incluyen pero no se limitan a bencilo, trimetilsililo, *terc*-butiloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxicarbonilo, dimetilacetal.

10 El término "sales fisiológicamente compatibles" hace referencia a formas salinas que son fisiológicamente compatibles (es decir farmacológicamente aceptables) y sustancialmente no tóxicas para el sujeto al que se estén administrando los compuestos de la invención. Las sales fisiológicamente compatibles de los compuestos de fórmula I incluyen sales de adición de ácido convencionales y estequiométricas o sales de adición de bases formadas a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos o bases inorgánicas no tóxicas adecuadas. Las sales de adición de ácido, por ejemplo, de los compuestos de fórmula I con un átomo de nitrógeno alcalino se forman preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos hidrohalegenados tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, los

15 ácido carboxílico, fosfónico, o sulfónico, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido láctico, ácido hidroxibutírico, ácido málico, ácido malénico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido adípico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido glutárico, ácido 2- o 3-glicerofosfórico y otros ácidos minerales y

carboxílicos bien conocidos por los expertos en la técnica. Las sales se preparan poniendo en contacto las formas de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal de la manera convencional. Los compuestos que contienen sustituyentes ácidos pueden formar también sales con bases inorgánicas u orgánicas. Los ejemplos de las bases adecuadas para la formación de sales incluyen, pero no se limitan a, bases inorgánicas tales como hidróxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos (p. ej., sodio, potasio, litio, calcio, o magnesio), y las derivadas de hidróxidos de amonio (p. ej., un hidróxido de amonio cuaternario tal como hidróxido de tetrametilamonio). También se contemplan las sales formadas con amines farmacéuticamente aceptables tales como amoniaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, N-metilglucamina, bencilaminas, piperidinas, y pirrolidinas y similares. Algunos compuestos serán de naturaleza ácida, p. ej. aquellos compuestos que posean un grupo carboxilo o hidroxilo fenólico. Las sales de los fenoles se pueden elaborar mediante el calentamiento de compuestos ácidos con cualquiera de las bases anteriormente mencionadas de acuerdo con procedimientos bien conocidos por los expertos en la técnica.

El término "solvatos" tiene que ver con la asociación de moléculas disolventes orgánicas adecuadas con moléculas o iones de un compuesto de fórmula I. Según se utiliza en la presente memoria, el término "solvatos" hace referencia tanto a solvatos, que contiene un número definido de moléculas disolventes por de un compuesto de fórmula I, como a complejos de inclusión, que son menos estables y contienen un número variable de moléculas disolventes por molécula de un compuesto de fórmula I.

Se pretende que el término "composición" abarque un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como a cualquier producto que resulte, directamente o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

La frase "cantidad eficaz" según se utiliza en la presente memoria, significa una cantidad de un compuesto o composición que es suficiente para modificar de manera significativa y positiva los síntomas y/o condiciones que se vayan a tratar (p. ej., proporcionar una respuesta clínica positiva). La cantidad eficaz de un ingrediente activo para su uso en una composición farmacéutica variará con la afección concreta que se esté tratando, la gravedad de la afección, la duración del tratamiento, la naturaleza de la terapia concurrente, el ingrediente o los ingredientes activos concretos que se estén empleando, el excipiente o excipientes/portador o portadores farmacéuticamente aceptables concretos utilizados, y factores similares dentro del conocimiento y la experiencia del médico que atienda.

Realizaciones (Sub reivindicaciones y realizaciones adicionales)

Se apreciará que los compuestos y los métodos de la presente invención se pueden incorporar en forma de una variedad de realizaciones, solo unas pocas de las cuales se describen en la presente memoria. De este modo, las realizaciones descritas son ilustrativas y no se deben considerar restrictivas.

En una realización, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ix) o (Iy), en donde n representa 2, 3, 4, 5 o 6, preferiblemente n representa 2, 3, 4 o 6, más preferiblemente n representa 3 o 4.

Otra realización se refiere a compuestos como se ha definido previamente, en donde R¹ se selecciona del grupo que consiste en -H, -alquilo C₁-C₆, -fenilo o -alquil(C₁-C₄)-fenilo, preferiblemente entre -H, -metilo o -bencilo.

De acuerdo con otra realización, la invención describe compuestos de fórmula, (Ib), (Ic), (Id), (Ix) o (Iy), en donde X e Y representan individualmente F o X e Y representan juntos = O, en donde R⁷ es etilo, metoxi, etoxi, metoxietilo, propilo o hidrógeno (-H), preferiblemente R⁷ es hidrógeno.

Una realización se refiere a compuestos de la invención, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en:

- (a) -alquilo C₁-C₇, que está sustituido opcionalmente con halógeno, -OR⁴, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, -OR⁴, -NR⁴R⁵, -O-SO₂-R⁴ y -COR⁴; preferiblemente -alquilo C₁-C₆, que está sustituido opcionalmente con -OR⁴, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵; siendo el número de tales sustituyentes 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales -OR⁴, -O-SO₂-R⁴ y -NR⁴R⁵; más preferiblemente -alquilo C₁-C₅, que está sustituido opcionalmente con bencenosulfoniloxi, bencil-metil-amino, ciclohexilo, dimetilamino, dioxotiomorfolin-4-ilo, formilo; hidroxilo, metoxi, o fenilo,
- (b) arilo o aril-alquilo C₁-C₄, en donde el radical arilo es monocíclico o bicíclico; y cuyo radical arilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -NR⁴R⁵, -COOR⁴, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -NR⁴R⁵, -COOR⁴ y -COR⁴; y en el que el radical alquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos; preferiblemente arilo o aril-alquilo C₁-C₂, en donde el radical arilo es fenilo, bencilo o naftilo; y cuyo radical arilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -NR⁴R⁵, o -COOR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -NR⁴R⁵ y -COR⁴; más

preferiblemente fenilo o naftilo, que están sustituidos opcionalmente con carbonitrilo, dimetilamino, formilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, metoxicarbonilo, metilo, nitro, trihalometoxi, trihalometilo, o 1 o 2 halógenos,

(c) heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁-C₄, en el que el radical heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O o S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 o 3, y siendo el número de cada uno de los átomos de O y S 0, 1 o 2, y cuyo radical heteroarilo está sustituido opcionalmente con halógeno, nitro, -OR⁴, -R⁶, -NR⁴R⁵, -COOR⁴ o -COR⁴, siendo el número de tales sustituyentes 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, nitro, -OR⁴, -R⁶, -NR⁴R⁵, -COOR⁴ y -COR⁴, y en el que el radical alquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos; preferiblemente heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁-C₂, en el que el radical heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O o S, siendo el número de átomos de N 0, 1 o 2, y siendo el número de cada uno de los átomos de O y S 0 o 1, y que está sustituido opcionalmente con -R⁶; más preferiblemente piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, fur-2-ilo, fur-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, o imidazol-4-ilo, y que están sustituidos opcionalmente con metilo,

(d) cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquil(C₃-C₇)-alquilo C₁-C₄, en el que el radical cicloalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, -OR⁴, -R⁶, -NR⁴R⁵, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, -OR⁴, -R⁶, -NR⁴R⁵ y -COR⁴; preferiblemente cicloalquilo C₃-C₆ o cicloalquil(C₃-C₆)-alquilo C₁-C₂, en el que el radical cicloalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, -OR⁴ y -R⁶; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, -OR⁴, o -R⁶; más preferiblemente ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, y que están sustituidos opcionalmente con hidroxilo,

(e) cicloheteroalquilo o cicloheteroalquil-alquilo C₁-C₄, en el que el radical cicloheteroalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, -OR⁴, o -R⁶; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, -OR⁴ y -R⁶; y cicloheteroalquilo o cicloheteroalquil-alquilo C₁-C₂, en el que el radical cicloalquilo se selecciona del grupo que consiste en piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazilo, pirilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, azepanilo y tetrahidrotienilo, y cuyo radical cicloheteroalquilo está sustituido opcionalmente con -OR⁴ o -R⁶; y

(f) -alcanoilo C₁-C₄, preferiblemente acetilo.

Dentro del sustituyente R², los residuos R⁴ y R⁵ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₄, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; y arilo y aril-alquilo C₁-C₄, sustituido opcionalmente en el radical arilo con 1, 2 o 3 halógenos, o R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, un sistema anular de 6 miembros cíclico, que es saturado o contiene uno o más enlaces dobles entre los átomos anulares, y cuyo anillo contiene opcionalmente un radical sulfóxido además del átomo de nitrógeno, y R⁶ representa -alquilo C₁-C₄, que está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos, y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo. Preferiblemente, cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₄, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con hidroxilo; y fenilo o fenil-alquilo C₁-C₂, o R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, un sistema anular de 6 miembros cíclico, que es saturado o contiene uno o más enlaces dobles entre los átomos anulares, y cuyo anillo contiene opcionalmente un radical sulfóxido además del átomo de nitrógeno, y R⁶ representa -alquilo C₁-C₄, que está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con hidroxilo.

Formas de administración

Los compuestos se pueden administrar oralmente, dérmicamente, parenteralmente, mediante inyección, mediante liberación pulmonar o nasal, o sublingualmente, rectalmente o vaginalmente en formulaciones de dosificación unitaria. El término "administrado mediante inyección" incluye inyecciones intravenosas, intraarticulares, intramusculares (p. ej. mediante inyección de depósito donde los compuestos activos se liberan lentamente en la sangre desde el depósito y se transportan desde allí a los órganos diana), intraperitoneales, intradérmicas, subcutáneas, e intratecales, así como el uso de técnicas de infusión. La administración dérmica puede incluir aplicación tópica o administración transdérmica. Pueden estar presentes uno o más compuestos asociados con uno o más agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables no tóxicos tales como excipientes, coadyuvantes (p. ej. tampones), portadores, diluyentes sólidos inertes, agentes suspensores, conservantes, cargas, estabilizadores, antioxidantes, aditivos alimentarios, potenciadores de la biodisponibilidad, materiales de recubrimiento, agentes granuladores y disgregantes, agentes aglutinantes etc., y, si se desea, otros ingredientes activos.

La composición farmacéutica se puede formular por ejemplo en forma de formulaciones de liberación inmediata, liberación sostenida, liberación pulsátil, liberación en dos o más etapas, formulación de depósito u otra clase de formulaciones de liberación.

La fabricación de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se puede realizar de acuerdo con métodos conocidos en la técnica y se explicará con más detalle a continuación. Se pueden utilizar agentes auxiliares farmacéuticamente aceptables conocidos y utilizados comúnmente, así como diluyentes, aromatizantes, agentes edulcorantes, agentes colorantes etc. adecuados adicionales, dependiendo del modo de administración pretendido

así como de las características concretas del compuesto activo que se vaya a utilizar, tal como la solubilidad, la biodisponibilidad etc. Los agentes auxiliares y los ingredientes adicionales adecuados pueden ser tales como los recomendados para farmacia, cosmética y campos relacionados y que preferiblemente se enumeran en the European Pharmacopoeia, FDA aprobados o citados en la lista "GRAS" (FDA Lista de aditivos alimentarios que 'son reconocidos generalmente como seguros' (GRAS)).

Un modo de aplicación de los compuestos de fórmula general I o de las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más de dichos compuestos es la aplicación oral, p. ej., por medio de comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, gránulos, microgránulos, disoluciones acuosas, de lípidos, oleosas u otras, emulsiones tales como emulsiones de aceite en agua, liposomas, suspensiones acuosas u oleosas, jarabes, elixires, emulsiones sólidas, dispersiones sólidas o polvos dispersables. Para la preparación de composiciones farmacéuticas para su administración oral, los compuestos adecuados para los fines de la presente invención como se ha definido anteriormente se pueden mezclar con coadyuvantes y excipientes conocidos y utilizados comúnmente tales como por ejemplo, goma arábiga, talco, almidón, azúcares (tales como, p. ej., manitosa, metilcelulosa, lactosa), gelatina, agentes tensioactivos, estearato de magnesio, disolventes acuosos o no acuosos, derivados de parafina, agentes de entrecruzamiento, dispersantes, emulsionantes, lubricantes, agentes conservantes, agentes aromatizantes (p. ej., aceites etéricos), potenciadores de la solubilidad (p. ej., benzoato de bencilo o alcohol bencílico) o potenciadores de la biodisponibilidad (p. ej. Gelucire™). En la composición farmacéutica, los ingredientes activos también se pueden dispersar en una micropartícula, p. ej., una composición nanoparticulada.

Para la administración parenteral, los agentes activos se pueden disolver o suspender en un diluyente fisiológicamente aceptable, tal como, p. ej., agua, un tampón, aceites con o sin solubilizantes, agentes tensioactivos, dispersantes o emulsionantes. En cuanto a los aceites, por ejemplo, y sin limitación, se pueden utilizar aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de soja, aceite de ricino y aceite de sésamo. El término generales, para la administración parenteral el agente activo puede estar en forma de una disolución o suspensión acuosa, de lípidos, oleosa o de otra clase o incluso administrar en forma de liposomas o nano-suspensiones.

La aplicación transdérmica se puede completar por medio de parches adecuados, según se conoce generalmente en la técnica, diseñados específicamente para la liberación transdérmica de agentes activos, opcionalmente en presencia de potenciadores de la permeabilidad específicos. Además, también se pueden utilizar emulsiones, pomadas, pastas, cremas o geles para la liberación transdérmica.

Otro modo de administración adecuado es a través de dispositivos intravaginales (p. ej. anillos vaginales) o sistemas intrauterinos (SIU) y dispositivos intrauterinos (DIU), respectivamente, que contienen reservorios para la liberación controlada de agentes activos a lo largo de períodos de tiempo prolongados. Tales SIU o DIU (como, p. ej., MIRENA™) se introducen en la cavidad uterina donde liberan continuamente cantidades definidas de hormona durante hasta 5 años (o hasta que se retire el sistema).

Para la administración rectal o vaginal del fármaco los compuestos se pueden administrar también en forma de supositorios. Estas composiciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales pero líquido a la temperatura rectal o vaginal y por lo tanto se fundirán en el recto o la vagina para liberar el fármaco.

Una formulación de fármaco adicional es una formulación destinada a la administración tópica, local y/o regional del compuesto a los órganos reproductor, en particular a una región corporal seleccionada del grupo que consiste en el útero, los tubos de falopio, el espacio peritoneal, el fondo de saco pélvico, los ovarios, y el tracto urinogenital, en cantidades eficaces para tratar diversas afecciones, particularmente enfermedades locales del sistema reproductor femenino, tal como enfermedades pélvicas, uterinas, cervicales y vaginales, como se describe p. ej. en el documento EP 0 977 555 A1⁴⁰, US 5,993,856⁴¹, US 6,652,874⁴², o US 6,416,778⁴³. La formulación comprende partículas de fármaco, preferiblemente en forma de micro- o nano-partículas, adecuadas para la administración regional de una cantidad eficaz de fármaco, en donde la cantidad eficaz es una dosificación que da como resultado bajos niveles de fármaco en suero y efectos secundarios reducidos en comparación con la administración sistémica del fármaco. En particular, la formulación comprende un portador que promueve la rápida absorción del fármaco en el torrente sanguíneo, un portador que manipula la liberación del fármaco, o a portador que promueve la adherencia del fármaco seleccionado del grupo que consiste en una suspensión o dispersión líquida, una suspensión o dispersión de hidrogel, una pomada tópica, una crema, una loción, y una espuma.

Otro modo de aplicación es por medio de la implantación de un implante de depósito que comprende un material portador inerte, tal como polímeros o siliconas sintéticas degradables biológicamente tales como p. ej. caucho de silicona. Tales implantes se diseñan para liberar el agente activo de una manera controlada a lo largo de un período de tiempo prolongado (p. ej. de 3 a 5 años).

Los expertos en la técnica apreciarán que el método de administración concreto dependerá de una variedad de

factores, todos los cuales son considerados rutinariamente cuando se administran agentes terapéuticos.

Las dosificaciones requeridas actualmente de los agentes de esta invención para cualquier paciente dado dependerán de una variedad de factores, que incluyen, pero no se limitan a la actividad del compuesto específico empleado, la afección relacionada con 17 β HSD tipo 1, tipo 2 o tipo 3 concreta que esté siendo tratada, la composición concreta formulada, el modo de administración, el tiempo y la duración de la administración, la ruta de administración y el sitio concreto que esté siendo tratado, y además la edad del paciente, el peso corporal del paciente, la salud general del paciente, el género del paciente, la dieta del paciente, la tasa de excreción, las combinaciones de fármacos, y la gravedad de la afección que experimente terapia.

Un experto en la técnica debe apreciar que el curso óptimo de tratamiento, es decir, el modo de tratamiento y el número diario de dosis de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo proporcionada durante un número definido de días, puede ser determinado por los expertos en la técnica utilizando ensayos de tratamiento convencionales. Las dosificaciones óptimas para un conjunto dado de afecciones pueden ser determinadas por los expertos en la técnica utilizando convencional ensayos de determinación de la dosificación en vista de los datos experimentales para un compuesto dado. Para la administración oral, una dosis diaria ilustrativa empleada generalmente será de aproximadamente 0,001 μ g/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal total, con lo que los cursos de tratamiento se pueden repetir a intervalos de tiempo apropiados. La administración de fármacos se puede dosificar a niveles de peso que son químicamente equivalentes a los niveles de peso de los compuestos completamente activos. La dosificación diaria para la administración parenteral será generalmente de aproximadamente 0,001 μ g/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal total. Un régimen de dosificación rectal diario será generalmente de aproximadamente 0,001 μ g/kg a aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal total. Un régimen de dosificación vaginal diario será generalmente de aproximadamente 0,001 μ g/kg a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal total. El régimen de dosificación tópica diario será generalmente de aproximadamente 0,01 μ g a aproximadamente 10 mg administrado entre una a cuatro veces al día. La concentración transdérmica será generalmente la requerida para mantener una dosis diaria de 0,001 μ g/kg a 10 mg/kg de peso corporal total. La dosificación total de las formas de administración que liberan el compuesto fármaco a lo largo de un período de tiempo prolongado, es decir de aproximadamente varias semanas a algunos años, depende del tiempo de administración, de la clase de dispositivo (dispositivos intravaginales, sistemas intrauterinos, dispositivos intrauterinos, implantes etc.) y de la clase de comportamiento de liberación del dispositivo concreto. En general, la dosis de compuesto activo liberada diariamente será de aproximadamente 0,001 μ g/kg a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal total. Puesto que a menudo solo se necesita que los dispositivos alcancen una cierta concentración local y/o regional de compuesto activo, la dosificación liberada diariamente puede ser inferior en comparación p. ej. con la administración oral.

Abreviaturas y acrónimos

Según se emplean en la presente memoria, los siguientes términos tienen los significados indicados.

Tabla 2: términos con significados indicados

9-BBN	9-borabicyclo[3,3,1]nonano	MEOH	metanol
18-corona-6	1,4,7,10,13,16-hexaoxaciclooctadecano	MgSO ₄	sulfato de magnesio
Ac ₂ O	anhídrido acético	MS	espectroscopia de masas
aq.	acuoso	MsCl	cloruro de mesilo
Bn	bencilo	MTBE	Metil-terc-butileter
salmuera	disolución saturada de cloruro de sodio	μ M	micromolar
Celite ®	CAS No 68855-54-9	NaCl	cloruro de sodio
Cul	yoduro de cobre	nM	nanomolar
CuSO ₄	sulfato de cobre	NMO	N-óxido de 4-metilmorfolina
DAST	trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre	NaN ₃	azida de sodio
DCM	diclorometano	Na ₂ SO ₄	sulfato de sodio
Diglima	dimetiléter de dietilenglicol	Na ₂ S ₂ O ₅	metabisulfito de sodio
DMAP	4-(Dimetilamino)-piridina	NaBH ₄	tetrahidrobórato de sodio
DMF	Dimetilformamida	NADPH	dinucleótido fosfato-oxidasa de nicotinamida y

9-BBN	9-borabicyclo[3,3,1]nonano	MEOH	metanol
			adenina
DMSO	dimetilsulfóxido	NH ₃	amoníaco
Et ₃ N	triethylamina	NH ₄ Cl	cloruro de amonio
EtOAc	acetato de etilo	NH ₄ OOCH	formiato de amonio
EtOH	alcohol etílico	NaHCO ₃	bicarbonato de sodio
GRAS	generalmente reconocido como seguro	NMO	N-óxido de N-metilmorfolina
h.	horas	NMR	resonancia magnética nuclear
H ₂	hidrógeno	O-	orto
H ₂ O	agua	<i>p</i> -	para
HCl	ácido clorhídrico	PG	grupo protector
hept.	heptano	ph-	fenilo
HMPA	hexametilfosforamida	Pd/C	catalizador de paladio soportado por carbono
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución	ppm	partes por millón
<i>i</i> -	iso	RT	temperatura ambiente
I ₂	yodo	sat.	saturado
IUS	sistemas intrauterinos	SiO ₂	dióxido de silicio
K ₂ CO ₃	carbonato de potasio	T	temperatura
KH ₂ PO ₄	dihidrogenofosfato de potasio	TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
KH	hidruro de potasio	TBME	éter metil terc-butílico
KOH	hidróxido de potasio	THF	tetrahidrofurano
LC-MS	cromatografía líquida con MS	TLC	Cromatografía en capa fina
LiCl	cloruro de litio	TMNO	<i>N</i> -óxido de trimetilamina·hidrato
<i>m</i> -	meta	TMS	trimetilsililo
Me ₃ N	trimetilamina	TMSCI	cloruro de trimetilsililo
Me ₃ NOx 2H ₂ O	óxido de trimetilamina-dihidrato	TPAP	perrutenato de tetrapropilamonio
ME	metilo	TsOH/ TosOH	ácido toluenosulfónico
MeO	metoxi		

Métodos preparativos generales

5 Los compuestos de la presente invención se pueden preparar mediante el uso de reacciones químicas y procedimientos conocidos. Sin embargo, los siguientes métodos preparativos generales se presentan para ayudar al lector en la síntesis de inhibidores de 17- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa proporcionándose detalles específicos más abajo en la sección experimental para ilustrar los ejemplos de trabajo.

10 Todos los grupos variables de estos métodos son los descritos en la descripción genérica si no se definen específicamente más abajo.

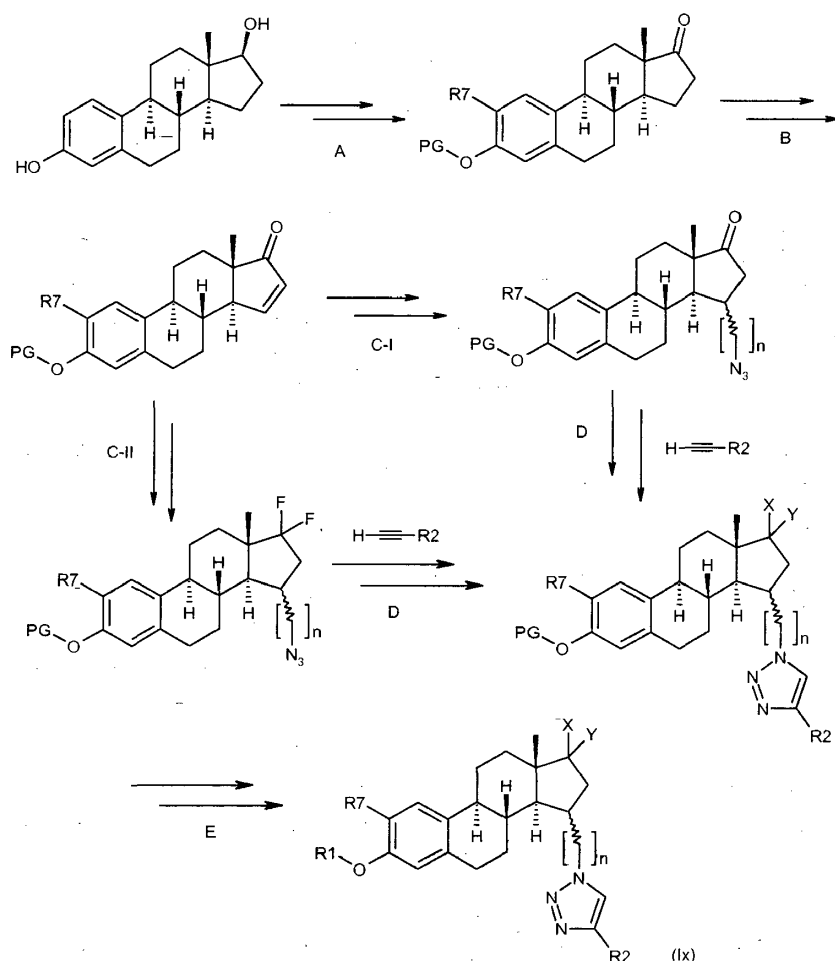
15 Se reconoce que los compuestos de la invención con cada grupo funcional opcional reivindicado pueden no ser preparados mediante cada uno de los métodos enumerados más abajo. Dentro del alcance de cada método, los sustituyentes opcionales pueden aparecer en reactivos o intermedios que pueden actuar como grupos protectores o que no participen de otro modo. Utilizando métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, estos grupos se introducen y/o eliminan durante el curso de los esquemas sintéticos que proporcionan los compuestos de la presente invención.

La síntesis de derivados de estradieno sustituidos que llevan un triazol sustituido en la posición C₁₅ y que portan opcionalmente modificaciones adicionales del núcleo esteroideo en las posiciones C₂, C₃ y/o C₁₇ se puede introducir en el siguiente orden de modificaciones químicas generales.

5 Esquemas de síntesis generales

a) A compuesto de fórmula (Ix) se puede sintetizar mediante la introducción del sustituyente R⁷ en la posición C₂ - si estuviera presente en el compuesto final - que tiene que producirse en primer lugar, partiendo del 17β-estradiol utilizando métodos bien conocidos en la técnica (Etapas A). En paralelo, la función C₁₇-OH se puede oxidar a la función ceto correspondiente. Dependiendo de la naturaleza deseada de R¹, se puede introducir en este momento un grupo adecuado que funciona como grupo protector. A continuación, el derivado de estrona es convertido en el intermedio central, la estrona 15,16 insaturada (Etapas B), que es obtenida adicionalmente en la posición C₁₅ por medio de la introducción de la cadena lateral de azida alcalina para generar el intermedio central (Etapas C-I). Si se desea, la modificación de la función C₁₇ preferiblemente tiene lugar antes de la finalización de la introducción de la cadena lateral de azida (Etapas C-II). Los compuestos de la presente invención se pueden preparar a continuación por medio de un procedimiento que comprende el acoplamiento del intermedio de azida obtenido con un alquino terminal H-C≡C-R² como se representa más abajo (Etapa D). Si fuera necesario, la función ceto C₁₇ podría ser protegida con grupos protectores convencionales durante esta etapa de acoplamiento. Finalmente, si se desea, el grupo protector en la posición C₁ se puede separar para liberar el derivado C₃-OH o se puede sustituir adicionalmente con una cadena lateral R¹ alternativa (Etapas E).

Síntesis de un compuesto de fórmula (Ix):



25 en donde R¹, R², R⁷, X e Y tienen los significados definidos en la presente memoria, y PG es un grupo protector habitual como bencilo.

30 Etapa A: La síntesis de derivados de estradieno con variaciones en C₂ se describe en general y para los compuestos ilustrativos en detalle en la solicitud de patente internacional WO 2006/032885⁴⁴ y en la solicitud PCT WO

2006/125800⁴⁵.

Etapa B: La preparación del derivado de estrona 15,16-insaturado se describe con detalle en la solicitud PCT WO 2005/047303¹⁶ y en la solicitud PCT WO 2006/125800⁴⁵.

5 Etapa C-I: La síntesis del derivado de azida sustituido C₁₅ se podría conseguir por medio de métodos de síntesis convencionales como ya se ha descrito en la solicitud de patente internacional WO 2005/047303¹⁶ y en la solicitud PCT WO 2006/125800⁴⁵ y como se describe en la presente memoria más abajo.

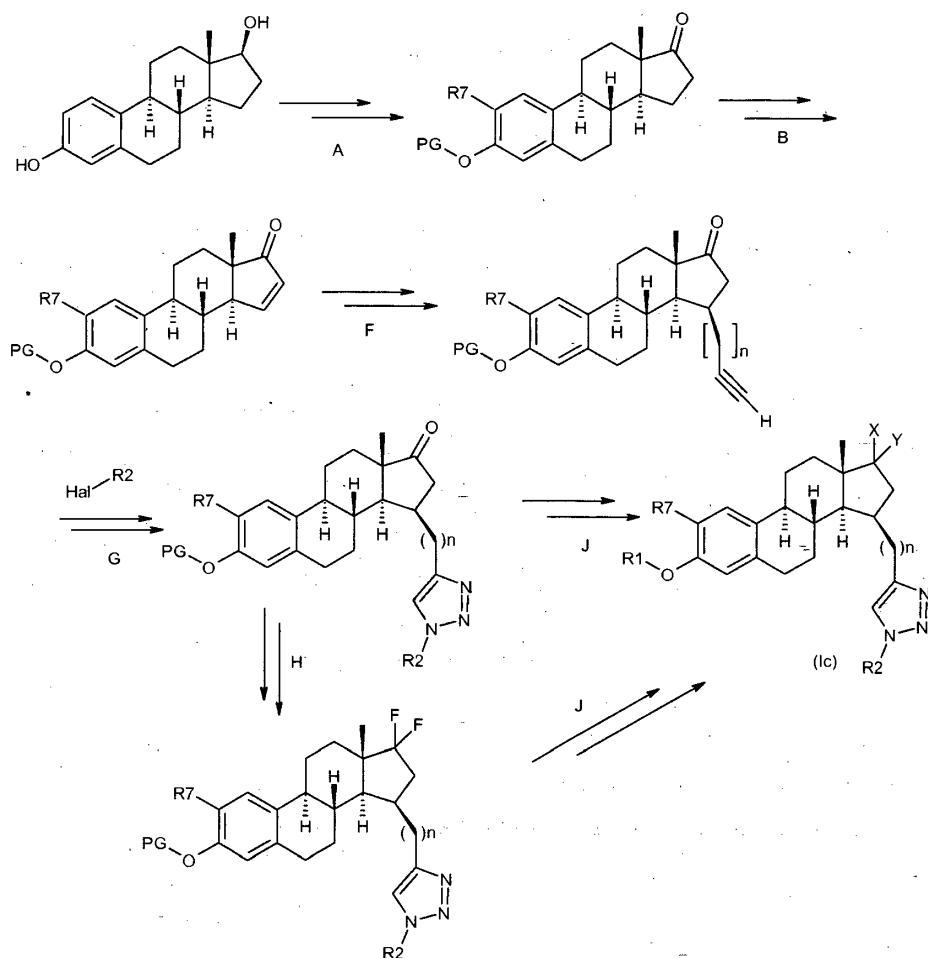
10 Etapa C-II: Además de la reacción de la Etapa C-I, se tiene que llevar a cabo la difluoración del átomo C₁₇ del núcleo de estrona. Esta es una reacción bien conocida en la técnica y ya se describió en las Patentes de los Estados Unidos Núms. US 3.413.321⁴⁶ y US 3.347.878⁴⁷. Además, la difluoración del átomo C₁₇ del núcleo de estrona se puede lograr utilizando el reactivo DAST [Liu et al (1992)⁴⁸]. Dependiendo de la naturaleza del intermedio de azida o con el fin de posibilitar la síntesis de la biblioteca, sería necesario que algunas de las etapas de reacción para introducir la cadena lateral de la azida C₁₅, se llevaran a cabo después de haber introducido el grupo fluoro respectivo (véase también la solicitud PCT WO 2006/125800⁴⁵ para algunos ejemplos). Un escenario típico podría ser que después de la introducción opcional del residuo R⁷ en C₂ posición, se prepare el intermedio 15,16-insaturado. Éste es derivatizado adicionalmente al intermedio alcohólico (véase la sección "Intermedios"). A continuación, el grupo flúor se introduce en la posición C₁₇ del núcleo esteroideo. El intermedio obtenido de este modo se utiliza adicionalmente para la modificación adicional de la cadena lateral C₁₅ y la introducción del sustituyente R². Finalmente, se podría escindir cualquier grupo protector en la posición C₃.

25 Etapa D: El acoplamiento de la azida con un alquinillo terminal que libera los derivados de triazol deseados se puede llevar a cabo utilizando un método para la formación de triazoles 1,4-disustituidos bien conocidos por los expertos en la técnica de la síntesis orgánica (véanse p. ej. los documentos WO 2006/063585⁴⁹ y WO 2003/101972⁵⁰ y referencias allí citadas).

30 Etapa E: En caso de que R¹ represente -H, o -alquilo C₁-C₆, fenilo o -alquil(C₁-C₆)fenilo sustituido opcionalmente, el sustituyente ya puede haber sido introducido durante la síntesis de los Intermedios como se explica para R¹ = H, R¹ = metilo y R¹ = bencilo o se puede introducir ahora remplazando o derivatizando el presente sustituyente R¹.

35 b) Un compuesto de fórmula (Ic) se puede sintetizar mediante la introducción del sustituyente R⁷ en posición C₂ - si estuviera presente en el compuesto final - que tiene que producirse en primer lugar, partiendo del 17β-estradiol utilizando métodos bien conocidos en la técnica (Etapas A). En paralelo, la función C₁₇-OH se puede oxidar a la función ceto correspondiente. Dependiendo de la naturaleza deseada de R¹, se puede introducir en este momento un grupo adecuado que funciona como grupo protector. A continuación, el derivado de estrona es convertido en el intermedio central, la estrona 15,16 insaturada (Etapas B), que es obtenida adicionalmente en la posición C₁₅ por medio de la introducción del compuesto alquino correspondiente en una reacción de Grignard (Etapas F). Los compuestos de fórmula (Ic) se preparan a continuación a partir de los Haluros R₂ correspondientes a través de azidas generadas in situ en presencia de azidas (p. ej. NaN₃) (Etapas G). A continuación, si se desea, tiene lugar la modificación de la función C₁₇ (Etapas H). Finalmente, si se desea, el grupo protector de la posición C₁ se puede separar para liberar el derivado C₃-OH o se puede sustituir adicionalmente con una cadena lateral R¹ alternativa (Etapas J).

45 **Síntesis de un compuesto de fórmula (Ic):**



en donde R^1 , R^2 , R^7 , X e Y tienen los significados definidos en la presente memoria, y PG es un grupo protector habitual como bencilo.

5 Etapa A: La síntesis de derivados de estradieno con variaciones en C_2 se describe en general y para los compuestos ilustrativos en detalle en la solicitud de patente internacional WO 2006/032885⁵¹ y en la solicitud PCT WO 2006/125800⁴⁵.

10 Etapa B: La preparación del derivado de estrona 15,16-insaturado se describe con detalle en la solicitud PCT WO 2005/047303¹⁶ y en la solicitud PCT WO 2006/125800⁴⁵.

Etapa F: La estrona 15,16-insaturada se acopla al compuesto alquino correspondiente en una reacción de Grignard.

15 Etapa G: Los triazoles se preparan a partir del derivado de estrona sustituido con alquino y los Haluros R^2 correspondientes a través de azidas generadas in situ. La síntesis en un solo recipiente para los ariltriazaes específicos es descrita con detalle por Andersen et al. 2005⁵².

20 Etapa H: La fluoración con Deoxofluor da como resultado la conversión de los cetotriazoles en los di-fluorotriazoles correspondientes

Etapa J: Desprotección del oxígeno por medio de la introducción del grupo R^1 .

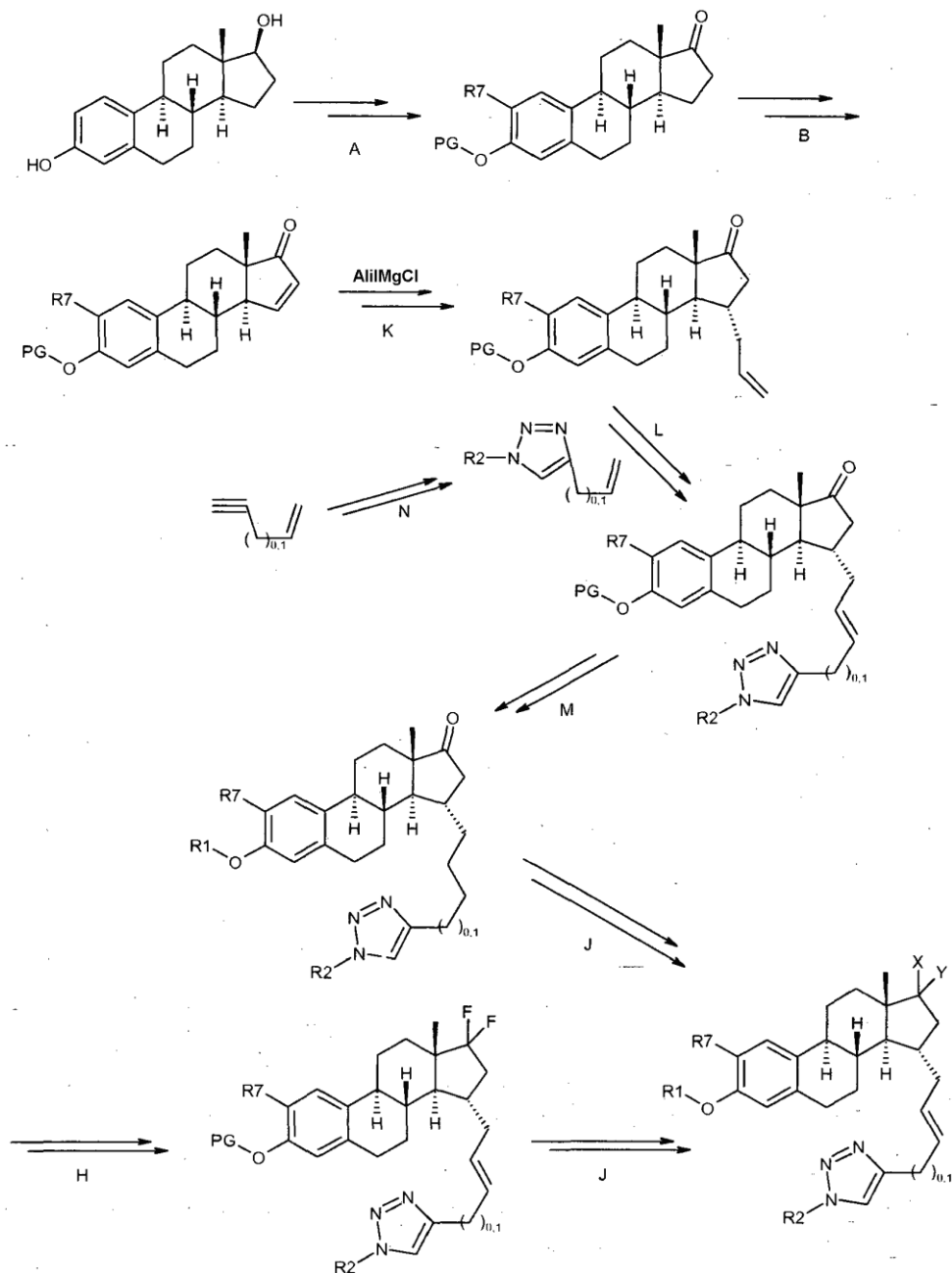
25 c) Los compuestos de fórmula (Id) se puede sintetizar mediante la introducción del sustituyente R^7 en posición C_2 - si estuviera presente en el compuesto final - que tiene que producirse en primer lugar, partiendo del 17β-estradiol utilizando métodos bien conocidos en la técnica (Etapas A). En paralelo, la función C_{17} -OH se puede oxidar a la función ceto correspondiente. Dependiendo de la naturaleza deseada de R^1 , se puede introducir en este momento un grupo adecuado que funciona como grupo protector. A continuación, el derivado de estrona es convertido en el intermedio central, la estrona 15,16-insaturada (Etapas B), que es obtenida adicionalmente en posición C_{15} mediante la introducción del compuesto alquino correspondiente (Etapas K). El acoplamiento con el compuesto de aliltriazol

30

sintetizado (Etapas N) a partir del alilalquino correspondiente proporciona los aliltriazaoles (Etapas M). La reducción del enlace doble conduce al compuesto de triazol. A continuación, si se desea, tiene lugar la modificación de la función C₁₇ (Etapas H). Finalmente, si se desea, el grupo protector en posición C₁ se puede separar para liberar el derivado C₃-OH o se puede sustituir adicionalmente por una cadena lateral R¹ alternativa (Etapas J).

5

Síntesis de los compuestos de fórmula (Id):



10 en donde R¹, R², R⁷, X e Y tienen los significados definidos en la presente memoria, y PG es un grupo protector habitual.

15 Etapa A: La síntesis de derivados de estradieno con variaciones en C₂ se describe en general y para los compuestos ilustrativos en detalle en la solicitud de patente internacional WO 2006/032885⁵³ y en la solicitud PCT WO 2006/125800⁴⁵.

Etapa B: La preparación del derivado de estrona 15,16-insaturado se describe con detalle en la solicitud PCT WO

2005/047303¹⁶ y en la solicitud PCT WO 2006/125800⁴⁵.

Etapa K: La preparación del derivado de alilo 15,16-insaturado se describe con detalle en el documento WO 2006/125800⁴⁵.

Etapa L: Introducción del radical triazol sintetizado a partir del alilalquino correspondiente (Etapa N) y elongación de la cadena (p. ej. vía Metátesis).

Etapa M: La reducción del enlace doble conduce a Triazoles protegidos en O.

Etapa H: La fluoración con Deoxofluor da como resultado la conversión de los cetotriazoles en los di-fluorotriazoles correspondientes.

Etapa J: Desprotección del oxígeno por medio de la introducción del grupo R1.

Sección experimental

Los ejemplos de preparaciones de los compuestos de la invención se proporcionan en los siguientes procedimientos sintéticos detallados. En las tablas de los compuestos que siguen, la síntesis de cada compuesto remite a estas etapas preparativas ilustrativas.

Los compuestos de fórmula I se pueden preparar utilizando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. Las reacciones se realizan en disolventes que son apropiados con respecto a los reactivos y los materiales empleados y que son adecuados para las transformaciones que se estén efectuando. Asimismo, en los métodos sintéticos descritos más abajo, se debe entender que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de elaboración, se seleccionan para que sean condiciones convencionales para esa reacción, lo que debe ser reconocido fácilmente por un experto en la técnica. Un experto en la técnica de síntesis orgánica entiende que la funcionalidad presente sobre diversas posiciones de las moléculas utilizadas como compuestos o intermedios de partida en las síntesis, debe ser compatible con los reactivos y las reacciones propuestas. No todos los compuestos de fórmula I que se encuentran en una clase dada pueden ser compatibles con algunas de las condiciones de reacción requeridas en algunos de los métodos descritos. Tales restricciones de sustituyentes o grupos funcionales que son compatibles con las condiciones reacción resultarán evidentes para los expertos en la técnica y se pueden utilizar métodos alternativos.

En la síntesis de un solo compuesto así como en la síntesis combinatoria todas las reacciones se agitaron magnéticamente o se sacudieron con un aparato de sacudimiento orbital a no ser que se indique lo contrario. Los líquidos y las disoluciones sensibles se transfirieron a través de una jeringa o una cánula, y se introdujeron en los recipientes de reacción a través de septos de caucho, en esos casos las reacciones se llevaron a cabo a una presión positiva de argón seco o nitrógeno seco. Los reactivos y los disolventes de calidad comercial se utilizaron sin purificación adicional. Todas las temperaturas son referidas en grados Celsius (°C) no corregidos. A no ser que se indique lo contrario, todas las partes y porcentajes son en volumen. La cromatografía en capa fina (TLC) se realizó en placas con láminas de gel de sílice o alúmina con respaldo de vidrio pre-revestidas Merck® 60A F-254250. La visualización de las placas se efectuó por medio de una o más de las siguientes técnicas: (a) iluminación ultravioleta (254 nm o 266 nm), (b) exposición a vapor de yodo, (c) rociado de la placa con una disolución de reactivo de Schlittler seguido de calentamiento, (d) rociado de la placa con una disolución de anisaldehído seguido de calentamiento, y/o (e) rociado de la placa con una disolución de reactivo Rauxz seguido de calentamiento. La cromatografía en columna (cromatografía instantánea) se realizó utilizando gel de sílice ICN, SiliTech 60A de malla 230-630. Los espectros de RMN ¹H se midieron con un espectrómetro Bruker ARX (400 MHz) o Bruker ADVANCE (500 MHz) con el disolvente indicado. Los espectros de masas por electropulverización con HPLC (HPLC ES-MS) se obtuvieron utilizando el método y el equipo siguientes: Las muestras se separaron por medio de cromatografía líquida de alta presión de fase inversa (RP-HPLC) acoplada a EM de cuadrupolo. La HPLC se realizó a un flujo de 1000 µl/min utilizando columnas Xter-MS C₁₈ (d. i. 4.6 mm, longitud 50 mm, tamaño de partícula 2.5 µm) o columnas Phenomenex Luna C18 (2) 30* 4,6 mm. Para la mayoría de las muestras, se hizo circular un gradiente de eluyente B al 0% a B al 95% en 10 min, con consistiendo el eluyente A en agua, acetato de amonio 10 mM a pH 5 + acetonitrilo al 5% y consistiendo el eluyente B en acetonitrilo. Se utilizaron dos configuraciones diferentes: 1. Waters Alliance 2795 acoplada a EM Waters ZQ, un detector con matriz de diodos (DAD) Waters 2996 y un detector evaporativo de dispersión de (ELSD, EL-ELS1000, PolymerLabs). Ionización: electropulverización en modo positivo y negativo ES +/- o 2. bomba LC₂₀₀ (PE) acoplada a un API100 MS (Applied Biosystems Sciex), un detector de longitud de onda variable Waters 2487 ajustado a 225 nm, y un ELSD (Sedex 75), ES+. En ambas versiones de las configuraciones los espectros se escanearon con un intervalo de escaneo de m/z 100 a 800 o 100 a 900. Los análisis de cromatografía de gases-espectro de masas (GC-MS) se realizaron con un cromatógrafo de gases Agilent 6890 equipado con una columna DB-5MS (d. i. 0,25, longitud 30 m) y un detector de cuadrupolo Agilent 5973 MSD (ionización con impacto de electrones (EI) a 70eV; temperatura de la fuente 230 C). Los espectros de RMN, LRMS,

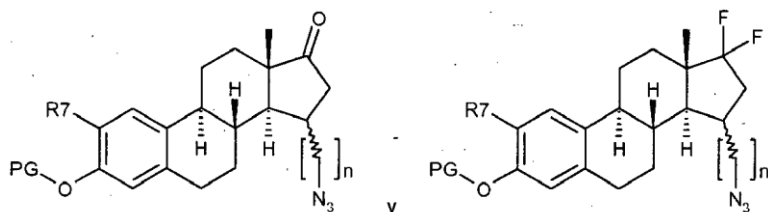
los análisis elementales y los HRMS de los compuestos fueron congruentes con las estructuras asignadas.

Síntesis de derivados de estrona de fórmula Ix

5 Intermedios de los compuestos de fórmula Ix

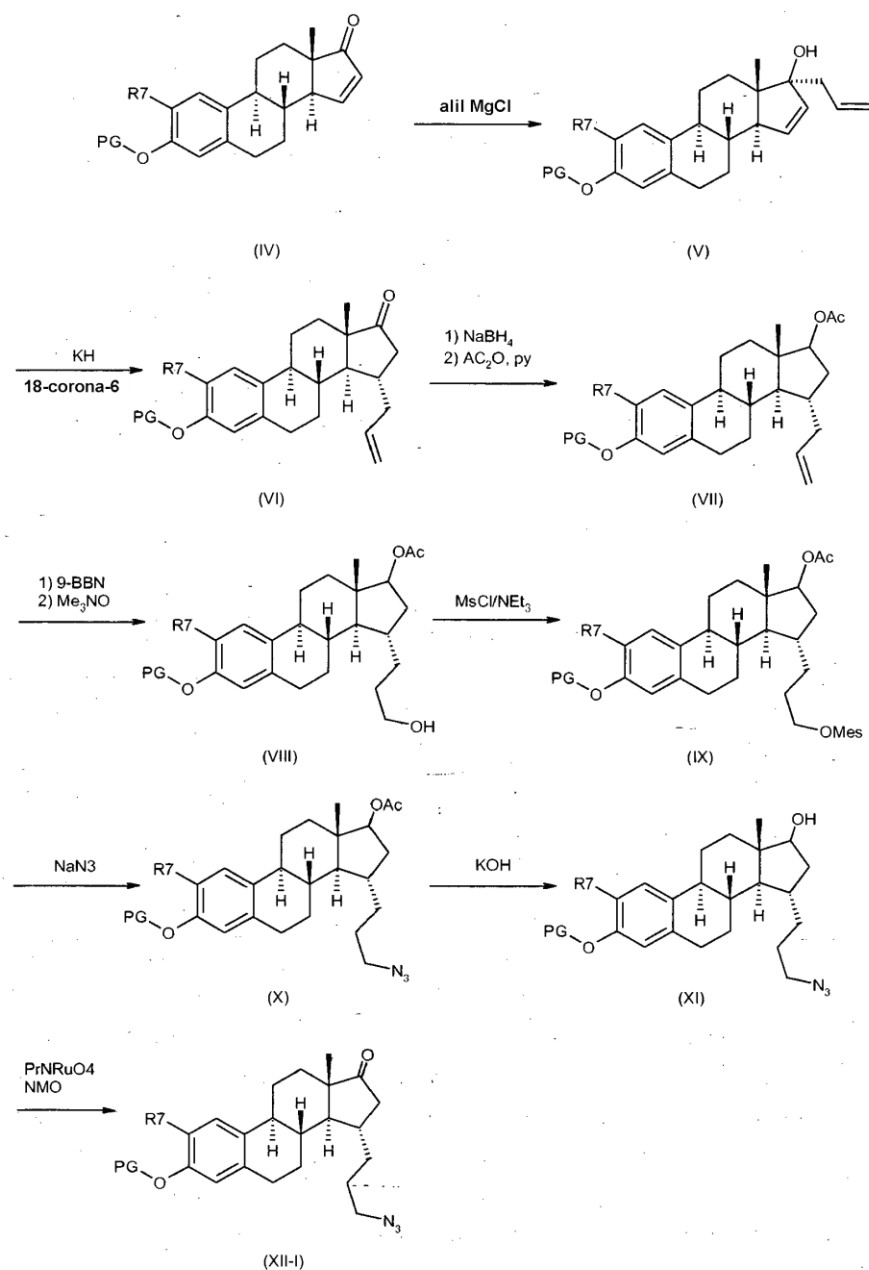
La síntesis de derivados de estradieno con variaciones en C₂ se describe con detalle en la solicitud PCT WO 2006/125800⁴⁵

- 10 La síntesis de los derivados de estrona que portan una cadena lateral alquílica con un grupo azida en la posición C₁₅ como se representa en la siguiente fórmula general



- 15 se describe para los compuestos con R⁷ = H en la posición C₂ en la solicitud de patente WO 2005/047303¹⁶ y para los compuestos con R⁷ ≠ H en la posición C₂ o con un grupo difluoro opcional en la posición C₁₇ en la solicitud PCT WO 2006/125800⁴⁵ (compuestos intermedios de fórmula general XLIII). Típicamente, los derivados alcohólicos correspondientes se utilizan como intermedios para la síntesis de la azida. Una posible ruta de síntesis para obtener tales intermedios alcohólicos - también con diferente longitud de cadena el sustituyente C₁₅ y diferente
- 20 estereoquímica en C₁₅ - se describe para los compuestos con R⁷ = H en la posición C₂ en la solicitud de patente WO 2005/047303¹⁶ y para los compuestos con R⁷ ≠ H en la posición C₂ o con un grupo difluoro opcional en la posición C₁₇ en la solicitud PCT WO 2006/125800⁴⁵ (compuestos intermedios de fórmula general XXXI y XXXII).

- 25 Alternativamente, ciertos intermedios azida con X e Y = O para la síntesis de compuestos fórmula (Ix) se pueden preparar estereoselectivamente a través de la siguiente ruta (esquema 1).



esquema 1: ruta de preparación del intermedio azida (XII-I), R^7 se define como en la fórmula (I) y PG es un grupo protector habitual

- 5 La preparación del educto (IV) con PG = bencilo y $R^7 = \text{H}$ se describe con detalle en la solicitud PCT WO 2005/047303¹⁶.

La enona (IV) se puede convertir adicionalmente en el compuesto de alilo (V) correspondiente en una reacción de Grignard. En una siguiente etapa, el alcohol se oxida a la cetona correspondiente (VI), mientras que el grupo alilo se introduce en la posición 15 de la estrona. Después de la protección de la cetona, el alilo es hidroxilado (VIII) y a continuación mesilado (IX). Después de la azidación del alcohol protegido con mesilo (IX), la cetona (XII-I) se desprotege en dos etapas para obtener la azida deseada (XII-I).

15 **Síntesis detallada de un ejemplo seleccionado de XII-I con $R^1 = \text{bencilo}$ y $R^7 = \text{H}$ de acuerdo con el esquema 1**

17-Alil-3-benciloxi-7,8,9,11,12,13,14,17-octahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-ol (Va)

Se suspenden 100 g (IV) en 1 L de THF y a continuación se enfría a 0°C. Se añade cuidadosamente cloruro de

alilmagnesio (1,7 M en THF, 3,1 eq.) a una velocidad tal que $-5^{\circ}\text{C} < T < 0^{\circ}\text{C}$. Después de la adición completa, la mezcla se agita durante 4h a RT, y a continuación se vierte en NH_4Cl sat. enfriado con hielo (3,5 L). La capa acuosa se extrae dos veces con DCM (2x 750 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 , se concentran y se separan mediante evaporación con THF (250 mL) para producir (Va) en forma de un sólido de color amarillo (113,5 g cuant.).

15-Alil-3-benciloxi-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (VIa)

Se lava KH al 30% en aceite mineral (5,2 eq.) con heptano (2x 250 mL) y se suspende en THF (400 mL). Se añade cuidadosamente una disolución de (Va) (57,1 g, 143 mmoles) y 18-corona-6 (191 g, 722 mmoles) en THF (1,1 L). Durante la adición, se desprende H_2 , T aumenta de 18°C a 26°C y el color se oscurece. La mezcla se agita durante 4 hrs a RT y a continuación se vierte en NH_4Cl sat. (2,5 L). La mezcla se extrae con EtOAc (3x 500 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (500 mL), se secan sobre Na_2SO_4 , se concentran y se separan mediante evaporación con tolueno. El residuo bruto se recoge en tolueno, se filtra y se concentra para producir (VIa) bruto en forma de un aceite de color rojo/pardo. Este se purifica (con una columna tedious) sobre SiO_2 (DCM : heptano 2:1, más tarde 7:2) para producir (VIa) (72%) en forma de un sólido de color blanco.

Éster 15-alil-3-benciloxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-ílico de ácido acético (VIIa)

Al esteroide (VIa) (204 mmoles) en THF (1225 mL) y agua (325 mL) se le añade NaBH_4 (4 eq.) en porciones enfriando con un baño de agua. Al cabo de 0,5 h. la mezcla de reacción se templada a 20°C con un baño de agua. La mezcla de reacción se agita durante 3,5 h después de lo cual se le añade NH_4Cl sat. (870 mL) muy cuidadosamente, mientras se enfría con un baño de agua fría. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc (3x 750 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (750 mL), se secan durante la noche sobre Na_2SO_4 y se concentran para producir 15-Alil-3-benciloxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-ol (97%) en forma de un aceite espeso de color amarillo/verde que se disuelve en piridina (840 mL). Se añade DMAP (0,5 g) y Ac_2O (373 mL) cuidadosamente. Después de la adición de aprox. 40 mL, la temperatura aumenta unos pocos grados. Una vez que se ha estabilizado temperatura, se continúa la adición. El color cambia a amarillo y la reacción se agita durante la noche a RT. Después de que el análisis mediante TLC revele una conversión casi completa, la mezcla se vierte en 2500 mL de agua y 400 mL de hielo. La mezcla resultante se extrae con DCM (3x 840 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (840 mL) y salmuera (840 mL), se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran para producir el acetato (VIIa) bruto. El aceite bruto, que contenía piridina, se recoge en DCM y se lava con ácido cítrico 1 M (2x 500 mL) y NaHCO_3 sat. (500 mL). La capa de DCM se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra para producir el acetato (VIIa) (78,5 mL, 90%) en forma de un aceite de color naranja que se utiliza sin purificación en la siguiente etapa.

Éster 3-benciloxi-15-(3-hidroxi-propil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-ílico de ácido acético (VIIIa)

Al alilo (VIIa) (47,2 mmoles) en THF (300 mL) se le añade 9-BBN 0,5 M (1,5 eq.) a 10°C rápidamente. Después de agitar a RT durante 2 h., se añade una porción adicional de 9-BBN 0,5 M (0,8 eq.) y la mezcla se agita 2,5 horas adicionales a RT. Se añaden diglima (430 mL), EtOH (150 mL) y Me_3NO . $2\text{H}_2\text{O}$ (6,8 eq.) y la mezcla se calienta a 150°C , mientras se elimina Me_3N , THF y EtOH con una trampa Dean-Stark. La mezcla se mantiene una hora adicional a 150°C y a continuación se enfría a RT durante la noche. Después de que el análisis mediante RMN revele la conversión completa, se añaden agua (500 mL) y EtOAc (500 mL). Las capas se separan, la capa acuosa se extrae con EtOAc (2x 500 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavan con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ al 10% (500 mL), agua (500 mL) y salmuera (500 mL). El secado sobre Na_2SO_4 y la concentración produjeron (VIIIa) bruto. La mayoría de la diglima se elimina mediante destilación Kugelrohr, que produce 23,0 g de un aceite de color amarillo/naranja. El aceite se purifica sobre 1,3 L de SiO_2 (DCM : MeOH, 97:3) para producir (VIIIa) (89%) en forma de un aceite de color amarillo.

Éster 3-benciloxi-15-(3-metanosulfoniloxi-propil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-ílico de ácido acético (IXa)

El alcohol (VIIIa) (42 mmoles) en THF (400 mL) se enfría con un baño de agua y se añade Et_3N (1,2 eq.) seguido de adición gota a gota de MsCl (1,2 eq.). La mezcla se agita a RT y se controla por medio de TLC. Al cabo de 1 h. se observa la conversión completa por medio de TLC y se añaden EtOAc (500 mL) y agua (300 mL). Las capas se separan y la capa orgánica se lava con NaHCO_3 sat. (300 mL). Las capas acuosas combinadas se extraen con EtOAc (500 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (300 mL), se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran para producir el mesilato (IXa) (24,4 g (contiene trazas de disolvente, cuant.) en forma de un aceite de color amarillo claro.

Éster 15-(3-azido-propil)-3-benciloxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-ílico de ácido acético (Xa)

5 Al mesilato (IXa) (42 mmoles) en DMF (430 mL) se le añade NaN₃ (3 eq.) y la mezcla resultante se agita 4 hr. a 70°C y a continuación durante la noche a RT. Después de que el análisis mediante RMN reveló la conversión completa, la mezcla de reacción se vierte en 1 L hielo/agua, se extrae con EtOAc (1 L, 750 mL, 500 mL) y se lava con agua (6x 300 mL) y salmuera (400 mL). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para producir (Xa) (19,8 g, cuant.) en forma de un aceite de color naranja.

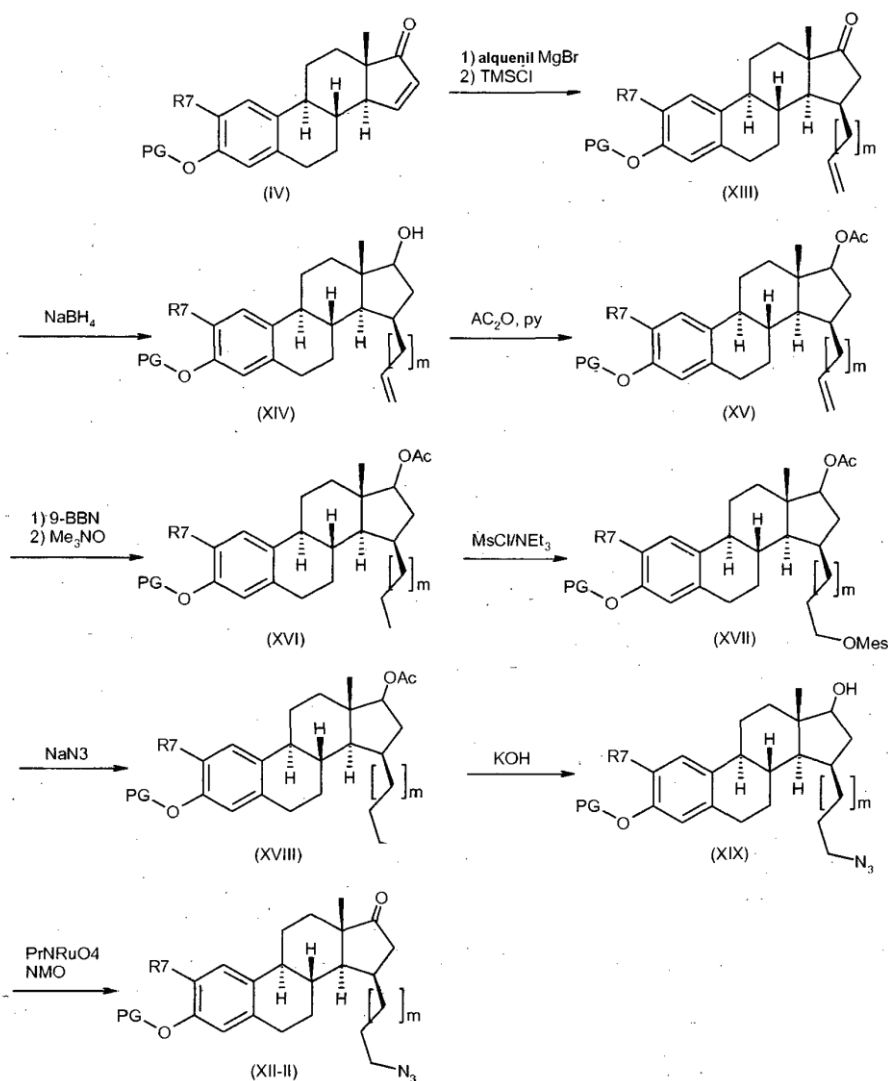
15-(3-Azido-propil)-3-benciloxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-ol (XIa)

15 A la azida (Xa) (29 mmoles) en THF (150 mL) y MeOH (140 mL) se le añade KOH (4 1/3 eq.) en agua (140 mL). La reacción se agita 2,5 hr. a 55°C después de lo cual el análisis mediante RMN revela la conversión completa y la mezcla se enfría a 30°C. Se añade EtOAc (400 mL), las capas se separan y la capa orgánica se lava con agua (160 mL, 240 mL). Las capas acuosas combinadas se extraen con EtOAc (2x 240 mL) y las capas orgánicas se combinan, se lavan con salmuera (320 mL), se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para producir el azido-alcohol (XIa) (98%) en forma de un aceite de color amarillo que cristaliza en forma de un sólido de color blanco al dejarlo reposar.

20 15-(3-Azido-propil)-3-benciloxi-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (XII-1a)

25 Al azido-alcohol (XIa) (28,3 mmoles) en acetona (200 mL), enfriado con un baño de agua, se le añade NMO (3 eq.) seguido de la adición de TPAP (994 mg, 2,8 mmoles, 0,1 eq.). El baño de agua se retira y la reacción se agita a RT y se controla por medio de análisis TLC. Al cabo de 0,5 h. la reacción se lleva a la conversión completa y la mezcla de reacción se filtra sobre Celite®. El Celite® se lava exhaustivamente con acetona y el producto filtrado se concentra para producir 17,7 g bruto (XII-1a) en forma de un aceite de color negro. El aceite se purifica mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ (1 L, DCM) para producir (XII-1a) (86%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

30 Alternativamente, se pueden preparar ciertos compuestos intermedios con X e Y = O de fórmula (Ix) estereoselectivamente a través de la siguiente ruta (esquema 2).



esquema 2: ruta de preparación del intermedio azida (XII-II), R^7 se define como antes, $m = 0, 1, 2, 3$ y PG un grupo protector habitual tal como bencilo

- 5 La estrona (IV) se puede convertir selectivamente en una sola etapa en el alqueniilo correspondiente (XIII) a través de una adición mediada por cobre. Después de la protección de la cetona, el alqueniilo es hidroxilado (XVI) y a continuación mesilado (XVII). Después de la azidación del alcohol protegido con mesilo (XVII), la cetona (XVIII) se desprotege en dos etapas para obtener el intermedio azida deseado (XII-II).
- 10 **Ejemplos seleccionados de síntesis de XII-II con $R^1 = \text{bencilo}$, $R^7 = \text{H}$ y $m = 0$ (a), 1 (b), 2 (c), 3 (d)**

3-Bencil-15 β -vinilestrona (XIIIa)

- Se carga un matraz con LiCl (197 mmoles) y CuI (197 mmoles) en THF (240 mL) y se agita durante 1 h a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno. La disolución de color verde oscuro se enfría a -78°C y se añade gota a gota una disolución 1 M de bromuro de vinilmagnesio en THF (200 mmoles) mientras se mantiene la temperatura entre -80 y -70°C . Después de añadir TMSCl (167 mmoles) a $T = -75^\circ\text{C}$, se añade gota a gota una disolución de bencildehidroestrone (66,7 mmoles) en THF (240 mL) a $T = -80$ y -72°C . La mezcla de reacción de color pardo oscuro se agita durante $2\frac{1}{2}$ h a -74°C . Después de dejar que la mezcla alcance una temperatura de 15°C , ésta se sofoca con NH_4Cl sat. (300 mL). La suspensión formada se filtra sobre Celite® y el residuo se lava con agua y THF. El producto filtrado se diluye con HCl 1 M (250 mL). La capa acuosa se extrae con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con HCl 1 M (300 mL). La suspensión formada se filtra sobre Celite® y la capa orgánica se separa. La capa orgánica se lava con amoníaco 2 M (2 x 300 mL), hasta que el color azul de la capa casi se ha desvanecido, se lava con salmuera (300 mL), se seca sobre MgSO_4 y se concentra a vacío dejando

un sólido de color pardo (25 g). El sólido se purifica por medio de cromatografía en columna (SiO₂, DCM/hept = 7:3) dejando (XIIIa) (24%) en forma de un sólido de color amarillo.

3-Bencil-15β-allelestrona (XIIIb)

Sintetizada de acuerdo con el procedimiento de (XIIIa) utilizando LiCl (125 mmoles), CuI (125 mmoles), THF (250 mL), disol. 1M de bromuro de alimagnesio en EtO₂ (125 mmoles), TMSCl (104 mmoles), bencildeshidroestrone (41,8 mmoles) en THF (250 mL) produciendo (XIIIb) (90 %).

3-Bencil-15β-buten-3-ilestrona (XIIIc)

La preparación de bromuro de 4-butenil-magnesio: virutas de Mg (223 mmoles) se activa con cristales de I₂ en una atmósfera de nitrógeno. Se añade gota a gota una mezcla de 4-bromobuteno (195 mmoles) en THF (200 mL) en una velocidad tal, que la disolución se mantiene a reflujo. Después de la adición completa la mezcla se somete a reflujo durante 30 min. adicionales antes de enfriarla a temperatura ambiente. Adicionalmente, se utiliza el mismo procedimiento que se ha descrito para 3-bencil-15β-vinilestrona (XIIIa), utilizando LiCl (200 mmoles), CuI (201 mmoles), THF (280 mL), una disolución de bromuro de 4-butenil-magnesio recién preparada, TMSCl (201 mmoles), bencildeshidroestrone (55,8 mmoles) en THF (260 mL), para proporcionar (XIIIc) (75 %) después de la purificación en columna.

3-Bencil-15β-penten-4-ilestrona (XIIId)

Sintetizada de acuerdo con el procedimiento de (XIIIc) utilizando LiCl (159 mmoles), CuI (159 mmoles), THF (225 mL), virutas de Mg (4,3 g), 5-bromo-1-penteno (18,4 mL) en THF (150 mL), TMSCl (159 mmoles), bencildeshidroestrone (44 mmoles) en THF (210 mL) para proporcionar (XIIId) (19,6 g) que se utiliza sin purificación adicional.

3-Bencil-15β-vinilestradiol (XIVa)

A una disolución de (XIIIa) (16,4 mmoles) en THF (90 mL) se le añade agua (25 mL). Con posterioridad se añade en porciones NaBH₄ (64 mmoles). La mezcla se agita durante 3 h. y a continuación se sofoca con NH₄Cl ac. sat. Las capas se separan, y la capa acuosa se extrae con EtOAc (2x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a vacío produciendo (XIVa) (7,45 g) en forma de un sólido de color amarillo, que se utiliza sin purificación adicional.

3-Bencil-15β-allelestradiol (XIVb)

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XIVa) con (XIIIb) (37 mmoles), NaBH₄ (177 mmoles), THF (260 mL), agua (70 mL) para proporcionar (XIVb) (83 %) en forma de un vidrio pálido, que se utiliza sin purificación adicional.

3-Bencil-15β-buten-3-ilestradiol (XIVc)

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XIVa) con (XIIIc) (42 mmoles), NaBH₄ (174 mmoles), THF (260 mL), agua (70 mL) para proporcionar (XIVc) (17,5 g) en forma de un aceite pálido, que se utiliza sin purificación adicional.

3-Bencil-15β-penten-4-ilestradiol (XIVd)

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XIVa) con (XIIId) (32 mmoles), NaBH₄ (127 mmoles), THF (200 mL), agua (50 mL) para proporcionar (XIVd) (98 %) en forma de un aceite de color amarillo, que se utiliza sin purificación adicional.

3-Bencil-15β-vinil-17-acetilestradiol (XVa)

Se añade anhídrido acético (373 mmoles) a una disolución de (XIVa) (7,45 g) en piridina (85 mL). La mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente y se calienta durante 3 h adicionales a 60°C. La mezcla se concentra a vacío. El residuo se recoge en una mezcla de agua (150 mL) y DCM (200 mL). Se añaden 2 cucharadas de NaCl para mejorar la separación de fases. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con DCM (2x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a vacío para producir (XVa) (7,9 g) en forma de un aceite de color pardo (que contiene piridina residual). La purificación mediante cromatografía en columna automática en Isco companion (heptano al 100% → DCM 100%) produce (XVa) (67%) en forma de un aceite incoloro.

3-Bencil-15β-alil-17-acetilestradiol (XVb)

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XVa) a partir de (XIVb) (31,5 mmoles), Ac₂O (690 mmoles), piridina (160 mL) para producir (XVb) (91 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la cromatografía en columna (SiO₂, DCM/hept. = 7/3).

5 **3-Bencil-15β-buten-3-il-17-acetilestradiol (XVc)**

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XVa) a partir de (XIVc) (42 mmoles), Ac₂O (1,08 mol), piridina (212 mL) para producir (XVc) (91 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la cromatografía en columna (SiO₂, DCM/hept. = 7/3).

10

3-Bencil-15β-penten-4-nil-17-acetilestradiol (XVd)

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XVa) a partir de (XIVd) (31 mmoles), Ac₂O (692 mmoles), piridina (212 mL) para producir (XVd) (80 %) en forma de un sólido de color blanco después de la cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hept. = 1/9).

15

3-Bencil-15β-(2-hidroxietil)-17-acetilestradiol (XVIa)

Una disolución de (XVa) (11 mmoles) en THF (75 mL) se enfría a 10°C. Después de la adición de 9-BBN (0,5 M en THF, 16,3 mmoles) la mezcla se agita durante 2 h a temperatura ambiente. Se añade una cantidad adicional de 9-BBN (16 mL) y la mezcla se agita durante otras 2,5 h a temperatura ambiente. Se añaden diglima (125 mL), etanol (40 mL) y TMNO (75 mmoles). La mezcla se calienta a 150°C, mientras se separa mediante destilación trimetilamina, THF y etanol con un trampa a Dean-Stark. La mezcla se agita durante 1 h a 150°C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añaden agua (250 mL) y EtOAc (250 mL). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc (2x250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con Na₂S₂O₅ al 10% (250 mL) y se secan sobre Na₂SO₄. La capa se concentra a vacío. El residuo se calienta a alto vacío a 200°C para eliminar las sustancias volátiles residuales para producir (XVIa) bruto (6,3 g).

20

25

La purificación mediante cromatografía en columna automática en Isco-companion produce (XVIa) (41%) en forma de un aceite de color amarillo.

30

3-Bencil-15β-(3-hidroxiopropil)-17-acetilestradiol (XVIb)

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XVIa) a partir de (XVb) (47,2 mmoles), THF (260 mL), 9-BBN 0,5 M en THF (70 mmoles), Me₃NO·H₂O (323 mmoles); EtOH (140 mL), diglima (430 mL) para proporcionar (XVIb) (86 %) en forma de un aceite pálido después de la cromatografía en columna (SiO₂, DCM/MeOH = 97/3).

35

3-Bencil-15β-(4-hidroxibutil)-17-acetilestradiol (XVIc)

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XVIa) a partir de (XVc) (38 mmoles), THF (350 mL), 9-BBN 0,5 M en THF (57,5 mmoles), Me₃NO·H₂O (267 mmoles), EtOH (118 mL), diglima (431 mL) para proporcionar (XVIc) (83 %) en forma de un aceite pálido después de la cromatografía en columna (SiO₂, DCM/MeOH = 97/3).

40

3-Bencil-15β-(5-hidroxipentil)-17-acetilestradiol (XVI d)

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XVIa) a partir de (XVd) (30 mmoles), THF (150 mL), 9-BBN 0,5 M en THF (45 mmoles), Me₃NO·H₂O (211 mmoles), EtOH (80 mL), diglima (300 mL) para proporcionar compuesto (XVI d) (89 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/MeOH = 17/3).

45

50 **3-Bencil-15β-(2-O-mesiletil)-17-acetilestradiol (XVIIa)**

A una disolución del alcohol (XVIa) (4,6 mmoles) en THF (50 mL) se le añaden Et₃N (5,5 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (5,5 mmoles). La suspensión resultante se agita durante la noche. La mezcla se extrae con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lava con NaHCO₃ sat. (50 mL). Las capas acuosas combinadas se extraen con EtOAc (2x75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío para producir (XVIIa) (58%) en forma de un aceite.

55

3-Bencil-15β-(3-O-mesilpropil)-17-acetilestradiol (XVIIb)

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XVIIa) a partir de (XVIb) (40,6 mmoles), MsCl (48,8 mmoles), NEt₃ (48,8 mmoles), THF (400 mL) para proporcionar (XVIIb) (96 %) en forma de un sólido pálido, que se utiliza sin purificación adicional.

60

3-Bencil-15β-(4-O-mesilbutil)-17-acetilestradiol (XVIIc)

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XVIIa) a partir de (XVIc) (31,7 mmoles), MsCl (38 mmoles), NEt₃ (38 mmoles), THF (160 mL). Produciendo (XVIIc) (18,1 g) en forma de un sólido pálido, que se utiliza sin purificación adicional.

5 **3-Bencil-15β-(5-O-mesilpentil)-17-acetilestradiol (XVIIId)**

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XVIIa) a partir de (XVIId) (24 mmoles), MsCl (30 mmoles), NEt₃ (30 mmoles), THF (100 mL) para proporcionar (XVIIId) (14,0 g) en forma de un aceite de color amarillo, que se utiliza sin purificación adicional.

10

3-Bencil-15β-(2-azido-etil)-17-acetilestradiol (XVIIIIa)

Se añade azida de sodio (8,1 mmoles) a una disolución de (XVIIa) (2,6 mmoles) en DMF (25 mL). La mezcla se calienta a 70°C durante 4 h. La reacción se enfría a temperatura ambiente y se vierte sobre agua con hielo (500 mL). La mezcla se extrae con EtOAc (3x 250 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a vacío para producir bruto (XVIIIIa) (1,35 g). La purificación por medio de cromatografía en columna (SiO₂, DCM) produce (XVIIIIa) (79%) en forma de un aceite incoloro, que solidifica al reposar.

15

20 **3-Bencil-15β-(3-azido-propil)-17-acetilestradiol (XVIIIIb)**

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XVIIIIa) a partir de (XVIIIIb) (39 mmoles), NaN₃ (117 mmoles), DMF (430 mL) para proporcionar (XVIIIIb) (88 %) en forma de un sólido pálido después de la cromatografía en columna (SiO₂, DCM).

25

3-Bencil-15β-(4-azido-butil)-17-acetilestradiol (XVIIIIc)

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XVIIIIa) a partir de (XVIIIIc) (18,1 g, max 31,7 mmoles), NaN₃ (98,6 mmoles), DMF (350 mL) para proporcionar (XVIIIIc) (85 %) en forma de un aceite de color amarillo después de la cromatografía en columna (SiO₂, DCM).

30

3-Bencil-15β-(5-azido-pentil)-17-acetilestradiol (XVIIIIId)

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XVIIIIa) a partir de (XVIIIIId) (14 g), NaN₃ (50 mmoles), DMF (120 mL) para proporcionar (XVIIIIId) (87 %).

35

3-Bencil-15β-(2-azido-etil)-estradiol (XIXa)

A una disolución de (XVIIIIa) (2,1 mmoles) en THF (12 mL) se le añaden MeOH (10 mL) y a KOH (10 mL, 5%). La mezcla se agita durante 3 h a 55°C. La reacción se controla por medio de TLC. La mezcla se enfría a temperatura ambiente y se extrae con EtOAc (50 mL). La capa orgánica se lava con agua (50 mL). Las capas acuosas combinadas se extraen con EtOAc (2x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a vacío para producir (XIXa) (95%) en forma de un aceite, que se utiliza sin purificación adicional.

40

45

3-Bencil-15β-(3-azido-propil)-estradiol (XIXb)

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XIXa) a partir de (XVIIIIb) (32,2 mmoles), KOH, (143 mmoles), MeOH (160 mL), THF (175 mL), H₂O (160 mL) para proporcionar (XIXb) (14,7 g) en forma de un aceite de color amarillo, que se utiliza sin purificación adicional.

50

3-Bencil-15β-(4-azido-butil)-estradiol (XIXc)

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XIXa) a partir de (XVIIIIc) (27 mmoles), KOH, (117 mmoles), MeOH (130 mL), THF (145 mL), H₂O (130 mL) para proporcionar (XIXc) (13,4 g) en forma de un aceite de color amarillo, que se utiliza sin purificación adicional.

55

3-Bencil-15β-(5-azido-pentil)-estradiol (XIXd)

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XIXa) a partir de (XVIIIIId) (21 mmoles), KOH, (94 mmoles), MeOH (50 mL), THF (120 mL), H₂O (105 mL) para proporcionar (XIXd) (95 %) en forma de un aceite pálido, que se utiliza sin purificación adicional.

60

3-Bencil-15β-(2-azido-etil)-estrone (XII-IIa)

Se añaden NMO (6 mmoles) y TPAP (0,2 mmoles) a una disolución de (XIXa) (2,0 mmoles) en acetona (25 mL). La mezcla se agita durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtra sobre Celite® y la torta del filtro se lava con acetona (2x50 mL). El producto filtrado se concentra a vacío para producir (XII-IIa) (730 mg) en forma de un sólido de color pardo. La purificación mediante filtración sobre SiO₂ con DCM produce (XII-IIa) (66%) en forma de un sólido de color blanco.

5

3-Bencil-15β-(3-azido-propil)-estrona (XII-IIb)

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XII-IIa) a partir de (XIXb) (14,7 g), TPAP, (3,3 mmoles), NMO (99,1 mmoles), acetona (300 mL) para proporcionar (XII-IIb) (86 %) en forma de un sólido pálido.

3-Bencil-15β-(4-azido-butil)-estrona (XII-IIc)

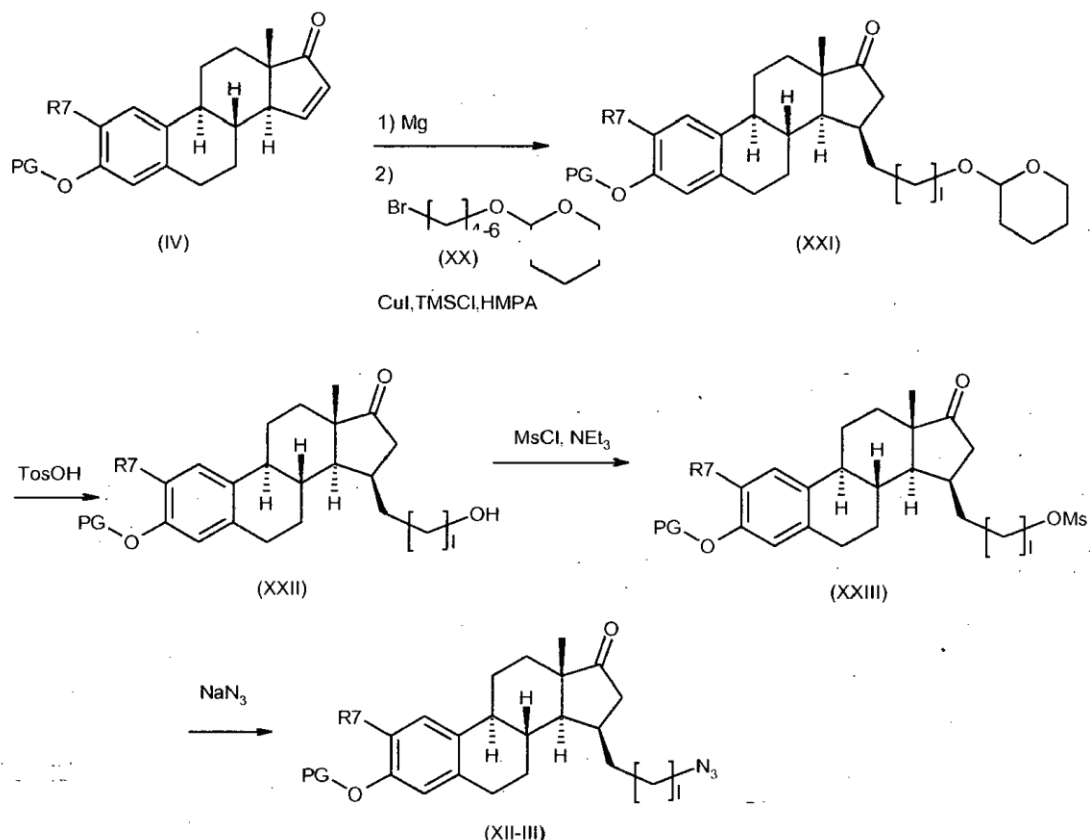
Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XII-IIa) a partir de (XIXc) (13,5 g), TPAP, (2,70 mmoles), NMO (81 mmoles), acetona (260 mL) para proporcionar (XII-IIc) (85 %) en forma de un sólido de color blanquecino después de la filtración sobre SiO₂ con DCM como eluyente.

20

3-Bencil-15β-(5-azido-pentil)-estrona (XII-IId)

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XII-IIa) a partir de (XIXd) (20 mmoles), TPAP, (2 mmoles), NMO (61 mmoles), acetona (200 mL) para proporcionar (XII-IId) (67 %) en forma de un sólido de color blanco después de la cromatografía en columna (SiO₂, EtOAc/hept. = 1/9 → 3/17).

25 Alternativamente, ciertos intermedios con X e Y = O de los compuestos fórmula (I) se pueden preparar estereoselectivamente a través de la siguiente ruta (esquema 3).



30

esquema 3: ruta de preparación del intermedio azida (XII-III), R⁷ se define como antes, I = 3-5 y PG es un grupo protector habitual como bencilo

La estrona (IV) se puede convertir mediante una reacción de Grignard en el derivado de alcoxi-THP (XXI). Sin protección de la cetona, éste es hidroxilado adicionalmente (XXII) y a continuación mesilado (XXIII). Después de la

azidación del alcohol protegido con mesilo (XVII), la cetona (XVIII) se desprotege en dos etapas para obtener el intermedio azida deseado (XII-II).

Ejemplos seleccionados de síntesis de XII-III con $R^1 = \text{bencilo}$, $R^7 = \text{H}$ y $I = 5$

5

2-(6-Bromo-hexiloxi)-tetrahidro-pirano (XX)

Se disuelve bromohexanol (54,67 g) en TBME (250 mL) y se secan sobre Na_2SO_4 . Después de la filtración, se añade TsOH (0,6 mmoles) y la disolución se enfría en un baño de hielo. Se añade gota a gota 3,4-dihidropirano (394 mmoles), mientras se mantiene la temperatura a alrededor de 2-3°C. Después de la adición completa se permite que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lava con NaHCO_3 sat. (2 x 200 mL). La capa acuosa se extrae con TBME (200 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (200 mL). Después de secar sobre Na_2SO_4 (que contiene algo de K_2CO_3), el disolvente se evapora para proporcionar (XX) en forma de un aceite incoloro (90 %), que se almacena a 4°C sobre K_2CO_3 y se utiliza sin purificación adicional.

15

3-Bencil-15 β -[6-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-hexil]-estrona (XXIa)

Se activan virutas de magnesio (5,9 eq.) con I_2 y dos gotas de (XX) puro. A continuación se añade gota a gota (XX) (4 eq.) en THF (seco, 400 mL) a una velocidad tal que se mantiene el reflujo. La mezcla de reacción se calienta para evitar que se detenga la reacción. Después de la adición completa la mezcla se somete a reflujo durante 45 minutos y a continuación se enfría a temperatura ambiente. El reactivo de Grignard se transfiere a un matraz que contiene CuI (0,35 eq.) y HMPA (4,3 eq.); a continuación se enfría a -40°C. Se añaden gota a gota la enona (IV) (67 mmoles) y TMSCl (2,2 eq.) en THF (seco, 400 mL) a temperatura entre -45°C y -40°C. Después de la adición completa, se deja que la mezcla de reacción de color negro se temple a temperatura ambiente y se agita durante la noche. La mezcla se vierte a continuación sobre una disolución enfriada con hielo de NH_4Cl (10%, 500 mL). Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con EtOAc (2 x 400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con una disolución de HCl 1 M (2 x 200 mL), una disolución de NH_3 al 25 % (ac.), salmuera (200 mL) y se secan sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evapora y el aceite de color pardo obtenido (XXIa) (> 100 %) se utiliza sin purificación en la siguiente etapa.

20

25

30

3-Bencil-15 β -(6-hidroxihexil)-estrona (XXIIa)

El esteroide bruto (XXIa) (73,54 g) se disuelve en MeOH (240 mL) y se añade TsOH (0,62 eq. en comparación con (IV)). La disolución de color naranja se agita a temperatura ambiente durante la noche. Se añade agua (150 mL) y el disolvente se evapora. Se añade más agua (70 mL) y la mezcla se extrae con EtOAc (250 mL, 200 mL). Las capas orgánicas se secan sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evapora. El aceite de color pardo restante (50 g) se purifica por medio de cromatografía en columna (SiO_2 , heptano/EtOAc = 3/7), produciendo (XXII) en forma de un aceite de color amarillo (20,60 g, 0,045 mol, 67 % a lo largo de 2 etapas). Puesto que todavía son visibles algunas impurezas en el RMN, se realiza una recristalización (EtOAc/heptano = 1/3) y se obtiene (XXII) en forma de un sólido de color blanco (26 mmoles).

35

40

3-Bencil-15 β -(6-O-mesilhexil)-estrona (XXIIIa)

Se disuelve (XXIIa) (43 mmoles) en THF (250 mL); se añaden trietilamina (1,5 eq.) y cloruro de metanosulfonilo (1,5 eq.). Después de agitar durante dos horas a temperatura ambiente la conversión es completa y se añade EtOAc (500 mL). La mezcla se lava con agua (250 mL) y con NaHCO_3 sat. (400 mL). Las capas acuosas combinadas se extraen con EtOAc (400 mL); las capas orgánicas se lavan con salmuera (250 mL), se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran a vacío proporcionando 23 g en forma de un aceite de color amarillo (XXIIIa), que se utiliza en las siguientes etapas sin purificación adicional.

45

50

3-Bencil-15 β -(6-O-azido-hexil)-estrona (XII-IIIa)

Se disuelve (XXIIIa) (43 mmoles) en DMF (230 mL) y se añade azida de sodio (2 eq.). La mezcla se agita a 70°C durante 3 horas y a continuación se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con EtOAc (600 mL) y se lava con agua (400 mL, 300 mL). Las capas acuosas se extraen con EtOAc (400 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (300 mL). Después del secado de la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y la filtración, el disolvente se elimina a presión reducida. Las últimas trazas de disolventes se eliminan a alto vacío (7 mbar) a 65°C y se obtiene (XII-IIIa) en forma de un aceite de color naranja (97 %).

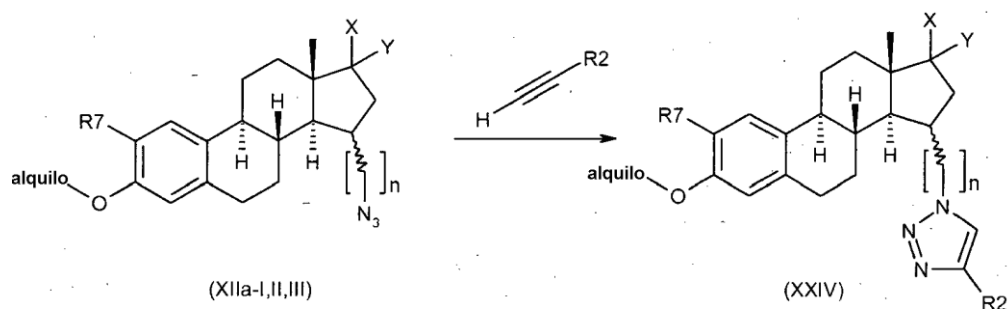
55

60

Una ruta de síntesis de ciertos intermedios (XII) con $R^7 = \text{H}$ de fórmula (I) partiendo de los alcoholes respectivos se describe en la solicitud de patente WO 2005/047303¹⁶ y con $R^7 \neq \text{H}$ en the la solicitud PCT WO 2006/125800⁴⁵.

Esquema de síntesis para los compuestos de fórmula (I) de la invención

Algunos compuestos de fórmula Ix se pueden preparar a través de la siguiente ruta:



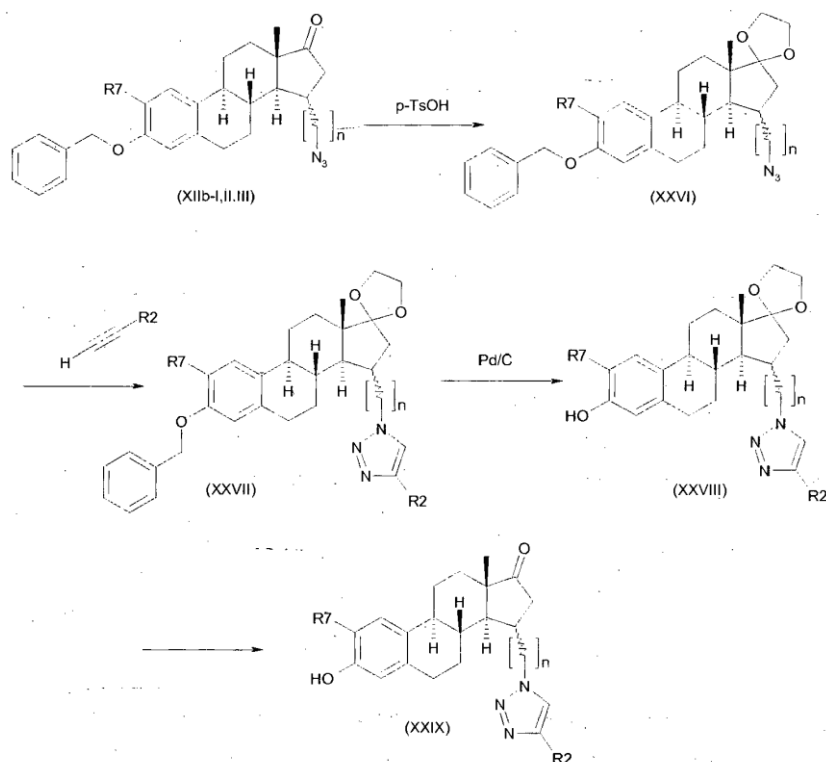
- 5 esquema 4: ruta de preparación I de los compuestos de fórmula (Ix) siendo la configuración en C₁₅ α o β y definiéndose X, Y, R², R⁷ y n como antes, síntesis de la biblioteca

10 Los triazoles 1,4-disustituídos (XXIV) se pueden sintetizar por medio de un acoplamiento catalizado por cobre de una azida (XIIa-I,II,III) con un alquino terminal en presencia de ascorbato de sodio como agente reductor y una cantidad mínima de agua (véase p. ej. Sharpless [2002]⁵⁴ y el documento WO 2003/101972⁵⁰). Una alternativa posible es el método catalizado por cobre(I) a temperatura ambiente o mayor (p. ej. ≤ 80°C). Se pueden utilizar también diferentes fuentes de cobre, con cobre en diferentes estados de oxidación tales como 0, I o II, cuyos ejemplos no limitantes son CuX (con X = Cl, Br, I), CuOAc y Cu (véase p. ej. WO 2006/063585⁴⁹). Típicamente, se utiliza una cantidad de fuente de Cu en el intervalo de 0,1 a 10 % en moles con respecto a la cantidad del alquino o la azida a bajas temperaturas en disolventes tales como MeOH, EtOH, terc-BuOH, 1,4-dioxano, AcN, DMSO, acetona, DMF, NMP o THF. El acoplamiento anterior también se puede realizar térmicamente de ese modo sin un catalizador como Cu). Sin embargo, este procedimiento también puede conducir a triazoles 1,5-disustituídos.

Síntesis XXIV

20 Se añaden juntos 0,05 mmoles de azida (XIIa-I,II,III), 0,05 mmoles de derivados alquino, aprox. 1 mg de ascorbato de sodio y 0,5 mg de CuSO₄ y se disuelven en 4 ml de agua/etanol (2:1). Después de la irradiación de las muestras en un horno de microondas (tubos sellados de 10 ml, Personal Chemistry, Emrys Optimizer) durante 300 seg. a 120°C la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con 4 ml acetato de etilo y se extrae con salmuera. La capa orgánica se separa y después de secar sobre Na₂SO₄ se evapora hasta sequedad en una centrífuga de vacío. Después del control de calidad mediante LC-MS los compuestos se utilizan para su ensayo biológico.

Alternativamente, compuestos de fórmula (Ix) se pueden preparar a través de la siguiente ruta (esquema 5):



esquema 5: ruta de preparación I de los compuestos de fórmula (I) siendo la configuración en C₁₅ α o β y definiéndose R², R⁷ y n como antes, síntesis de la biblioteca

5 Síntesis XXIX

Compuestos XXVI

La azida (XIIb-I,II,III) (25 mmoles), ortoformiato de trietilo (7,5 eq.), etilenglicol (11 eq.) y TsOH (0,06 eq.) se agitan a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se vierte en hielo/agua (1 L) que contiene piridina (5 mL) y se agita durante 2 h. La mezcla se extrae con EtOAc (3x 350 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (300 ml) y salmuera (300 mL), se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para producir (XXVI) bruto, que se purifica dos veces mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ (1 L y 700 mL, DCM) para producir (XXVI).

15 Compuestos XXVII

Se añaden juntos 0,09 mmoles de la azida XXVI, 0,09 mmoles de los derivados alquino, aprox. 2 mg de ascorbato de sodio y 1 mg de CuSO₄ y se disuelven en 5 ml de agua/etanol (2:1). Después de la irradiación de las muestras en un horno de microondas (tubos sellados de 10 ml, Personal Chemistry, Emrys Optimizer) durante 300 seg. a 120°C la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con 4 ml de acetato de etilo y se extrae con salmuera. La capa orgánica se separa y después de secar sobre Na₂SO₄ se evapora hasta sequedad en una centrifuga de vacío.

Después del control de calidad mediante LC-MS los compuestos (XXVII) se utilizan para la síntesis adicional sin purificación.

25 Compuestos XXVIII

A los derivados de triazol (XXVII) se les añaden 0,75 mmoles de formiato de amonio 50 mg Pd/C (10%) y 5 ml metanol. Después de la irradiación de las muestras en un horno de microondas (tubos de 10 ml sellados, Personal Chemistry, Emrys Optimizer) durante 120 seg. a 90°C la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se filtra sobre celite y se lava dos veces con 1 ml de metanol. La disolución metanólica se evapora hasta sequedad en una centrifuga de vacío. El producto bruto se separa entre 4 ml de EtOAc y 4 ml de agua. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora hasta sequedad en una centrifuga de vacío.

Después del control de calidad mediante LC-MS los compuestos (XXVIII) se utilizan para la síntesis adicional sin purificación.

Compuestos XXIX

A los derivados de triazol desbencilados (XXVIII) se les añaden 50 mg de ácido paratoluenosulfónico unido a polímero y 5 ml de metanol/agua (1:1). Después de la irradiación de las muestras en un horno de microondas (tubos de 10 ml sellados, Personal Chemistry, Emrys Optimizer) durante 300 seg. a 150°C la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y el metanol se evapora en una centrifuga de vacío. Al residuo se le añaden 4 ml de EtOAc y 4 ml de agua. La capa orgánica se separa, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora hasta sequedad en una centrifuga de vacío.

Después del control de calidad mediante LC-MS los compuestos se utilizan para los ensayos biológicos

Ejemplos seleccionados para la preparación de XXVI con R⁷ = H**Etilenglicolacetal de bencil-5-(3-azido-propil)-3-hidroxi-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (XXVI-Ia)**

La cetona (XII-Ia) (25 mmoles), ortoformiato de trietilo (7,5 eq.), etilenglicol (11 eq.) y TsOH (0,06 eq.) se agitan a 40°C durante la noche. La mezcla de reacción se vierte en hielo/agua (1 L) que contiene piridina (5 mL) y se agita durante 2 h. La mezcla se extrae con EtOAc (3x 350 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (300 ml) y salmuera (300 mL), se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para producir (XXVI-Ia) bruto (15,2 g) en forma de un aceite de color amarillo. El aceite bruto se purifica dos veces mediante cromatografía en columna sobre SiO₂ (1 L y 700 mL, DCM) para producir (XXVI-Ia) (73%) en forma de un aceite de color amarillo claro. A baja temperatura se forma una espuma de color blanco que funde RT.

1-{2-[3-(benciloxi)-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidroespiro[ciclopenta[a]fenantreno-17,2'-[1,3]dioxolan]-15-il]etil}triazol-1,2-dien-2-io (XXVI-IIa)

Se añaden etilenglicol (3 mL) y TsOH (0,05 mmoles) a una suspensión de (XII-IIa) (1,3 mmoles) en ortoformiato de trietilo (10 mL). La mezcla de reacción se agita a 55°C (externa) durante la noche. La mezcla de reacción se vierte sobre una mezcla de hielo-agua (90 mL) y piridina (0,3 mL) y se agita durante 3 h. La mezcla se extrae con EtOAc (3x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan exhaustivamente con agua (9x75 mL) y salmuera. La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío para producir (XXVI-IIa) (910 mg) en forma de un aceite. La purificación por medio de cromatografía en columna (SiO₂, DCM) produce (XXVI-IIa) (67%) en forma de un aceite incoloro.

1-{3-[3-(benciloxi)-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidroespiro[ciclopenta[a]fenantreno-17,2'-[1,3]dioxolan]-15-il]propil}triazol-1,2-dien-2-io (XXVI-IIb)

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XXVI-IIa) a partir de (XII-IIb) (27,5 mmoles), ortoformiato de trietilo (165,2 mmoles), etilenglicol (220 mmoles), TsOH (2,75 mmoles) para proporcionar (XXVI-IIb) (73 %) en forma de un aceite pálido después de la cromatografía en columna (SiO₂, DCM).

1-{4-[3-(benciloxi)-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidroespiro[ciclopenta[a]fenantreno-17,2'-[1,3]dioxolan]-15-il]butil}triazol-1,2-dien-2-io (XXVI-IIc)

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XXVI-IIa) a partir de (XII-IIc) (22,9 mmoles), ortoformiato de trietilo (169 mmoles), etilenglicol (250 mmoles), TsOH (1,35 mmoles) para proporcionar (XXVI-IIc) (95 %) en forma de un aceite pálido después de la cromatografía en columna (SiO₂, DCM).

1-{5-[3-(benciloxi)-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidroespiro[ciclopenta[a]fenantreno-17,2'-[1,3]dioxolan]-15-il]pentil}triazol-1,2-dien-2-io (XXVI-IId)

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento de (XXVI-IIa) a partir de (XII-IId) (14 mmoles), ortoformiato de trietilo (82 mmoles), etilenglicol (109 mmoles), TsOH (1 mmoles) para proporcionar (XXVI-IId) (99 %) en forma de un aceite de color amarillo.

1-{6-[3-(benciloxi)-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidroespiro[ciclopenta[a]fenantreno-17,2'-[1,3]dioxolan]-15-il]hexil}triazol-1,2-dien-2-io (XXVI-IIId)

Sintetizado de acuerdo con el procedimiento (XXVI-IIa) a partir de (XII-IIId) (41 mmoles), ortoformiato de trietilo (273 mmoles), etilenglicol (332 mmoles), TsOH (4 mmoles) para proporcionar (XXVI-IIId) (22 g) en forma de un aceite de color amarillo.

Ejemplos seleccionados para la preparación de XXIX con R⁷ = H

I. con R² = m-OH-fenilo**Etilenglicolacetal de 3-benciloxi-15-[3-(4-m-hidroxifenil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (XXVII-la-I)**

La azida (XXVI-la) (1,4 mmoles), 3-hidroxifenilacetileno (2 eq.), sal de sodio de ácido L-ascórbico (0,1 eq.) y CuSO₄·5 H₂O (0,01 eq.) se calientan en un microondas en una mezcla 2:1 de agua:EtOH (8 mL) a 120°C durante 10 min. La mezcla de reacción se transfiere a un matraz con MeOH y los alcoholes se eliminan mediante evaporación. Se añade agua (30 mL) y la mezcla se extrae con EtOAc (3x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (50 mL) se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para producir 948 mg de (XXVII-la-I) bruto en forma de un aceite de color naranja. Este se purifica por medio de cromatografía en columna automática (Rf = 0,27 con DCM w. MeOH al 2,5%) para producir (XXVII-la-I) (43%) en forma de una espuma de color blanco.

Etilenglicolacetal de 3-hidroxi-15-[3-(4-m-hidroxifenil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (XXVIII-la-I)

(XXVII-la-I) (1,1 mmoles), NH₄OOCH (7,2 eq.) y Pd/C al 10% (650 mg) en MeOH (25 mL) se calientan en el microondas durante 3 min. a 90°C. Después de enfriar, la mezcla se filtra sobre Celite[®], y Celite[®] se lava con MeOH (200 mL). El producto filtrado se concentra y el residuo se recoge en EtOAc (200 mL) y se lava con agua (30 mL). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para producir (XXVIII-la-I) (81 %) en forma de una espuma de color blanco.

3-Hidroxi-15-[3-(4-m-hidroxifenil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (XXIX-la-I), referida adicionalmente como compuesto 22

(XXVIII-la-I) (0,89 mmoles) y unos pocos mg de TsOH en MeOH:agua 1:1 (20 mL) con una pocas gotas de acetona se calientan en el microondas durante 5 min. a 150°C. La mezcla se transfiere a un matraz y el MeOH se evapora. Al residuo se le añaden agua (30 mL) y una pocas gotas NaHCO₃ y la mezcla se extrae con EtOAc (3x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (30 mL), se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para producir (XXIX-la-I) (88%) en forma de un sólido de color blanquecino.

RMN ¹H (CD₃OD δ/ppm): 0,75, m, 1H; 1,0, s, 3 H; 1,2-1,6, m, 7 H; 1,8, m, 3 H; 2,0, m, 4 H; 2,2-2,4, m, 3 H; 2,6-2,9, m, 3 H; 4,5, t, 2 H; 6,4, m, 1 H; 6,5, dd, 1 H; 7,1, d, 1 H, 7,3, m, 3 H; 8,3, s, 1 H

II. con R² = p-Me-fenilo**Etilenglicolacetal de 3-benciloxi-15-[3-(4-p-tolil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (XXVII-la-II)**

La azida (XXVI-la) (2,9 mmoles), p-tolilacetileno (2 eq.), sal de sodio de ácido L-ascórbico (0,1 eq.) y CuSO₄·5 H₂O (0,01 eq.) se calientan en un microondas en una mezcla 2:1 de agua:EtOH (16 mL) a 120°C durante 10 min. La mezcla de reacción se transfiere a un matraz con MeOH y EtOAc. El MeOH, EtOH y EtOAc se elimina por medio de evaporación y se añade agua (30 mL) al residuo, que se extrae con EtOAc (3x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (50 mL) se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para producir 1,68 g de (XXVII-la-II) en forma de un sólido de color amarillo claro. Este se purifica mediante cromatografía en columna automática (Rf = 0,32 con DCM w. IPA al 2,5%) para producir (XXVII-la-II) puro (83%) en forma de una espuma de color blanco.

Etilenglicolacetal de 3-hidroxi-15-[3-(4-p-tolil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (XXVIII-la-II)

(XXVII-la-II) (2,4 mmoles), NH₄OOCH (7,2 eq.) y Pd/C al 10% (1,4 g) se suspenden en MeOH (25 mL) y la mezcla se calienta en el microondas durante 3 min. a 90°C. Después de la filtración sobre Celite[®], Celite[®] se lava con 300 mL MeOH y el producto filtrado se concentra. El residuo se recoge en 250 mL EtOAc y se lava con agua (50 mL). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para producir aprox. 300 mg del producto anterior. Celite[®] se lava cono 200 mL de DCM y el producto filtrado se concentra. El residuo se recoge en 250 mL de EtOAc y se lava con agua (50 mL). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se combina con la fracción de EtOAc y se concentra para producir 956 mg de una mezcla del producto y la sustancia de partida. Esto se purifica mediante cromatografía en columna automática (Rf = 0,42 con EtOAc : heptano 1 : 1) para producir (XXVIII-la-II) (30%) en forma de un sólido de color blanco:

3-Hidroxi-15-[3-(4-p-tolil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-13-metil-6,-7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (XXIX-la-II), referida adicionalmente como compuesto 25

(XXVIII-la-II) (0,71 mmoles) y unos pocos mg de TsOH se calientan en 15 mL de MeOH:agua (1:1) y una pocas

gotas de acetona en el microondas durante 5 min. a 150°C. La mezcla de reacción se transfiere a un matraz y el MeOH se elimina. Se añaden agua (30 mL) y una pocas gotas de NaHCO₃ sat.. La mezcla se extrae con EtOAc (75 mL) y DCM (2x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se concentran para proporcionar (XXIX-*la-II*) (73%).

RMN H¹ (CDCl₃/δ/ppm): 1,0, s, 3H; 1,3, m, 3 H; 1,5, m, 1 H; 1,7, m, 4 H; 1,8-2,1, m, 4 H; 2,2, m, 2 H; 2,4, s, 4 H; 2,8, m, 3 H; 4,4, t, 2 H; 4,6, s, 1 H; 6,5, m, 1 H; 6,6, dd, 1 H; 7,1, d, 1 H; 7,2, m, 2 H; 7,7, m, 3 H

III. con R² = *p*-MeO-fenilo

Etilenglicolacetal de 3-benciloxi-15-[3-(4-0-anisoil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (XXVII-*la-III*)

La azida (XXVI-*la*) (3,06 mmoles), etinil-*p*-anisoilo (2 eq.), sal de sodio de ácido L-ascórbico (0,1 eq.) y CuSO₄·5 H₂O (0,01 eq.) se calientan en un microondas en una mezcla 2:1 de agua:EtOH (16 mL) a 120°C durante 10 min. La mezcla de reacción se transfiere a un matraz con EtOAc y el EtOAc y el EtOH se eliminan por medio de evaporación. Se añade agua (30 mL) y la mezcla se extrae con EtOAc (3x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (50 mL) se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para producir 2 g de (XXVII-*la-III*) bruto. Éste se purificó por medio de cromatografía automática (R_f = 0,44 con DCM w. IPA al 2,5%) para producir (XXVII-*la-III*) (47%) en forma de un sólido de color blanco.

Etilenglicolacetal de 3-hidroxi-15-[3-(4-0-anisoil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (XXVIII-*la-III*)

(XXVII-*la-III*) (1,45 mmoles), NH₄OOCH (7,2 eq.) y Pd/C al 10% (750 mg) en MeOH (50 mL) se calientan en el microondas durante 5 min. a 90°C. La mezcla se filtra sobre Celite[®] y el residuo se lava con 100 mL MeOH y 100 mL DCM. El producto filtrado se concentra y el residuo se recoge en EtOAc (250 mL), se lava con agua (50 mL), se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para producir (XXVIII-*la-III*) (91%) en forma de un aceite incoloro.

3-Hidroxi-15-[3-(4-0-anisoil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (XXIXI-*la-III*), referida adicionalmente como compuesto 20

(XXVIII-*la-III*) (1,45 mmoles) y TsOH (unos pocos mg) en agua:MeOH 1:1 (30 mL) que contiene una pocas gotas de acetona se calientan en el microondas a 150°C durante 300 seg. La mezcla de reacción se transfiere a un matraz y el MeOH se elimina mediante evaporación. Se añaden al residuo unas pocas gotas de NaHCO₃ sat. y agua (30 mL) y la mezcla resultante se extrae con EtOAc (3x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (50 mL), se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para producir una mezcla de (XXVIII-*la-III*) y (XXIXI-*la-III*) (492 mg) en forma de una espuma de color blanco. Ésta se suspende en agua:MeOH 1:1 (30 mL) que contiene una pocas gotas de acetona, y se añaden unos pocos mg de TsOH. La mezcla se calienta en el microondas a 150°C durante 300 seg. La mezcla de reacción se transfiere a un matraz y el MeOH se elimina mediante evaporación. Se añaden al residuo unas pocas gotas de NaHCO₃ sat. y agua (30 mL) y la mezcla resultante se extrae con EtOAc (50 mL) y DCM (2x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para proporcionar (XXIXI-*la-III*).

RMN H¹ (CDCl₃/δ/ppm): 1,0, s, 3H; 1,30, m, 2 H; 1,4-1,60, m, 3 H; 1,80, m, 2 H; 1,8-2,10, m, 5 H; 2,1-2,40, m, 3 H; 2,80, m, 3 H; 3,80, s, 3 H; 4,40, m, 2 H; 4,70, s, 1 H; 6,50, m, 1 H; 6,60, dd, 1 H; 7,00, d, 2 H; 7,10, d, 1 H; 7,70, s, 1 H; 7,80, d, 2 H

IV. con R² = *i*-butilo

Etilenglicolacetal de 3-benciloxi-15-[3-(4-isobutil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (XXVII-*la-IV*)

La azida (XXVI-*la*) (1,88 mmoles), 4-metil-1-pentino (1 eq.), sal de sodio de ácido L-ascórbico (0,1 eq.) y CuSO₄·5 H₂O (0,01 eq.) se calientan en un microondas en una mezcla 2:1 de agua:EtOH (8 mL) a 120°C durante 300 seg. La mezcla de reacción se transfiere a un matraz con MeOH y el MeOH y EtOH se eliminan por medio de evaporación. Se añade agua (30 mL) y la mezcla se extrae con EtOAc (3x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (20 mL) se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para producir (XXVII-*la-IV*) (76%) en forma de una espuma de color blanco.

Etilenglicolacetal de 3-hidroxi-15-[3-(4-isobutil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (XXVIII-*la-IV*)

(XXVII-*la-IV*) (1,4 mmoles), NH₄OOCH (7,2 eq.) y Pd/C al 10% (1 g) en MeOH (28 mL) se calientan en el microondas

a 90°C durante 3 minutos. La mezcla de reacción se filtra sobre Celite® mientras todavía está templada (lo que conduce a cierta pérdida de material debido al aumento de presión) y el Celite® se lava con un chorro de MeOH (100 mL). El producto filtrado se concentra y el residuo se recoge en EtOAc (100 mL), se lava con agua (20 mL), se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para producir (XXVIII-la-IV) (76%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

5

3-Hidroxi-15-[3-(4-isobutil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (XXIX-la-IV), referida adicionalmente como compuesto 31

(XXVIII-la-IV) (0,36 mmoles) y TsOH (unos pocos mg) en agua:MeOH 1:1 (8 mL) que contiene una pocas gotas de acetona se calientan en el microondas a 150°C durante 300 seg. La mezcla de reacción se transfiere a un matraz y el MeOH se elimina mediante evaporación. Se añaden al residuo unas pocas gotas de NaHCO₃ sat. y agua (20 mL) y la mezcla resultante se extrae con EtOAc (3x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (20 mL), se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para producir (XXIX-la-IV) (99%) en forma de un aceite incoloro.

15 RMN H¹ (CDCl₃/δ/ppm): 1,0, m, 9H; 1,2, m, 3H; 1,4-1,6, m, 1H; 1,7, m, 3H; 1,8-2,1, m, 7H; 2,1-2,5, m, 4H; 2,6, d, 2H; 2,8, m, 3H; 4,3, m, 2H; 4,8, b, 1 H; 6,5, m, 1 H; 6,6, m, 1H; 7,1, d, 1H

V. con R² = CH₂CH₂-fenilo

20 **Etilenglicolacetal de 3-benciloxi-15-[3-(4-(2-feniletano)-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (XXVII-la-V)**

La azida (XXVI-la) (2,9 mmoles), 4-fenil-1-butino (2 eq.), sal de sodio de ácido L-ascórbico (0,1 eq.) y CuSO₄·5 H₂O (0,01 eq.) se calientan en un microondas en una mezcla 2:1 de agua:EtOH (16 mL) a 120°C durante 10 min. La mezcla de reacción se transfiere a un matraz con EtOAc y el EtOAc y el EtOH se eliminan por medio de evaporación. Se añade agua (30 mL) y la mezcla se extrae con EtOAc (3x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (50 mL) se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para producir (XXVII-la-V) bruto (1,85 g) en forma de un aceite de color rojo. El aceite se purifica mediante cromatografía en columna automática (Rf = 0,43 con DCM: IPA 97,5 : 2,5) para producir (XXVII-la-V) (61 %) en forma de una espuma pegajosa de color rosa.

30

Etilenglicolacetal de 3-hidroxi-15-[3-(4-(2-feniletano)-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (XXVIII-la-V)

(XXVII-la-V) (1,76 mmoles), NH₄OOC (7,2 eq.) y Pd/C al 10% (1g) en MeOH (50 mL) se calientan en el microondas durante 5 min. a 90°C. La mezcla se filtra sobre Celite® y el residuo se lava con 250 mL de MeOH. El producto filtrado se concentra y el residuo se recoge en EtOAc (250 mL), se lava con agua (50 mL), se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para producir (XXVIII-la-V) (75%) en forma de un aceite de color amarillo claro que se solidifica en forma de un sólido de color blanco.

40 **3-Hidroxi-15-[3-(4-(2-feniletano)-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (XXIX-la-V), referida adicionalmente como compuesto 16**

(XXVIII-la-V) (1,3 mmoles) y unos pocos mg de TsOH en 30 mL MeOH:agua 1:1 con una pocas gotas de acetona se calientan en el microondas durante 5 min. a 150°C. La mezcla de reacción se transfiere a un matraz y el MeOH se elimina mediante evaporación. Se añaden al residuo unas pocas gotas de NaHCO₃ sat. y agua (30 mL) y la mezcla resultante se extrae con EtOAc (3x 75 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (20 mL), se secan sobre Na₂SO₄, se concentran y producen (XXIX-la-V) (504 mg con una pureza de >94% de acuerdo con la HPLC).

50 RMN H¹ (CDCl₃/δ/ppm): 1,0, s, 3H; 1,3, m, 3H; 1,4-1,6, m, 2H; 1,7-1,8, m, 3H; 1,8-2,0, m, 4H; 2,1-2,4, m, 3H; 2,8, m, 3H; 3,0, m, 4H; 3,3-3,8, b, 1H; 4,3, t, 2H; 6,5, m, 1 H; 6,6, dd, 1 H; 7,1-7,3, m, 7H

VI. con R² = CH₂CH₂-CH(CH₃)₂

55 **Etilenglicolacetal de 3-benciloxi-15-[3-(4-isopentil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-ciclopenta[a]fenantren-17-ona (XXVII-la-VI)**

La azida (XXVI-la) (2,99 mmoles), 5-metil-1-hexino (2 eq.), sal de sodio de ácido L-ascórbico (0,1 eq.) y CuSO₄·5 H₂O (0,01 eq.) se calientan en un microondas en una mezcla 2:1 de agua:EtOH (16 mL) a 120°C durante 10 min. La mezcla de reacción se transfiere a un matraz con EtOAc y el EtOAc y el EtOH se eliminan por medio de evaporación. Se añade agua (30 mL) y la mezcla se extrae con EtOAc (3x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (50 mL) se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran para producir (XXVII-la-VI) (78%) en forma de un aceite de color naranja.

60

Etilenglicolacetal de 3-hidroxi-15-[3-(4-isopentil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-ciclopenta[*a*]fenantren-17-ona (XXVIII-*la-VI*)

5 (XXVII-*la-VI*) (2,35 mmoles), NH₄OOCH (7,2 eq.) y Pd/C al 10% (1,25 g) en MeOH (50 mL) se calientan en el microondas durante 5 min. a 90°C. La mezcla se filtra sobre Celite® y el residuo se lava con 250 mL MeOH. El producto filtrado se concentra y el residuo se recoge en EtOAc (250 mL), se lava con agua (50 mL), se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra para producir (XXVIII-*la-VI*) (56%) en forma de un aceite de color naranja.

3-hidroxi-15-[3-(4-isopentil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-13-metil-6,7,8,9,11,12,13,14,15,16-decahidro-ciclopenta[*a*]fenantren-17-ona WH0507-07 (XXIX-*la-VI*), referida adicionalmente como compuesto 30

15 (XXVIII-*la-VI*) (1,3 mmoles) y unos pocos mg de TsOH en 30 mL MeOH:agua 1:1 con una pocas gotas de acetona se calientan en el microondas durante 5 min. a 150°C. La mezcla de reacción se transfiere a un matraz y el MeOH se elimina mediante evaporación. Se añaden al residuo unas pocas gotas de NaHCO₃ sat. y agua (30 mL) y la mezcla resultante se extrae con EtOAc (3x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera (50 mL), se secan sobre Na₂SO₄, se concentran y producen (XXIX-*la-VI*) (295 mg, con una pureza de >94% de acuerdo con HPLC).

20 RMN ¹H (CDCl₃/δ/ppm): 1,0, d, 9H; 1,2-1,4, m, 2H; 1,4-1,6, m, 11H; 1,6-1,8, m, 2H; 1,8-2,0, m, 5H; 2,0-2,4, m, 4H; 4,4, m, 2H; 6,5, m, 1H; 6,6, dd, 1H; 7,1, d, 1H; 7,3, s, 1 H

Ejemplos seleccionados de los compuestos de fórmula I**3-Hidroxi-15β-[2-(4-fenetil-[1,2,3]triazol-1-il)-etil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (1)**

25 El compuesto Núm. 1 se sintetiza de acuerdo con el esquema 5.

30 RMN ¹H (CDCl₃/δ/ppm): 1,00, s, 3H; 1,33 - 1,43, m, 1 H; 1,42 - 1,54, m, 2H; 1,62 - 1,72, m, 2H; 1,74 - 1,80, m, 1H; 1,83 - 1,92, m, 2H; 2,19 - 2,27, m, 4H; 2,32 - 2,41, m, 2H; 2,78-2,89, m, 2H; 2,98 - 3,03, m, 2H; 3,05 - 3,09, m, 2H; 4,21 - 4,28, m, 1H; 4,36, ddd, *J* = 13,5, 7,7, 5,3Hz, 1 H; 6,44, s, 1H; 6,63, d, *J* = 2,7Hz, 1 H; 6,67, dd, *J* = 8,4, 2,6Hz, 1 H; 7,08, s, 1 H; 7,10, d, *J* = 8,2Hz, 1H; 7,15 - 7,20, m, 3H; 7,23 - 7,29, m, 2H

3-Hidroxi-15β-[2-[4-(3,5-Difluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-etil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (5)

35 El compuesto Núm. 5 se sintetiza de acuerdo con el esquema 5.

40 RMN ¹H (DMSO-*d*₆/δ/ppm): 0,96, s, 3H; 1,23 - 1,30, m, *J* = 17,8, 11,7, 5,6 Hz, 1H; 1,32 - 1,37, m, 2H; 1,58 - 1,66, m, 1 H; 1,67 - 1,73, m, *J* = 11,6, 7,0 Hz, 2H; 1,74 - 1,80, m, 1H; 1,91 - 1,99, m, *J* = 12,6, 12,6, 6,2, 6,2 Hz, 1H; 2,11 - 2,30, m, 4H; 2,30 - 2,38, m, 1H; 2,40 - 2,46, m, 1 H; 2,64 - 2,72, m, 1 H; 2,77 - 2,85, m, 1 H; 4,41 - 4,50, m, 2H; 6,46, d, *J* = 2,4 Hz, 1H; 6,51, dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1 H; 7,03, d, *J* = 8,5 Hz, 1 H; 7,17 - 7,23, m, *J* = 9,4, 9,4, 2,3, 2,1 Hz, 1 H; 7,53 - 7,58, m, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 2H; 8,77, s, 1 H; 9,00, s, 1 H

3-Hidroxi-15β-[3-[4-(3,5-Difluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona (18)

45 El compuesto Núm. 18 se sintetiza de acuerdo con el esquema 5.

50 RMN ¹H (DMSO-*d*₆/δ/ppm): 0,90, s, 3H; 1,21 - 1,42, m, 4H; 1,41 - 1,58, m, 2H; 1,61 - 1,73, m, 2H; 1,74 - 1,82, m, 1 H; 1,97 - 2,05, m, 2H; 2,12 - 2,20, m, 1H; 2,21 - 2,29, m, 2H; 2,36 - 2,39, m, 2H; 2,58 - 2,65, m, *J* = 9,8, 6,3, 6,0 Hz, 2H; 4,40 - 4,49, m, 2H; 6,37, d, *J* = 2,4 Hz, 1 H; 6,50, dd, *J* = 8,4, 2,6 Hz, 1H; 7,01, d, *J* = 8,2 Hz, 1 H; 7,21, tt, *J* = 9,3, 2,4 Hz, 1 H; 7,56, ddd, *J* = 15,8, 7,1, 2,1 Hz, 2H; 8,75, s, 1H; 9,00, s, 1H

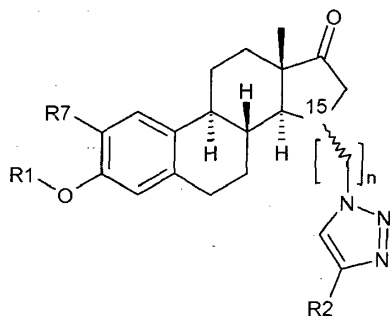
Éster metílico de ácido 4-{1-[3-(3-metoxi-15β-17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15-il)-propil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-benzoico (89)

55 El compuesto 89 se sintetiza de acuerdo con el esquema 5.

60 RMN ¹³C (CD₃OD/δ/ppm): 17,7, q, 1C; 25,5, t, 1C; 26,8, t, 1C; 27,9, t, 1C; 29,4, t, 1C; 30,4, t, 1C; 33,9, t, 1C; 34,0, d, 1C; 36,0, d, 1C; 42,4, t, 1C; 44,5, d, 1C; 47,1, s, 1C; 50,3, t, 1C; 52,1, q, 1C; 52,7, d, 1C; 55,2, q, 1C; 111,6, d, 1C; 113,8, d, 1C; 120,2, d, 1C; 125,5, d, 2C; 126,0, d, 1C; 129,7, s, 1C; 130,3, d, 2C; 132,1, s, 1C; 134,9, s, 1C; 137,6, s, 1C; 146,9, s, 1C; 157,8, s, 1C; 166,8, s, 1C; 220,0, s, 1C

RMN ¹H (CD₃OD/δ/ppm): 0,99, s, 3H; 1,38-1,49, m, 5H; 1,60-1,68, m, 4H; 1,68-1,77, m, 1H; 1,83-2,00, m, 2H; 2,06-2,18, m, 1H; 2,23-2,30, m, 1H; 2,31-2,51, m, 2H; 2,78-2,85, m, 2H; 3,77, s, 3H; 3,94, s, 3H; 4,39-4,51, dd, 2H; 6,56-6,61, s, 1H; 6,67-6,74, d, 1H; 7,13-7,19, d, 1H; 7,84, s, 1H; 7,88-7,94, d, 2H; 8,10-8,11, d, 2H

Los compuestos adicionalmente ilustrativos de fórmula (Ix) con X e Y = O, preparados mediante la síntesis de la biblioteca, se enumeran en la tabla 3:



5

tabla 3: ejemplos seleccionados de los compuestos de fórmula Ix

comp	R ¹	R ²	R ⁷	n	cnfg. C ₁₅	EM (m/z)	Rt (min)
1	H	fenetilo	H	2	β	469,27	5,67
2	H	<i>m</i> -hidroxi-fenilo	H	2	β	457,24	5,1
3	H	<i>o,p</i> -difluoro-fenilo	H	2	β	477,22	5,91
4	H	3-metil-butilo	H	2	β	435,29	5,77
5	H	<i>m,m</i> -difluoro-fenilo	H	2	β	477,22	5,97
6	H	ciclohexilmetilo	H	2	β	461,3	6,01
7	H	<i>o</i> -fluoro-fenilo	H	2	β	459,23	5,79
8	H	fenetilo	H	3	β	483,29	5,84
9	H	<i>m</i> -trifluoro-fenilo	H	2	β	509,23	6,14
10	H	<i>p</i> -trifluorometil-fenilo	H	2	β	509,23	6,15
11	H	<i>p</i> -metoxi-fenilo	H	2	β	471,25	5,56
12	H	<i>i</i> -butilo	H	2	β	421,27	5,47
13	H	<i>p</i> -trifluorometoxi-fenilo	H	2	β	525,22	6,2
16	H	fenetilo	H	3	α	483,29	5,85
17	H	3-metil-butilo	H	3	β	449,3	5,92
18	H	<i>m,m</i> -difluoro-fenilo	H	3	β	491,24	6,1
19	H	<i>o</i> -trifluoro-fenilo	H	2	β	509,23	5,91
20	H	<i>p</i> -metoxi-fenilo	H	3	α	485,27	5,72
21	H	ciclohexilmetilo	H	3	β	475,32	6,16
22	H	<i>m</i> -hidroxi-fenilo	H	3	α	471,25	5,26
24	H	<i>i</i> -butilo	H	3	β	435,29	5,64
25	H	<i>p</i> -metil-fenilo	H	3	α	469,27	5,97
28	H	<i>o,p</i> -difluoro-fenilo	H	3	β	491,24	6,06
30	H	3-metil-butilo	H	3	α	449,3	5,94
31	H	<i>i</i> -butilo	H	3	α	-	
32	H	<i>p</i> -trifluorometoxi-fenilo	H	3	β	539,24	6,31
33	H	fenetilo	H	4	β	497,3	6,06
34	H	ciclohexil-metilo	H	3	α	475,32	6,22

ES 2 424 395 T3

comp	R ¹	R ²	R ⁷	n	cnfg. C ₁₅	EM (m/z)	Rt (min)
36	Me	<i>i</i> -butilo	H	3	β	449,3	6,65
37	Me	<i>o</i> -nitro-fenilo	H	3	β	514,26	6,65
38	H	<i>p</i> -benzaldehído	H	3	α	483,25	5,58
39	H	<i>m</i> -metoxi-fenilo	H	3	α	485,27	5,78
40	H	<i>p</i> -trifluorometoxi-fenilo	H	3	α	539,24	6,35
41	Me	trifluorometoxi	H	3	β	433,27	6,26
42	H	<i>i</i> -butilo	H	4	β	449,3	5,89
43	H	<i>m</i> -hidroxi-fenilo	H	3	β	471,25	5,22
44	H	6-metoxi-naftalen-2-ilo	H	3	α	535,28	6,19
45	H	<i>p</i> -trifluorometil-fenilo	H	3	β	523,24	6,28
46	H	<i>o</i> -fluoro-fenilo	H	3	α	473,25	5,97
48	H	3-metil-butilo	H	4	β	463,32	6,17
49	H	<i>p</i> -trifluoro-fenilo	H	3	α	523,24	6,3
50	Me	propilo	H	3	β	435,29	6,42
51	H	<i>m</i> -metoxi-fenilo	H	3	β	485,27	5,75
52	H	<i>m,m</i> -difluoro-fenilo	H	3	α	491,24	6,14
53	Me	<i>m</i> -hidroxi-fenilo	H	4	β	499,28	6,34
53	H	<i>m</i> -hidroxi-fenilo	H	4	β	485,27	5,43
54	H	ciclohexilometilo	H	4	β	489,34	6,46
55	H	2-hidroxi-etilo	H	3	β	423,25	4,55
56	H	<i>o,p</i> -difluoro-fenilo	H	3	α	491,24	6,1
57	Me	ciclohexilo	H	3	β	475,32	6,99
58	H	<i>i</i> -butilo	H	6	β	477,34	6,36
59	Me	tiofen-3-ilo	H	3	β	475,23	6,53
60	Me	<i>p</i> -hidroximetil-fenilo	H	3	β	499,28	5,88
62	H	metoxi-metilo	H	2	β	409,24	4,74
63	H	2-hidroxi-etilo	H	2	β	409,24	4,39
64	Me	<i>o</i> -fluoro-fenilo	H	3	β	487,26	6,91
65	H	<i>m</i> -trifluoro-fenilo	H	3	α	523,24	6,28
66	Me	fenetilo	H	3	β	497,3	6,79
67	H	<i>m</i> -trifluorometil-fenilo	H	3	β	523,24	6,25
68	Me	<i>p</i> -metoxi-fenilo	H	3	β	499,28	6,6
69	H	3-metil-butilo	H	6	β	491,35	6,65
70	Me	3-metil-butilo	H	3	β	463,32	6,92
71	Me	metoxi-metilo	H	3	β	437,27	5,87
72	H	<i>o</i> -trifluoro-fenilo	H	3	α	523,24	6,06
73	H	<i>m,m</i> -difluoro-fenilo	H	4	β	505,25	6,31
74	Me	<i>m</i> -metoxi-fenilo	H	3	β	499,28	6,66
75	Me	<i>p</i> -metil-fenilo	H	3	β	483,29	6,89

ES 2 424 395 T3

comp	R ¹	R ²	R ⁷	n	cnfg. C ₁₅	EM (m/z)	Rt (min)
76	Me	<i>p</i> -dimetilamino-fenilo	H	3	β	512,32	6,77
77	Me	tiofen-3-ilo	H	4	β	489,24	6,81
78	Me	ciclohexil-metilo	H	3	β	489,34	7,18
79	Me	fenetilo	H	4	β	511,32	7,04
80	Me	<i>m</i> -hidroxi-fenilo	H	3	β	485,27	6,05
82	Me	dimetilamino-metilo	H	3	β	450,3	5,01
83	Me	<i>o</i> -cloro-fenilo	H	3	β	503,23	7,06
84	H	<i>o</i> -trifluorometil-fenilo	H	3	β	523,24	6,05
85	Me	<i>p</i> -hidroximetil-fenilo	H	4	β	487,29	5,86
86	H	6-metoksi-naftalen-2-ilo	H	4	β	549,3	6,38
87	Me	<i>m,m</i> -difluoro-fenilo	H	3	β	505,25	7
88	Me	<i>o,p</i> -difluoro-fenilo	H	3	β	505,25	7
90	Me	<i>p</i> -metoksi-fenilo	H	4	β	513,3	6,89
91	Me	<i>o</i> -trifluorometil-fenilo	H	3	β	537,26	6,99
92	H	<i>o,p</i> -difluoro-fenilo	H	4	β	505,25	6,29
93	H	metoxi-metilo	H	6	β	465,3	5,6
94	Me	<i>o</i> -metoksi-fenilo	H	3	β	499,28	6,78
95	H	2-hidroxi-etilo	H	6	β	465,3	5,15
96	Me	hidroximetilo	H	3	β	423,25	5,38
97	Me	propilo	H	4	β	449,3	6,75
98	Me	acetilo	H	3	β	435,25	6,1
99	Me	ciclohexil-metilo	H	4	β	503,35	7,5
100	H	<i>m</i> -hidroxi-fenilo	H	6	β	513,3	5,84
101	H	hidroxil-metilo	H	3	α	409,24	4,53
102	Me	benzo- <i>p</i> -nitrilo	H	3	β	494,27	
103	H	metoxi-metilo	H	3	α	423,25	4,92
104	Me	bencilmetil-amino	H	3	β	526,33	6,26
105	H	hidroxi-metilo	H	6	β	451,28	5,13
106	Me	piridin-2-ilo	H	3	β	470,27	6,2
107	H	metoxi-metilo	H	3	β	423,25	4,92
108	Me	<i>p</i> -benzaldehído	H	4	β	513,3	6,18
109	Me	piridin-4-ilo	H	3	β	470,27	5,91
110	Me	1-hidroxi-ciclopentilo	H	3	β	477,3	5,91
111	Me	ciclopropilo	H	4	β	447,29	6,55
112	Me	<i>p</i> -metil-fenilo	H	4	β	497,3	7,21
113	Me	piridin-3-ilo	H	3	β	470,27	5,91
114	Me	2-hidroxietilo	H	3	β	437,27	5,37
115	Me	<i>p</i> -dimetilamino-fenilo	H	4	β	526,33	7,05
116	Me	<i>o</i> -fluoro-fenilo	H	4	β	501,28	7,2

ES 2 424 395 T3

comp	R ¹	R ²	R ⁷	n	cnfg. C ₁₅	EM (m/z)	Rt (min)
117	H	<i>o</i> -trifluorometil-fenilo	H	4	β	537,26	6,29
118	H	hidroxi-metilo	H	3	β	409,24	4,52
119	Me	6-metoksi-naftalen-2-ilo	H	3	β	549,3	7,03
120	Me	dioxo-tiomorfolin-4-il-metilo	H	4	β	554,29	5,79
121	Me	<i>o</i> -cloro-fenilo	H	4	β	517,25	7,36
122	Me	hidroxil-metilo	H	4	β	437,27	5,66
123	Me	<i>m</i> -metoksi-fenilo	H	4	β	513,3	6,96
124	Me	<i>p</i> -trifluorometoksi-fenilo	H	3	β	553,26	7,19
125	Me	3-metil-3 <i>H</i> -imidazol-4-ilo	H	3	β	473,28	
126	Me	<i>o</i> -nitro-fenilo	H	4	β	528,27	6,92
127	H	<i>o,p</i> -difluoro-fenilo	H	4	β	533,29	6,74
128	H	fenetilo	H	4	β	525,34	6,49
129	Me	ciclohexilo	H	4	β	489,34	7,3
130	H	2-hidroxi-etilo	H	4	β	437,27	4,73
131	Me	<i>p</i> -trifluorometil-fenilo	H	3	β	537,26	7,14
132	Me	<i>p</i> -benzonnitrilo	H	4	β	508,28	6,85
133	Me	dioxo-tiomorfolin-4-il-metilo	H	3	β	540,28	5,53
134	H	<i>p</i> -metil-fenilo	H	6	β	511,32	6,62
135	H	<i>p</i> -metoksi-fenilo	H	6	β	527,31	6,32
136	Me	piridin-4-ilo	H	4	β	484,28	6,24
137	H	<i>m</i> -metoksi-fenilo	H	6	β	527,31	6,41
138	H	2-hidroxi-etilo	H	3	α	423,25	4,56
139	Me	<i>i</i> -butilo	H	4	β	463,32	6,94
140	H	<i>m</i> -trifluorometil-fenilo	H	4	β	537,26	6,49
141	H	metoksi-metilo	H	4	β	437,27	5,14
142	Me	metoksi-metilo	H	4	β	451,28	6,18
143	H	6-metoksi-naftalen-2-ilo	H	6	β	577,33	6,77
144	Me	3-metil-butilo	H	4	β	477,34	7,22
145	Me	<i>m,m</i> -difluoro-fenilo	H	4	β	519,27	7,25
146	Me	<i>o,p</i> -difluoro-fenilo	H	4	β	519,27	7,28
147	Me	acetilo	H	4	β	449,27	6,42
148	H	<i>m,m</i> -difluoro-fenilo	H	4	β	533,29	6,74
149	H	hidroxi-metilo	H	2	β	395,22	4,36
150	Me	<i>o</i> -metoksi-fenilo	H	4	β	513,3	7,08
151	H	<i>p</i> -trifluorometil-fenilo	H	4	β	537,26	6,49
152	H	ciclohexilometilo	H	6	β	517,37	6,94
153	Me	<i>p</i> -nitro-fenilo	H	3	β	514,26	6,78
154	Me	piridin-3-ilo	H	4	β	484,28	6,22
155	Me	<i>o</i> -trifluorometil-fenilo	H	4	β	551,28	7,25

comp	R ¹	R ²	R ⁷	n	cnfg. C ₁₅	EM (m/z)	Rt (min)
156	Me	<i>m</i> -trifluorometil-fenilo	H	3	β	537,26	7,14
157	H	<i>o</i> -trifluorometil-fenilo	H	6	β	565,29	6,72
158	Me	<i>p</i> -nitro-fenilo	H	4	β	528,27	7,05
159	Me	<i>p</i> -trifluorometoxi-fenilo	H	4	β	567,27	7,42
160	Me	2-hidroxi-etilo	H	4	β	451,28	5,68
161	H	<i>p</i> -trifluorometoxi-fenilo	H	4	β	581,29	6,92
162	Me	piridin-2-ilo	H	4	β	484,28	6,53
163	Me	<i>m</i> -trifluorometil-fenilo	H	4	β	551,28	7,39
164	H	<i>m</i> -trifluorometil-fenilo	H	6	β	565,29	6,89
165	Me	bencenosulfonil-metilo	H	4	β	577,26	5,43
166	H	<i>p</i> -trifluorometil-fenilo	H	4	β	565,29	6,88
167	Me	6-metoxi-naftalen-2-ilo	H	4	β	563,31	7,3
168	H	<i>o</i> -fluoro-fenilo	H	6	β	515,29	6,65
169	Me	<i>p</i> -trifluorometil-fenilo	H	4	β	551,28	7,38
170	H	hidroxi-metilo	H	4	β	423,25	4,72

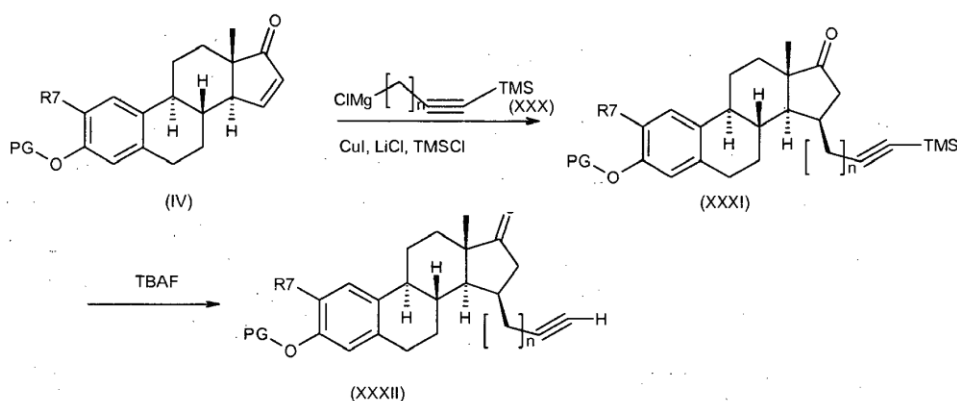
Todos los compuestos de acuerdo con esta invención se pueden preparar como se representa con más detalle más abajo en los esquemas 1 a 5. Resulta evidente que se pueden preparar análogamente compuestos sustituidos o modificados de otro modo como se define mediante la fórmula (I_x) de las reivindicaciones, p. ej. utilizando análogos sustituidos o modificados del compuesto alquino de partida descrito en los esquemas 4 o 5. Los ejemplos seleccionados presentados no deben ser considerados limitantes.

Síntesis de derivados de estrona de fórmula (I_y):

Intermedios de los compuestos de fórmula (I_y)

La síntesis de derivados de estradieno con variaciones en C₂ se describe con detalle en la solicitud PCT WO 2006/125800⁴⁵.

Ciertos intermedios alquino de estrona con X e Y = O para la síntesis de compuestos de fórmula (I_y) se pueden preparar a través de la ruta siguiente



esquema 6: ruta de preparación de intermedios alquino (XXXII)

La preparación del educto (IV) con p. ej. R¹ = bencilo y R⁷ = H se describe con detalle en la solicitud PCT WO 2005/047303¹⁶.

El reactivo de Grignard (XXX) recién preparado se convierte en primer lugar en el cuprato para dirigir la

regioselectividad al C₁₅ en la enona (IV). Después de la desprotección por medio de la escisión del grupo TMS, se obtiene el (XXXII) alcalino respectivo.

Síntesis detallada de un ejemplo seleccionado de XXXII con R⁷ = H y n = 3 de acuerdo con el esquema 6

Cloruro de 5-trimetilsililpent-4-inilmagnesio (XXX)

A una mezcla de magnesio (60 mmoles) en THF seco (2,5 mL) se le añaden una pequeña cantidad de (5-cloropent-1-inil)trimetilsilano y yoduro. Se añade gradualmente, más de una disolución de (5-cloropent-1-inil)trimetilsilano (60 mmoles) en THF seco (17 mL) y se aplica calentamiento adicional para mantener la reacción en marcha. Después de la adición completa, la mezcla se agita durante 2,5h a temperatura de reflujo. La disolución de color verdoso obtenida que contiene (XXX) se utiliza directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

3-O-Bencil-15-(5-trimetilsililpent-4-inil)estrona XXXIa

Se prepara una disolución de yoduro de cobre(I) (60 mmoles) y cloruro de litio (63 mmoles) en THF seco (120 mL). La mezcla se enfría a -78°C y se añade una disolución del reactivo de Grignard recién preparado (XXX) (60 mmoles) en THF seco de manera que la temperatura se mantenga por debajo de -77°C. Después de la adición completa, se añaden lentamente TMSCl (60 mmoles) y una disolución de 3-bencildehidroestrona (17 mmoles) en THF seco (85 mL). La mezcla de reacción se temple a temperatura ambiente y se agita durante 18h. La mezcla de reacción se filtra a continuación y se vierte en una disolución acuosa sat. de NH₄Cl. La mezcla se extrae con EtOAc (3x) y las capas orgánicas combinadas se lavan con HCl 1 N, amoníaco acuoso al 30% (3x), y salmuera. La disolución se seca con Na₂SO₄ y el disolvente se evapora. Después de la purificación por medio de cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de heptano/EtOAc 10% → 15%) se obtiene el compuesto (XXXIa) (90%) en forma de un jarabe de color amarillento.

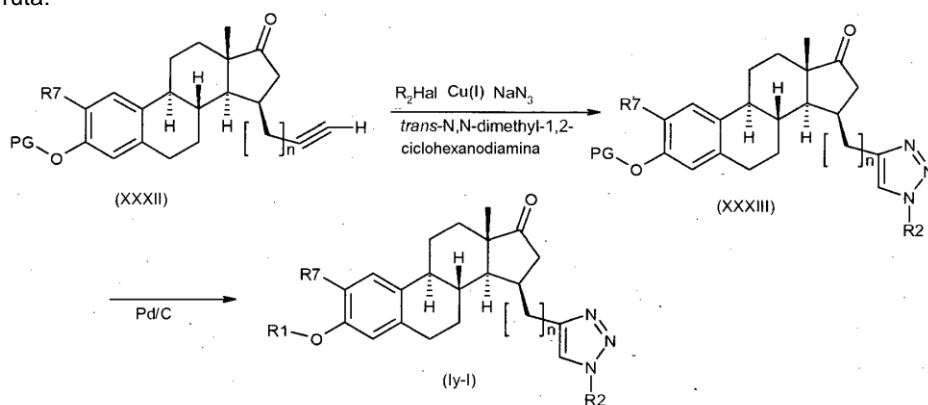
RMN H¹ (CDCl₃/δ/ppm): 7,31-7,17, m, 5H; 7,05, d, 1 H; 6,64, dd, 1 H; 6,60, d, 1 H; 4,87, s, 2H; 2,81-2,74, m, 2H; 2,28-2,08, m, 6H; 1,96-1,88, m, 1 H; 1,80-1,72, m, 1H; 1,64-1,24, m, 10H; 0,90, s, 3H; 0,00, s, 9H.

3-O-Bencil-15-(pent-4-inil)estrona (XXXIIa)

A una disolución de compuesto (XXXIa) (15 mmoles) en THF (46 mL) se le añade una disolución 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (23 mmoles). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, seguido de TLC. Al cabo de 1h la reacción se completa y se sofoca con agua. La mezcla se extrae con MTBE (3x) y las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera y se secan con Na₂SO₄. La evaporación del disolvente proporciona el compuesto (XXXIIa) (99%) en forma de un jarabe de color amarillo.

RMN H¹ (CDCl₃/δ/ppm): 7,45-7,32, m, 5H; 7,20, d, 1H; 6,79, dd, 1H; 6,75, d, 1H; 5,04, s, 2H; 2,93-2,90, m, 2H; 2,44-2,21, m, 6H; 2,12-2,03, m, 1H; 1,97, t, 1H; 1,95-1,90, m, 1H; 1,74-1,45, m, 6H; 1,04, s, 3H.

Ciertos compuestos de fórmula (Iy) se pueden preparar a partir de los intermedios alquino a través de la siguiente ruta:



esquema 7: ruta de preparación de los compuestos de triazol (Iy-I)

El compuesto alquino (XXXII) se transfiere al compuesto de triazol (XXXIII) correspondiente a través de una azida generada in situ utilizando trans-N,N-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina como ligando para Cu(I). Después de la desprotección, se proporciona el triazol (Iy-I) correspondiente.

Síntesis detallada de un ejemplo seleccionado de (Iy-I) con R¹, R⁷ = H y n = 3 de acuerdo con el esquema 7

3-O-Bencil-15-(3-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)estrona (XXXIIIa)

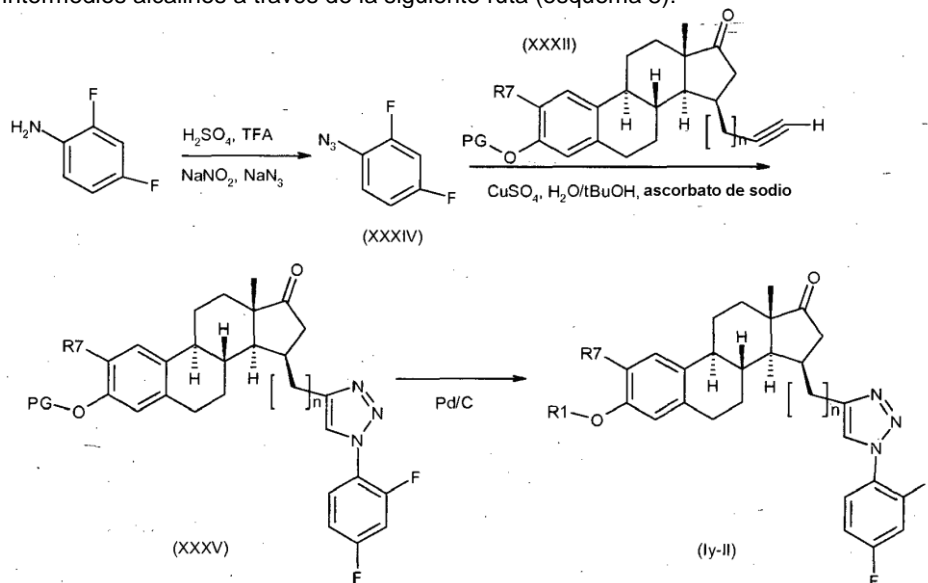
Una mezcla de compuesto (XXXII) (1,2 mmoles), 1-yodobutano (1,2 mmoles), azida de sodio (2,3 mmoles), ascorbato de sodio (0,1 mmoles), trans-N,N-dimetil-1,2-ciclohexanodiamina (0,2 mmoles) y yoduro de cobre(I) (0,1 mmoles) en H₂O/DMSO 5:1 (3,5 mL) se calienta en un microondas durante 1,5 h a 100°C. Se añade agua y la mezcla se extrae con EtOAc(3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y se secan con Na₂SO₄. La evaporación del disolvente y la purificación por medio de cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de heptano/EtOAc 30%→50%) proporciona (XXXIIIa) (56%) en forma de un jarabe lechoso.

RMN ¹H (CDCl₃/δ/ppm): 7,45-7,31, m, 5H; 7,25, s, 1H; 7,19, d, 1 H; 6,78, dd, 1H; 6,74, d, 1H; 5,04, s, 2H; 4,32, t, 2H; 2,91-2,87, m, 2H; 2,75-2,73, m, 2H; 2,43-2,32, m, 5H; 2,04-1,95, m, 1H; 1,92-1,63, m, 8H; 1,49-1,26, m, 6H; 1,00, s, 3H; 0,95, t, 3H.

15-[3-(1-butil-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil]-3-hidroxiestra-1(10),2,4-trien-17-ona (300)

Una mezcla de (XXXIIIa) (0,65 mmoles) y Pd/C (40 mg) en MeOH (6 mL) y EtOAc (3 mL) se carga con H₂ atmosférico. La reacción está seguida de TLC y después de 1d de baja conversión se añade catalizador extra. Una vez completada la reacción el catalizador se separa mediante filtración sobre Celite[®], que se lava con MeOH. La evaporación del disolvente proporciona un jarabe de color gris, que se purifica por medio de cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de heptano/EtOAc 50%→70%). La evaporación del disolvente produce el compuesto (300) (72%) en forma de una espuma de color blanquecino. RMN ¹H (CDCl₃/δ/ppm): 7,27, s, 1H; 7,11, d, 1H; 6,63, dd, 1H; 6,61, d, 1H; 5,65, broad s, 1 H; 4,33, t, 2H; 2,86-2,82, m, 2H; 2,76-2,74, m, 2H; 2,42-2,30, m, 5H; 1,90-1,61, m, 9H; 1,46-1,31, m, 6H; 0,98, s, 3H; 0,95, t, 3H

Alternativamente, si R² es p. ej. 2,4-difluoro, ciertos compuestos de fórmula (Iy) se pueden preparar a partir de los intermedios alcalinos a través de la siguiente ruta (esquema 8):



esquema : ruta de preparación alternativa con R² = difluorofenilo

La diazotación de 2,4-difluoroanilina y la posterior sustitución con azida de sodio conduce a la azida (XXXIV) (véase Suginome et al., 1989⁵⁵). El acoplamiento catalizado con Cu(I) con el compuesto alcalino (XXXII) da como resultado el triazol protegido (XXXV). Después de la desprotección, se proporciona el triazol (Iy-II) correspondiente.

Síntesis detallada de un ejemplo seleccionado de (Iy-II) con R¹, R⁷ = H y n = 3 de acuerdo con el esquema 8.**2,4-Difluorofenilazida (XXXIVa)**

La 2,4-difluoroanilina (99 mmoles) se disuelve en una mezcla de ácido trifluoroacético (86 mL) y ácido sulfúrico (17 mL). La mezcla se enfría en un baño de hielo y se añade lentamente una disolución de nitrito de sodio (129 mmoles) en agua (86 mL), mientras se mantiene T<10°C. La mezcla se agita durante otros 30 min a 0°C antes de añadir gota a gota una disolución de azida de sodio (11,3 g, 174 mmoles) en agua (63 mL) [Precaución: evasión vigorosa de gas]. La temperatura se mantiene por debajo de 12°C durante la adición. La mezcla se agita a rt durante la noche y a continuación se extrae con MTBE (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavan con una disolución acuosa de

NaOH 2,5 N hasta que se eliminan todas las trazas de ácido trifluoroacético. Se lava con agua y se seca con Na₂SO₄. La evaporación del disolvente y la purificación sobre una columna corta (SiO₂, pentano) proporciona (XXXIV) (85%) en forma de un líquido de color amarillo.

5 RMN H¹ (CDCl₃/δ/ppm): 7,06-6,98, m, 1H; 6,91-6,83, m, 2H

RMN F¹⁹ (CDCl₃/δ/ppm): -114,3, m, 1F; -122,1, m, 1 F

10 **3-O-Bencil-15-(3-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)estrona (XXXVa)**

10 A (XXXII) (5,0 mmoles) y (XXXIV) (5,5 mmoles) en terc-butanol (4 x 10 mL) se les añaden una disolución de ascorbato de sodio (1,0 mmoles) en agua (4 x 0,5 mL) y una disolución de sulfato de cobre(II) pentahidrato (1 mmol) en agua (4 x 0,5 mL). Los lotes se calientan a continuación en un microondas (Biotage, 30 min a 100°C) y se vierten en agua. La mezcla se extrae con CH₂Cl₂ (3x) y se lava con agua (2x) y salmuera. El secado con Na₂SO₄ y la evaporación del disolvente proporcionan un jarabe de color amarillo. La purificación por medio de cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de heptano/EtOAc 20%→35%) produce el compuesto (XXXVa) (82%) en forma de un sólido de color blanquecino.

20 RMN H¹ (CDCl₃/δ/ppm): 7,94-7,92, m, 1H; 7,77, d, 1H; 7,45-7,32, m, 5H; 7,19, d, 1H; 7,10-7,03, m, 2H; 6,79, dd, 1H; 6,73, d, 1H; 5,04, s, 2H; 2,89-2,83, m, 4H; 2,45-2,34, m, 5H; 2,04-1,96, m, 1H; 1,94-1,84, m, 2H; 1,75-1,71, m, 4H; 1,50-1,44, m, 4H; 1,02, s, 3H

RMN F¹⁹ (CDCl₃/δ/ppm): -108,3, m, 1 F; -119,7, m, 1 F

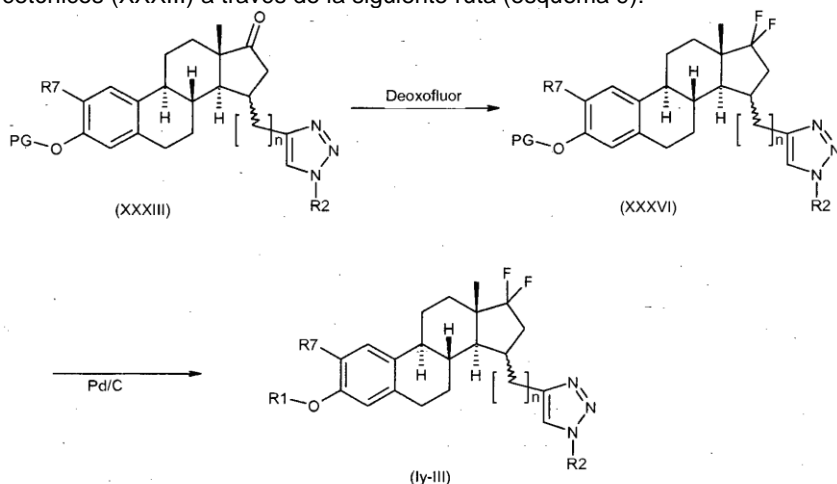
25 **15β-{3-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-3-hidroxiestrona-1(10),2,4-trien-17-ona (301)**

30 A una mezcla de (XXXVa) (0,70 mmoles) en EtOH (15 mL) se le añade una suspensión de Pd/C al 10% (400 mg) en EtOH (10 mL). La mezcla se carga con gas H₂ (1 atm) y se agita durante 18h a rt. Después, de acuerdo con el análisis TLC la reacción finaliza, la mezcla se filtra sobre un lecho de Celite® y se lava con MeOH. La evaporación del disolvente y la purificación mediante cromatografía en columna proporciona 301 (79%) en forma de una espuma de color blanco.

35 RMN H¹ (CDCl₃/δ/ppm): 7,97-7,89, m, 1 H; 7,78, d, 1 H; 7,14-7,02, m, 3H; 6,65, dd, 1 H; 6,59, d, 1 H; 5,19, s, 1 H; 2,87-2,81, m, 4H; 2,45-2,27, m, 5H; 2,00-1,88, m, 3H; 1,77-1,69, m, 4H; 1,52-1,44, m, 4H; 1,01, s, 3H.

RMN F¹⁹ (CDCl₃/δ/ppm): -108,2, m, 1F; -119,7, m, 1 F

Alternativamente, si X,Y = F, ciertos compuestos de fórmula (Iy) se pueden preparar a partir de los triazoles cetónicos (XXXIII) a través de la siguiente ruta (esquema 9):



40 esquema 9: ruta de preparación de ciertos di-fluoro-triazoles (Iy-III)

45 Los triazoles cetónicos (XXXIII) son fluorados con Deoxofluor. La desprotección del oxígeno escindiendo el grupo protector proporciona los triazoles (Iy-III).

Síntesis detallada de un ejemplo seleccionado de (Iy-III) con R¹, R⁷ = H y n = 3 de acuerdo con el esquema 9.

3-O-bencil-15-(3-(1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)propil)-17,17-difluoroestrone (XXXVIa)

A una disolución de (XXXIII) (12,4 mmoles) en CH₂Cl₂ (25 mL) a 0°C se le añade una disolución de Deoxofluor al 50% en tolueno (113 mmoles). Después de la adición de una pocas gotas de EtOH, la mezcla se temple a rt y se agita durante 18h. Se añade CH₂Cl₂ adicional para mantener una disolución transparente y una pocas gotas adicionales de EtOH. La mezcla se calienta a temperatura de reflujo y se agita durante 2,5 días. Después de que la TLC muestra una conversión suficiente, la mezcla de reacción se vierte cuidadosamente en una disolución saturada fría de NaHCO₃ (400 mL). La mezcla se extrae con CH₂Cl₂ (3x130 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera. Después de secar con Na₂SO₄ y evaporar el disolvente, se obtiene un sólido de color pardo (8,0 g), que se purifica por medio de cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de heptano/CH₂Cl₂/EtOAc 5:4:1→4:5:1). El sólido resultante (5,6 g) se purifica adicionalmente por medio de cromatografía en columna de fase inversa (columna RediSep 120 g, gradiente de H₂O/MeCN 25%→100%, velocidad de flujo 55 ml/min), que produce (XXXVIa) (12%) en forma de un sólido cristalino de color blanco.

RMN H¹ (CDCl₃/δ/ppm): 7,97-7,89, m, 1 H; 7,76, d, 1H; 7,45-7,32, m, 5H; 7,19, d, 1H; 7,09-7,02, m, 2H; 6,78, dd, 1 H; 6,72, d, 1H; 5,04, s, 2H; 2,84-2,78, m, 4H; 2,44-2,19, m, 5H; 2,17-1,83, m, 2H; 1,79-1,58, m, 6H; 1,54-1,35, m, 3H; 1,02, s, 3H.

RMN F¹⁹ (CDCl₃/δ/ppm): -105,2, m, 1F; -108,3, m, 1F; -116,2, m, 1F; -119,7, m, 1 F

15-{3-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil}-17,17-difluoroestra-1(10),2,4-trien-3-ol (302).

A una mezcla de (XXXVIa) (1,44 mmoles) en EtOH (10 mL) se le añade una suspensión de Pd/C al 10% (450 mg) en EtOH (20 mL). El matraz se carga con gas H₂ (1 atm) y se agita durante 18h a rt. Después de que el análisis TLC muestra una conversión completa de la sustancia de partida, la mezcla se filtra sobre Celite[®], que a continuación se lava con MeOH. después de la evaporación del disolvente se obtiene un jarabe incoloro (778 mg). La purificación por medio de cromatografía en columna (SiO₂, gradiente de heptano/EtOAc 20%→30%) produce (302) (87%) en forma de una espuma de color blanco.

RMN H¹ (CDCl₃/δ/ppm): 7,96-7,88, m, 1H; 7,78, d, 1 H; 7,13-7,02, m, 3H; 6,65, dd, 1 H; 6,59, d, 1 H; 5,68, broad s, 1 H; 2,84-2,75, m, 4H; 2,50-2,37, m, 1H; 2,34-2,16, m, 3H; 2,06-1,87, m, 2H; 1,84-1,49, m, 7H; 1,46-1,26, m, 3H; 0,99, s, 3H

RMN F¹⁹ (CDCl₃/δ/ppm): -105,2, m, 1F; -108,1, m, 1 F; -116,2, m, 1 F; -119,6; m, 1 F

Materiales y Métodos de Ensayo Biológico**Estrategia de escrutinio**

El escrutinio se lleva a cabo en cinco etapas principales:

- Análisis de 17βHSD1 y 17βHSD2 recombinantes mediante HPLC
- Análisis de 17βHSD1 en células MCF-7
- Análisis de unión y funcional de receptoras de estrógeno
- Análisis in vivo, p. ej. análisis UWT, modelo de tumor, y
- Modelos orientados de enfermedades,

centrándose primero de ese modo en el efecto sobre la actividad enzimática de la 17β-HSD1 humana recombinante y sobre la selectividad hacia la 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (17β-HSD2) humana recombinante, la enzima que cataliza la reacción inversa a 17β-HSD1 por medio de la conversión de E2 a E1 (métodos descritos en el documento WO 2005032527³²). Estos ensayos basados en proteína están seguidos de los correspondientes análisis basados en células (documento WO 2005032527³²). Otro factor importante es la selectividad hacia el receptor de estrógeno que se estudia en un análisis de unión disponible en el mercado (PanVera LCC, Madison, WI) así como en un análisis del gen del receptor ERE-LUC funcional descrito por Burow et al. (2001)⁵⁶. Después de determinar la estabilidad metabólica y fisicoquímica de un compuesto, se inicia la primera serie de experimentos in vivo. La carencia de actividad estrogénica in vivo se demuestra utilizando el ensayo de crecimiento uterino clásico en ratas inmaduras (Lauson et al. (1939)⁵⁷). La eficacia de la inhibición de 17β-HSD1 se demuestra mediante la reducción del crecimiento de xenoinjertos de tumores dependiente de 17βHSD1 en ratones inmunodeficientes como describen Husen et al. (2006)⁵⁸. Finalmente los modelos orientados a enfermedades descritos por Grümmer et al. (2001)⁵⁹ y Einspanier et al. (2005)⁶⁰ determinan la validación del concepto de estos compuestos.

Algunos de los análisis anteriormente mencionados, así como análisis alternativos se describen con más detalle a continuación:

Inhibición de la enzima 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 17β-HSD1, Purificación: Se generó baculovirus recombinante por medio del "Sistema de Expresión Bac to Bac" (Invitrogen). El bécimido recombinante se transfectó

a células de insecto Sf9 utilizando "Reactivo Cellfectin" (Invitrogen). Sesenta horas más tarde se recogieron las células; La fracción microsomal como describen Puranen et al. (1994). Las alícuotas se almacenaron congeladas hasta la determinación de la actividad enzimática.

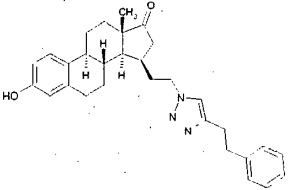
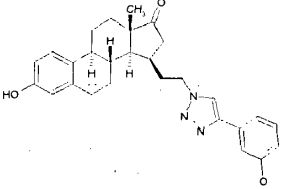
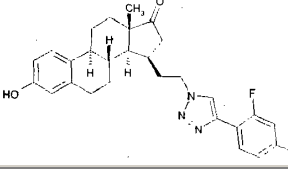
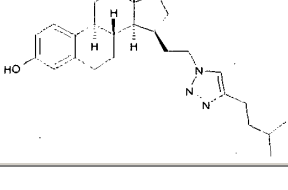
5 Análisis - Inhibición de 17β-HSD1 humana recombinante: Se incubó proteína recombinante (0,1 µg/ml) en KH₂PO₄ 20 mM pH 7,4 con 3H-estrona 30 nM y NADPH 1 mM durante 30 min a RT, en presencia de inhibidores potenciales a concentraciones de 1 µM o 0,1 µM. Se prepararon soluciones de partida de inhibidor en DMSO. La concentración final de DMSO se ajustó a 1% en todas las muestras. La reacción enzimática se detuvo mediante la adición de ácido tricloroacético al 10% (concentración final). Las muestras se centrifugaron en una placa de microtitulación a 4000 rpm durante 10 min. Los sobrenadantes se aplicaron a HPLC en fase inversa en una columna C₁₈ Waters Symmetry, equipada con una columna Waters Sentry Guard. Las rondas de HPLC isocrática se realizaron a RT a una velocidad de flujo de 1 ml/min de acetonitrilo:agua 48:52 como disolvente de recorrido. La radiactividad se controló en el producto eluido por medio de un Packard Flow Scintillación Analyzer. Se determinaron la radiactividad total para la estrona y el estradiol en cada muestra y se calculó el porcentaje de conversión de estrona en estradiol de acuerdo con la siguiente fórmula:

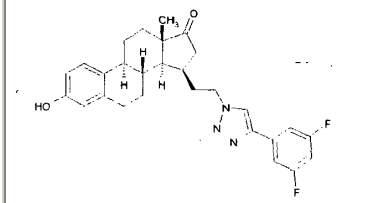
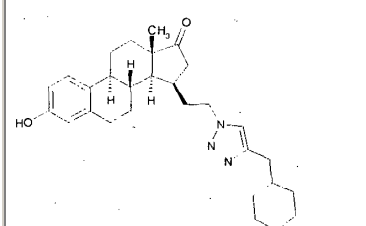
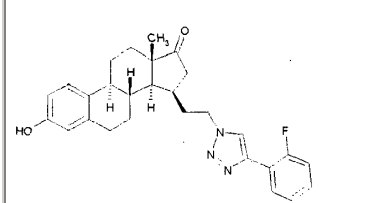
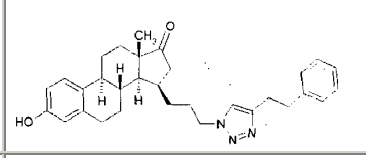
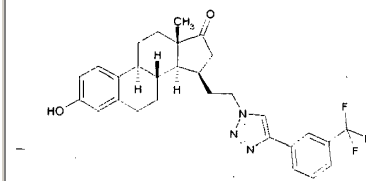
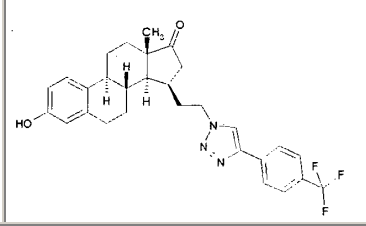
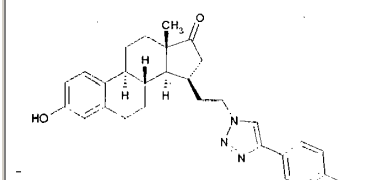
$$\% \text{ de conversión} = 100 \times \frac{\{[(\text{cpm estradiol en la muestra con inhibidor}) / (\text{cpm estrona en la muestra con inhibidor}) + (\text{cpm estradiol en la muestra con inhibidor})]\}}{[(\text{cpm estradiol en la muestra sin inhibidor}) / (\text{cpm estrona en la muestra sin inhibidor}) + (\text{cpm estradiol en la muestra sin inhibidor})]}$$

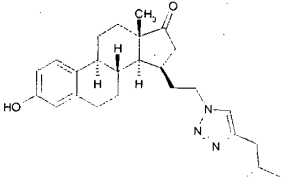
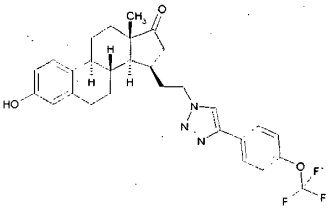
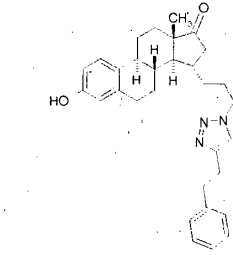
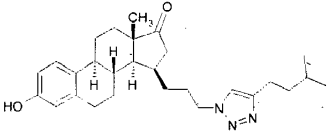
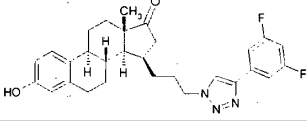
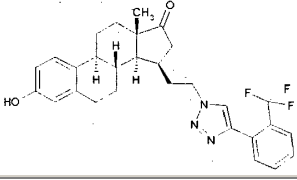
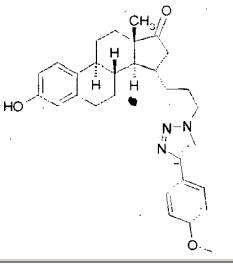
El porcentaje de inhibición se calculó como sigue: % de inhibición = 100 - % de conversión

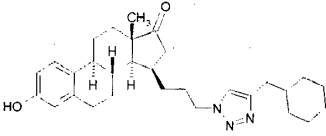
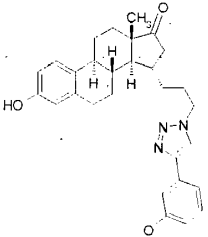
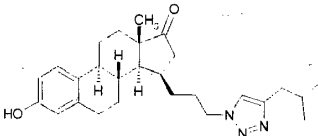
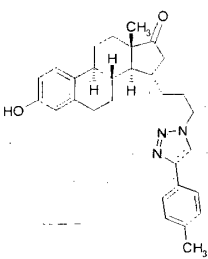
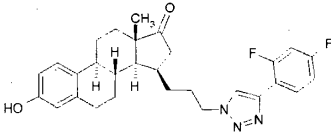
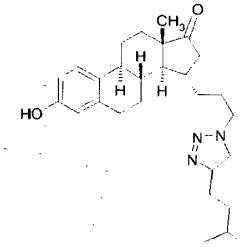
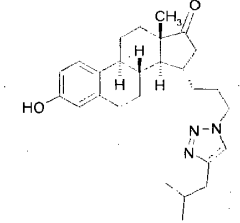
25 Los valores de "% de inhibición" se determinaron para los compuestos ilustrados, y los resultados se resumen en la tabla 4 (para 17β-HSD1).

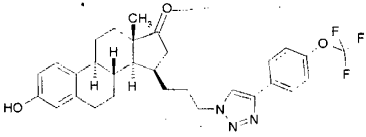
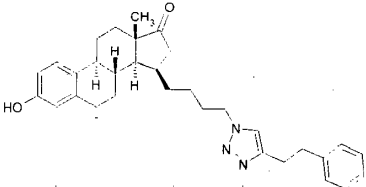
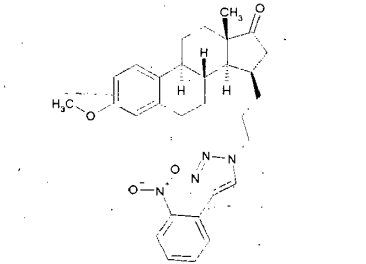
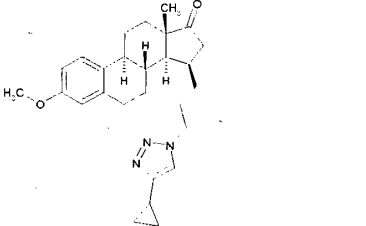
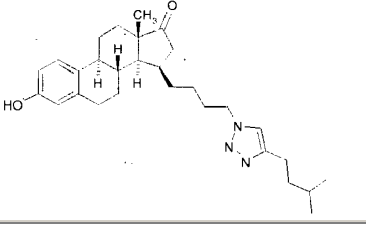
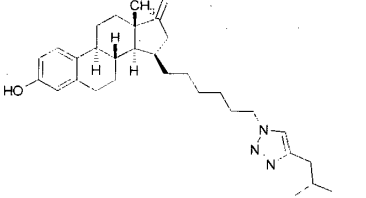
Tabla 4: Valores de inhibición de HSD 1 en % de compuestos de fórmula I seleccionados

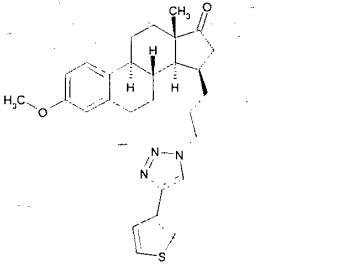
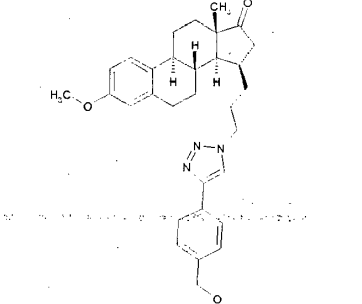
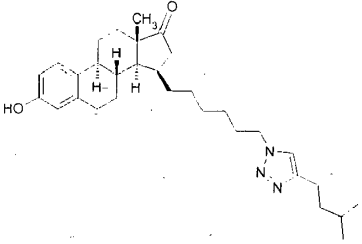
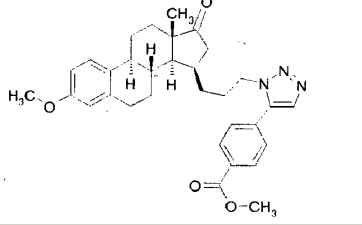
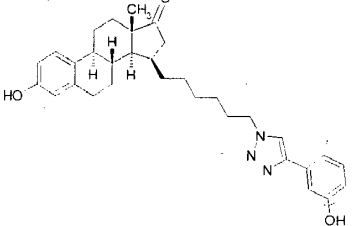
Compuesto	Estructura química	Inhibición de 17β-HSD1 rec.	
		100 nM	1 µM
1		92	98
2		88	97
3		86	96
4		92	96

Compuesto	Estructura química	Inhibición de 17 β -HSD1 rec.	
		100 nM	1 μ M
5		87	95
6		92	94
7		81	94
8		81	93
9		84	93
10		83	93
11		75	93

Compuesto	Estructura química	Inhibición de 17 β -HSD1 rec.	
		100 nM	1 μ M
12		86	92
13		83	92
16		38	89
17		61	88
18		64	88
19		71	87
20		51	87

Compuesto	Estructura química	Inhibición de 17 β -HSD1 rec.	
		100 nM	1 μ M
21		50	86
22		48	86
24		52	85
25		49	85
28		40	83
30		25	82
31		32	82

Compuesto	Estructura química	Inhibición de 17β-HSD1 rec.	
		100 nM	1 μM
32		67	81
33		20	80
37		25	80
41		23	77
48		21	73
58		20	70

Compuesto	Estructura química	Inhibición de 17 β -HSD1 rec.	
		100 nM	1 μ M
59		18	69
60		19	69
69		30	64
89		11	52
100		7	48
111		4	43

Compuesto	Estructura química	Inhibición de 17 β -HSD1 rec.	
		100 nM	1 μ M
112		12	43
122		5	38
300		85	88
301		82	88
302		88	96

Inhibición de la enzima 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3

5 Los compuestos se escrutaron con respecto a la actividad de la enzima 17 β -HSD3 in vitro sobre líneas celulares MCF-7 establecidas, que expresaban cada una establemente la enzima 17 β -HSD3. La interconversión de sustrato por 17 β -HSD3 y la actividad inhibitora de 17 β -HSD3 de los compuestos químicos en estas líneas celulares se detectaron mediante el sistema HPLC.

10 Se incubaron cantidades variables de los compuestos de ensayo en el medio de crecimiento de las células que expresaban 17 β -HSD3 junto con androstenodiona marcada con tritio (2 nM). Las muestras de medio se retiraron después del tiempo de incubación exacto y la reacción se detuvo por medio de ácido tricloroacético (TCA). Las

muestras se analizaron mediante análisis de centelleo en flujo acoplado a HPLC.

Conversión: Se calculó la actividad inhibidora de 17β-HSD3 de un compuesto de ensayo individual comparando la conversión de una muestra de control sin compuesto de ensayo (referida como "Control Negativo") con la conversión (reducida) de la muestra de ensayo que contiene el compuesto concreto que se va a someter a ensayo (referida como "Muestra de Ensayo").

$$\% \text{ de inhibición} = 100 \times \frac{\text{Conversión en el Control Negativo} - \text{Conversión en la Muestra de Ensayo}}{\text{Conversión en el Control Negativo}}$$

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3 más abajo. Se utilizaron dos concentraciones de cada compuesto. El número del compuesto hace referencia a los números indicados en la Sección Experimental.

Los valores de "% de inhibición" se determinaron para los compuestos ilustrados, y los resultados se resumen en la Tabla 5 (HSD 3).

Tabla 5: Valores de inhibición de 17β-HSD3 en % de los compuestos de fórmula I seleccionados

Compuesto Núm.	Inhibición de 17β-HSD3	
	1 μM	10 μM
4	5	40
6	16	50
7	12	36
8	6	61
12	-	37
17	3	50
19	11	52
22	82	-
24	24	64
300	29	61
301	24	57
302	13	70

Análisis de unión a receptores de estrógeno

La afinidad de unión de los compuestos de la invención a los receptores de estrógeno α y a los receptores de estrógeno β se puede determinar de acuerdo con los análisis de unión a RE in vitro descritos por Koffmann et al. [1991]⁶¹. Alternativamente, se puede llevar a cabo un análisis de unión a receptores de estrógeno de acuerdo con la solicitud de patente internacional PCT/US/17799 (publicada como documento WO 00/07996⁶²).

Análisis de transactivación de Receptores de Estrógeno

Los compuestos de la invención que muestran afinidad de unión hacia el receptor de estrógeno se puede someter a ensayo adicionalmente con respecto a si potencial estrogénico o anti-estrogénico individual (la unión agonística o la unión antagonística a REα o REβ). La determinación de la actividad agonística a receptores de estrógeno se puede llevar a cabo de acuerdo con un sistema de análisis in vitro utilizando el sistema informador MMTV-ERE-LUC que se describe por ejemplo en la solicitud de patente de los Estados Unidos Núm. 10/289079 (publicada como US 2003/0170292⁶³).

Para analizar la actividad agonística del receptor de estrógeno, se hacen crecer células Hela en placas de microtitulación de 24 pocillos y a continuación se co-transfectan transitoriamente con dos plásmidos utilizando lipofectamina. El primer plásmido comprende ADN que codifica receptor de estrógeno humano (ya sea RE-α o RE-β), y el segundo plásmido comprende un sistema informador conducido por estrógeno que comprende: un gen informador de luciferasa (LUC) cuya transcripción está bajo el control de elementos reguladores aguas arriba que

comprenden 4 copias del elemento de respuesta a estrógeno vitelogenina (ERE) clonado en el promotor del virus de tumor mamario de ratón (MMTV) (siendo el nombre completo del sistema informador "MMTV-ERE-LUC"). Las células se exponen a los compuestos de la invención en medio RPMI 1640, con un suplemento de suero de ternera fetal tratado con carbón al 10%, L-glutamina 2 mM, aminoácidos no esenciales 0,1 mM y piruvato de sodio 1 mM durante 42-48 horas a 37°C en una incubadora con 5% de dióxido de carbono. Simultáneamente, las células expuestas a estradiol (1 nM) sirven como controles positivos. Los pocillos de réplica expuestos al disolvente en los cuales se disuelven los compuestos de la invención (es decir etanol o metanol) se utilizan como controles negativos. Después de un período de incubación de 42-48 hr, las células se enjuagan con solución salina tamponada con fosfato (PBS), se añade tampón de lisis (Promega Corp), y los productos lisados celulares se recogen para la medición de la actividad luciferasa con un luminómetro. La actividad estrogénica de los compuestos de la invención se expresa como las veces que se incrementa la actividad luciferasa en comparación con la observada en las células de control negativo.

Alternativamente, la determinación de la actividad de transactivación del receptor de estrógeno (análisis de estrogenicidad o análisis agonístico) y de la potencia inhibidora de la actividad de transactivación (análisis de anti-estrogenicidad o análisis antagonístico) se puede llevar a cabo de acuerdo con la solicitud de patente internacional WO 00/07996⁶².

Conclusión

Los compuestos de la invención muestran un buen potencial inhibidor de la enzima 17 β -HSD1, 17 β -HSD2 y/o 17 β -HSD3. Como se ha explicado con más detalle anteriormente, se considera que los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento de diversas enfermedades y trastornos dependientes de estrógeno y andrógeno, respectivamente. En particular, puesto que diversas patologías malignas y benignas tales como p. ej. el cáncer de mama, la endometriosis y el leiomioma uterino son todos dependientes de 17 β -estradiol, una reducción de la concentración de 17 β -estradiol endógeno en el tejido respectivo dará como resultado una proliferación deteriorada o reducida de las células dependientes de 17 β -estradiol en dichos tejidos como se puede demostrar por medio de los análisis in vivo descritos anteriormente. Por lo tanto, los inhibidores selectivos de la enzima 17 β -HSD1 descritos en la presente memoria están bien adaptados para deteriorar también la producción endógena de estrógenos, en particular de 17 β -estradiol, en miomas, y tejido endometriótico, adenomiótico y endometrial. La aplicación de un compuesto que actúa como inhibidor selectivo de la enzima 17 β -HSD1, que cataliza preferentemente la reacción reductiva, dará como resultado una disminución de la concentración de estradiol intracelular, puesto que la conversión reductiva de la estrona en el estradiol activo se reduce o se suprime, y por lo tanto deteriorará o incluso reducirá la proliferación de las células dependientes de 17 β -estradiol en el tejido maligno o benigno.

¹ Labrie et al. (2000) "Role of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenases in sex steroid formation in peripheral intracrine tissues" Trends Endocrinol Metab., 11:421-7

² Labrie F et al. (1997) "The key role of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenases in sex steroid biology." Steroids, 62:148-58

³ Tamaya et al. (1985) "Comparison of cellular levels of steroid receptors in uterine leiomyoma and myometrium." Acta Obstet Gynecol Scand., 64:307-9

⁴ WO 2004/080271

⁵ WO 2003/017973

⁶ Poirier D. (2003) "Inhibitors of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenases" Curr Med Chem. 10:453-77

⁷ Tremblay & Poirier (1998) "Overview of a Rational Approach to Design Type I 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Inhibitors Without Estrogenic Activity: Chemical Synthesis and Biological Evaluation", J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 66:179-191

⁸ Poirier et al. (1998) "A 6 β -(Thiaheptanamide) Derivative of Estradiol as inhibitor of 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1", J. Steroid Biochem. Molec. Biol., 64:83-90

⁹ Poirier et al. (1991) "Synthesis of 17 β -estradiol derivatives with N-Butyl, N-methyl alkylamide side chain at position 15." Tetrahedron, 47(37):7751-7766

¹⁰ EP 0 367 576

¹¹ Poirier et al. (1996) "D-Ring alkylamine derivatives of estradiol: effect on ER-binding affinity and antiestrogenic activity" Bioorg Med Chem Lett 6(21):2537-2542

¹² Pelletier & Poirier (1996) "Synthesis and evaluation of estradiol derivatives with 16 α -(bromoalkylamide), 16 α -(bromoalkyl) or 16 α -(bromoalkynyl) side chain as inhibitors of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 without estrogenic activity" Bioorg Med Chem, 4(10):1617-1628

¹³ Sam et al. (1998) "C₁₆ and C₁₇ Derivatives of Estradiol as Inhibitors of 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1: Chemical Synthesis and Structure-Activity Relationships", Drug Design and Discovery, 15:157-180

¹⁴ WO 2004/085457

¹⁵ Lawrence et al (2005) "Novel and potent 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitors." J Med Chem. 48(8):2759-62

¹⁶ WO 2005/047303

- 17 WO 2006/003012 (also published as US 2006/052461)
18 WO 2006/003013 (also published as US 2006/009434)
19 Labaree et al. (2003) "Synthesis and Evaluation of B-, C- and D-ring substituted estradiol carboxylic acid
5 esters as locally active estrogens" J. Med. Chem. 46:1886-1904
20 WO 2004/085345
21 WO 2006/027347
22 Geissler WM et al. (1994) "Male pseudohermaphroditism caused by mutations of testicular 17 β -
hydroxysteroid dehydrogenase 3." Nat Genet., 7:34-9
23 Oefelein MG & Cornum R (2000) "Failure to achieve castrate levels of testosterone during luteinizing
10 hormone releasing hormone agonist therapy: the case for monitoring serum testosterone and a treatment
decision algorithm." J Urol.; 164:726-9
24 US 6,541,463
25 WO 01/42181
26 WO 99/46279
15 27 WO 2003/022835
28 WO 2003/033487
29 WO 2004/046111
30 WO 2004/060488
31 WO 2004/110459
20 32 WO 2005/032527
33 WO 2005/084295
34 Andersson S. (1995) "Molecular genetics of androgenic 17 β -Hydroxysteroid Dehydrogenases. J. Steroid
Biochem. Molec. Biol., 55:533-534]
35 Dong Y et al. (1998) "17 β -hydroxysteroid dehydrogenases in human bone cells" J. Bone Min. Res.,
25 13:1539-1546
36 WO 02/26706
37 Medicinal Chemistry: Principles and Practice, 1994, ISBN 0-85186-494-5, Ed.: F. D. King, p. 215; J.
Stella, "Pro-drugs as therapeutics"
38 Expert Opin. Ther. Patents, 14(3), 277-280, 2004; P. Etmayer et al.
30 39 "Lessons learned from marketed and investigational pro-drugs", J.Med.Chem., 47, 2393-2404, 2004
40 EP 0 977 555 A1
41 US 5,993,856
42 US 6,652,874
43 US 6,416,778
35 44 WO 2006/032885
45 PCT application WO 2006/125800
46 US 3,413,321
47 US 3,347,878
48 Liu et al (1992) "Synthesis of high affinity fluorine-substituted ligands for the androgen receptor. Potential
40 agents for imaging prostatic cancer by positron emission tomography." J Med Chem. 35(11):2113-29
49 WO 2006/063585
50 WO 2003/101972
51 WO 2006/032885
52 Andersen J, Bolvig S, Liang X (2005) "Efficient One-Pot Synthesis of 1-Aryl 1,2,3-Triazoles from Aryl
45 Halides and Terminal Alkynes in the Presence of Sodium Azide" Synlett, 2005, 19:2941
53 WO 2006/032885
54 V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, "A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process:
Copper(I)-Catalyzed Regioselective Ligation of Azides and Terminal Alkynes" Angew. Chem., 2002, 41 (14),
2596-2599
50 55 Suginome et al. (1989), J. Org. Chem, 54(25) 5945
56 M.E. Burow, S.M. Boue, B.M. Collins-Burow, L.I. Melnik, B.N. Duong,-C.H. Carter-Wientjes, S. Li, T.E.
Wiese, T.E. Cleveland and J.A. McLachlan, Phytochemical glyceollins, isolated from soy, mediate
antihormonal effects through estrogen receptors α and β , J. Clin. Endocrinol. Metab. 86 (2001) (4), pp. 1750-
1758
55 57 H.D. Lauson, C.G. Heller, J.B. Golden and E.L. Severinghaus, The immature rat uterus in the assay of
estrogenic substances, a comparison of estradiol, estrone and estriol, Endocrinology 24 (1939), pp. 35-44.
58 Husen, B., Huhtinen, K., Poutanen, M., Kangas, L., Messinger, J., Thole, H. (2006) Evaluation of inhibitors
for 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in vivo in immunodeficient mice inoculated with MCF-7 cells
stably expressing the recombinant human enzyme. Mol Cell Endocrinol. 2006 Mar 27;248(1-2):109-13. Epub
60 2006 Jan 10
59 R. Grümmer, F. Schwarzer, K. Bainczyk, H. Hess-Stumpp, P.A. Regidor, A.E. Schindler and E.
Winterhager, Peritoneal endometriosis: validation of an in vivo model, Hum. Reprod. 16 (2001) (8), pp.
1736-1743

⁶⁰ A. Einspanier, A.C.K Brüns, B. Husen and C. Simon, Induction of endometriosis in the marmoset monkey (*Callithrix jacchus*) *Mol Hum Reprod.* 2006 May;12(5):291-9. Epub 2006 Apr 11.

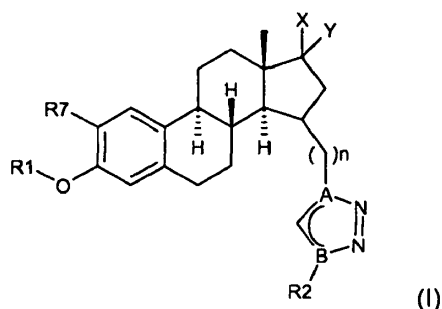
⁶¹ Koffmann B et al. (1991) "Evidence for involvement of tyrosine in estradiol binding by rat uterus estrogen receptor." *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 38(2):135

⁶² WO 00/07996

⁶³ US 2003/0170292

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I)



5

en donde

A representa N y B representa C, o A representa C y B representa N, n representa 1, 2, 3, 4, 5 o 6

X, Y representan individualmente F, o X e Y representan juntos = O

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

- 10 (a) -H,
 (b) -alquilo C₁-C₆, que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR³, -SR³ o -COOR³; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, -OR³, -SR³ y -COOR³,
 15 o que está sustituido opcionalmente con arilo, en donde el radical arilo está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y -alquilo C₁-C₆,
 y
 (c) -fenilo, que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR³, -SR³, -COOR³, o -alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos, y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; siendo el número de sustituyentes sobre el radical fenilo 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, -OR³, -SR³, -COOR³ y -(C₁-C₆)alquilo,

20 en donde cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; y arilo, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos,

R² se selecciona del grupo que consiste en:

- 25 (a) -alquilo C₁-C₈, que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵ y -COR⁴;
 (b) arilo o aril-alquilo C₁-C₈, en donde el radical arilo es monocíclico o bicíclico; y cuyo radical arilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, -COOR⁴, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, -COOR⁴ y -COR⁴; y en el que el radical alquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos;
 (c) heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁-C₈, en el que el radical heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O o S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 o 3, y siendo el número de cada uno de los átomos de O y S 0, 1 o 2, y cuyo radical heteroarilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, -COOR⁴ o -COR⁴, siendo el número de tales sustituyentes 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, -COOR⁴ y -COR⁴, y en el que el radical alquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos;
 40 (d) cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalquil-(C₃-C₈)-alquilo C₁-C₈, en el que el radical cicloalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵ y -COR⁴;
 (e) cicloheteroalquilo o cicloheteroalquil-alquilo C₁-C₈, en el que el radical cicloheteroalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴, siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵ y -COR⁴; y
 45 (f) alcanoilo C₁-C₈

en donde

50 cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; y arilo y aril-alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente en el radical arilo con 1, 2 o 3 halógenos, o

R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, un sistema anular de 5, 6, 7 u 8 miembros cíclico, que es saturado o contiene uno o más enlaces dobles entre los átomos anulares, y cuyo anillo contiene

opcionalmente 1 o 2 heteroátomos además del átomo de nitrógeno, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O o S, siendo el número de átomos de N adicionales 0, 1 o 2 y siendo el número de cada uno de los átomos de O y S 0, 1 o 2, o cuyo anillo contiene opcionalmente un radical sulfóxido además del átomo de nitrógeno, y

5 R^6 representa -alquilo C_1-C_6 , que está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en

(a) H,

(b) alquilo C_1-C_4 ,

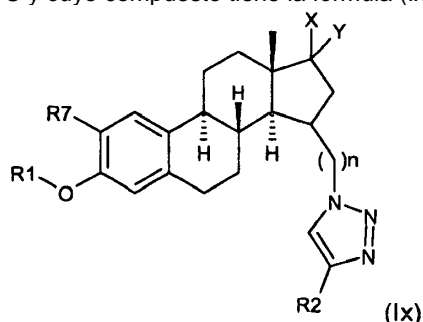
10 (c) alcoxi C_1-C_4 , y

(d) un radical alcoxi(C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4 ,

y/o todos los estereoisómeros, y/o sales fisiológicamente compatibles, y/o sus solvatos.

2. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A representa N y B representa C y cuyo compuesto tiene la fórmula (Ix)

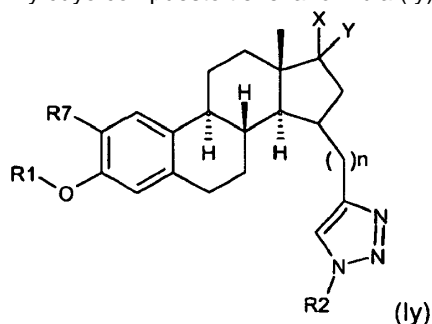
15



en donde R_1 , R_2 y R_7 se definen como en la reivindicación 1, y/o las sales fisiológicamente compatibles, y/o sus solvatos.

3. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde A representa C y B representa N y cuyo compuesto tiene la fórmula (Iy)

20



en donde R_1 , R_2 y R_7 se definen como en la reivindicación 1, y/o las sales fisiológicamente compatibles, y/o sus solvatos.

25

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde n representa 2, 3, 4, 5 o 6, preferiblemente n representa 2, 3, 4 o 6 y más preferiblemente n representa 3 o 4.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde X e Y representan individualmente F, o, en donde X e Y representan juntos = O.

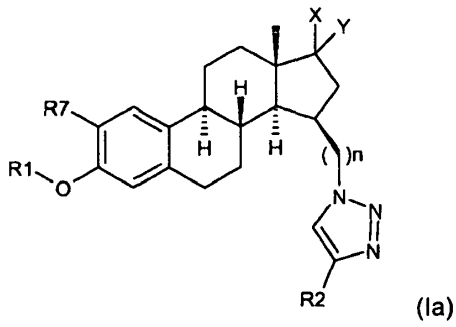
30

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde R^1 se selecciona del grupo que consiste en -H, -alquilo C_1-C_6 , -fenilo o -alquil(C_1-C_4)-fenilo, preferiblemente del grupo que consiste en -H, -metilo o -bencilo.

35

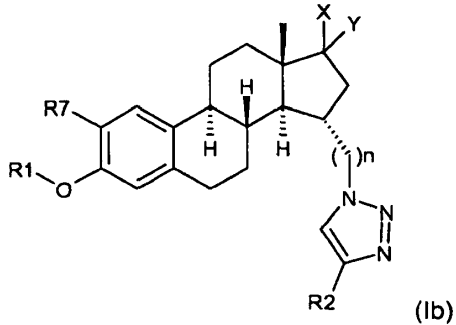
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6 en donde R^7 es -H.

8. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, que es un enantiómero ópticamente puro que tiene la fórmula (Ia)



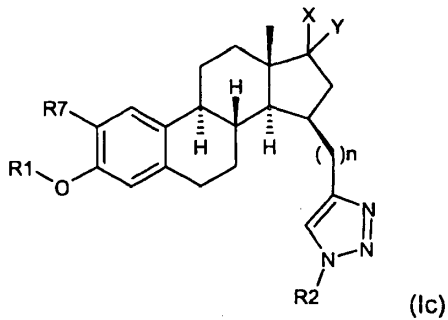
5 en donde R1, R2 y R7 se definen como en la reivindicación 1,
y/o las sales fisiológicamente compatibles, y/o sus solvatos
o

que es un enantiómero ópticamente puro que tiene la fórmula (Ib)

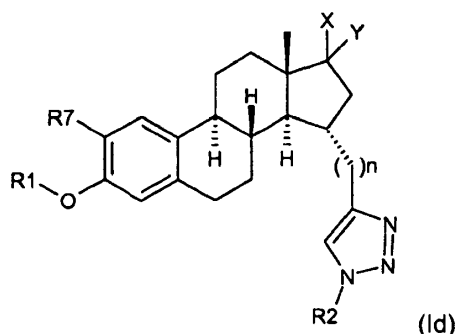


10 en donde R1, R2 y R7 se definen como en la reivindicación 1,
y/o las sales fisiológicamente compatibles, y/o sus solvatos.

9. Un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3, que es un enantiómero ópticamente puro que tiene la fórmula (Ic)



15 en donde R1, R2 y R7 se definen como en la reivindicación 1,
y/o las sales fisiológicamente compatibles, y/o sus solvatos
o,
20 que es un enantiómero ópticamente puro que tiene la fórmula (Id)



en donde R1, R2 y R7 se definen como en la reivindicación 1, y/o las sales fisiológicamente compatibles, y/o sus solvatos.

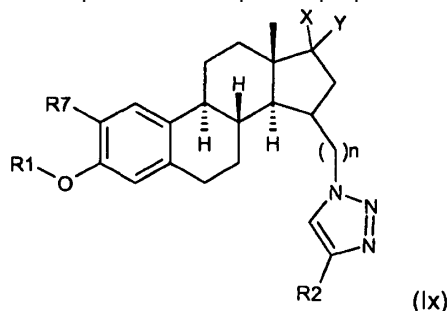
- 5 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en:
- (a) -alquilo C₁-C₇, que está sustituido opcionalmente con halógeno, -OR⁴, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, -OR⁴, -NR⁴R⁵, -O-SO₂-R⁴ y -COR⁴;
- 10 (b) arilo o aril-alquilo C₁-C₄, en donde el radical arilo es monocíclico o bicíclico; y cuyo radical arilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -NR⁴R⁵, -COOR⁴, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -NR⁴R⁵, -COOR⁴ y -COR⁴; y en el que el radical alquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos;
- 15 (c) heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁-C₄, en el que el radical heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O o S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 o 3, y siendo el número de cada uno de los átomos de O y S 0, 1 o 2, y cuyo radical heteroarilo está sustituido opcionalmente con halógeno, nitro, -OR⁴, -R⁶, -NR⁴R⁵, -COOR⁴ o -COR⁴, siendo el número de tales sustituyentes 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, nitro, -OR⁴, -R⁶, -NR⁴R⁵, -COOR⁴ y -COR⁴, y en el que el radical alquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos;
- 20 (d) cicloalquilo C₃-C₇ o cicloalquil(C₃-C₇)-alquilo C₁-C₄, en el que el radical cicloalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, -OR⁴, -R⁶, -NR⁴R⁵, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, -OR⁴, -R⁶, -NR⁴R⁵ y -COR⁴;
- 25 (e) cicloheteroalquilo o cicloheteroalquil-alquilo C₁-C₄, en el que el radical cicloheteroalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, -OR⁴, o -R⁶; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, -OR⁴ y -R⁶; y
- (f) -alcanoilo C₁-C₄
- en donde
- 30 cada uno de R⁴ y R⁵ se selecciona independientemente del grupo que consiste en -H, -alquilo C₁-C₄, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; y arilo y aril-alquilo C₁-C₄, sustituido opcionalmente en el radical arilo con 1, 2 o 3 halógenos, o
- R⁴ y R⁵ forman junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, un sistema anular de 6 miembros cíclico, que es saturado o contiene uno o más enlaces dobles entre los átomos anulares, y cuyo anillo contiene opcionalmente un radical sulfóxido además del átomo de nitrógeno, y
- 35 R⁶ representa -alquilo C₁-C₄, que está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos, y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo;
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde R² se selecciona del grupo que consiste en:
- (a) -alquilo C₁-C₅, que está sustituido opcionalmente con bencenosulfoniloxi, bencil-metil-amino, ciclohexilo, dimetilamino, dioxotiomorfolin-4-ilo, formilo, hidroxilo, metoxi, o fenilo,
- 40 (b) fenilo o naftilo, que están sustituidos opcionalmente con carbonitrilo, dimetilamino, formilo, hidroxilo, hidroximetilo, metoxi, metoxicarbonilo, metilo, nitro, trihalometoxi, trihalometilo, o 1 o 2 halógenos,
- (c) piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, fur-2-ilo, fur-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, o imidazol-4-ilo, y que están sustituidos opcionalmente con metilo,
- 45 (d) ciclopropilo, ciclopentilo, o ciclohexilo, y que están sustituidos opcionalmente con hidroxilo, y
- (e) acetilo;
- en donde cada halógeno se selecciona independientemente del grupo que consiste en F, Cl o Br.

- 50 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, que se selecciona del grupo que consiste en
- 3-Hidroxi-15β-[2-(4-fenetil-[1,2,3]triazol-1-il)-etil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 3-Hidroxi-15β-[2-[4-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-etil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
- 3-Hidroxi-15β-[2-[4-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-etil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona

- 3-Hidroxi-15 β -{2-[4-(3-metil-butyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-etil}-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-15 β -{2-[4-(3,5-difluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-etil}-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-15 β -{2-[4-(2-fluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-etil}-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 5 3-Hidroxi-15 β -[3-(4-fenil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-15 β -{2-[4-(3-trifluorometil-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-etil}-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-15 β -{2-[4-(4-trifluorometil-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-etil}-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-15 β -{2-[4-(4-metoxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-etil}-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-15 β -{2-[4-(4-*iso*-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-etil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 10 3-Hidroxi-15 β -{2-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-etil}-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-15 α -{3-(4-fenil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-15 β -{3-[4-(3-metil-butyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-15 β -{3-[4-(3,5-difluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-15 β -{2-[4-(2-trifluorometil-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-etil}-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 15 3-Hidroxi-15 α -{3-[4-(4-metoxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-15 β -[3-(4-ciclohexilmetil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-15 α -{3-[4-(3-hidroxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-15 β -[3-(4-*iso*-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-15 α -[3-(4-*p*-tolil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 20 3-Hidroxi-15 β -{3-[4-(2,4-difluoro-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-15 α -{3-[4-(3-metil-butyl)-[1,2,3]triazol-1-il]-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-15 α -[3-(4-*iso*-butil-[1,2,3]triazol-1-il)-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 3-Hidroxi-15 β -{3-[4-(4-trifluorometoxi-fenil)-[1,2,3]triazol-1-il]-propil]-estra-1,3,5(10)-trien-17-ona
 Éster metílico de ácido 4-{1-[3-(3-Metoxi-15 β -17-oxo-estra-1,3,5(10)-trien-15-il)-propil]-1H-[1,2,3]triazol-4-il]-benzoico
 25 15 β -{3-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-3-hidroxiestra-1(10),2,4-trien-17-ona
 15 β -{3-[1-butyl-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-3-hidroxiestra-1(10),2,4-trien-17-ona, y
 15 β -{3-[1-(2,4-difluorofenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il]propil]-17,17-difluoroestra-1(10),2,4-trien-3-ol.
 y/o las sales fisiológicamente compatibles, y/o sus solvatos.
- 30 13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, para su uso como medicamento.
14. Una composición farmacéutica, que contiene una cantidad farmacológicamente activa de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-12 y agentes auxiliares y/o portadores convencionales.
- 35 15. Una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1-12 para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno dependientes de hormonas esteroideas en un ser humano o mamífero.
- 40 16. Una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la enfermedad o trastorno dependientes de hormonas esteroideas es una enfermedad o trastorno dependientes de estradiol,
 preferiblemente la enfermedad o trastorno dependientes de estradiol o son malignos y se seleccionan del grupo que
 45 consiste cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de endometrio, e hiperplasia de endometrio,
 más preferiblemente la enfermedad o trastorno malignos se **caracterizan por** un nivel detectable de expresión de
 17beta-HSD1 en una muestra de tejido canceroso
 o
 preferiblemente la enfermedad o trastorno dependientes de estradiol o son benignos y se seleccionan del grupo que
 50 consiste en endometriosis, fibroides uterinos, leiomioma uterino, adenomiosis, dismenorrea, menorragia,
 metrorragia, y disfunción urinaria
 y en donde preferiblemente el ser humano es una hembra pre- o peri-menopáusica,
 o
 preferiblemente la enfermedad dependiente de estradiol es el cáncer de mama y el mamífero es un ser humano
 hembra post-menopáusico.
- 55 17. Una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la enfermedad o trastorno dependientes de hormonas esteroideas son una enfermedad o trastorno dependientes de andrógenos, en donde la enfermedad o trastorno dependientes de hormonas esteroideas se seleccionan del grupo que consiste en cáncer de próstata, prostatitis, hiperplasia prostática benigna, disfunción urinaria, síndrome del tracto urinario inferior, prostatitis, acné, seborrea, alopecia androgenética, hirsutismo, pubertad precoz, hiperplasia adrenal y síndrome del ovario poliquístico.
- 60 18. Una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 15, en donde la enfermedad o trastorno dependientes de hormonas esteroideas son una enfermedad o trastorno dependientes de

estrógenos o andrógenos que requieren la disminución de la concentración de estrógenos o andrógenos endógenos de una manera generalizada o específica del tejido, preferiblemente la enfermedad o trastorno se seleccionan del grupo que consiste en carcinoma de células escuamosas, cáncer de colon, osteoporosis, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, miastenia grave, disfunciones cognitivas, la demencia senil, la enfermedad de Alzheimer, tiroiditis, vasculitis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diabetes tipo I y II, psoriasis, dermatitis de contacto, arrugas en la piel, eczema, heridas en tejidos, lupus eritematoso generalizado, enfermedad de injerto contra anfitrión, rechazo de órganos después de trasplante, cataratas y asma.

19. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (Ix)



en donde

n representa 1, 2, 3, 4, 5 o 6

X, Y representan individualmente F, o X e Y representan juntos = O

R¹ se selecciona del grupo que consiste en:

(a) -H,

(b) -alquilo C₁-C₆, que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR³, -SR³ o -COOR³; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, -OR³, -SR³, o -COOR³,

o que está sustituido opcionalmente con arilo, en donde el radical arilo está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo o -alquilo C₁-C₆, y

(c) -fenilo, que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR³, -SR³, -COOR³, o -alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos, y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; siendo el número de sustituyentes sobre el radical fenilo 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, -OR³, -SR³, -COOR³ y -(C₁-C₆)alquilo,

en donde cada R³ se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C₁-C₆, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; y arilo, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos,

R² se selecciona del grupo que consiste en:

(a) -alquilo C₁-C₈,

que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵ y -COR⁴;

(b) arilo o aril-alquilo C₁-C₈,

en donde el radical arilo es monocíclico o bicíclico;

y cuyo radical arilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, -COOR⁴, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, -COOR⁴ y -COR⁴;

y en el que el radical alquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos;

(c) heteroarilo o heteroaril-alquilo C₁-C₈,

en el que el radical heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O o S, 0, 1 o 2, y cuyo radical heteroarilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, nitro, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, -COOR⁴ o -COR⁴, siendo el número de tales sustituyentes 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, nitro,

-OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, -COOR⁴ y -COR⁴,

y en el que el radical alquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos;

(d) cicloalquilo C₃-C₈ o cicloalquil(C₃-C₈)-alquilo C₁-C₈,

en el que el radical cicloalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵ y -COR⁴,

(e) cicloheteroalquilo o cicloheteroalquil-alquilo C₁-C₈,

en el que el radical cicloheteroalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, -OR⁴, -R⁶, -O-SO₂-R⁴, -NR⁴R⁵, o -COR⁴; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para

cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, $-OR^4$, $-R^6$, $-O-SO_2-R^4$, $-NR^4R^5$ y $-COR^4$; y
 (f) alcanoilo C_1-C_8

en donde

cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C_1-C_6 , sustituido
 opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; y arilo y aril-
 alquilo C_1-C_6 , sustituido opcionalmente en el radical arilo con 1, 2 o 3 halógenos, o

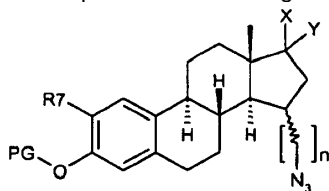
R^4 y R^5 forman junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, un sistema anular de 5, 6, 7 u 8 miembros
 cíclico, que es saturado o contiene uno o más enlaces dobles entre los átomos anulares, y cuyo anillo contiene
 opcionalmente 1 o 2 heteroátomos además del átomo de nitrógeno, en donde los heteroátomos se seleccionan
 independientemente del grupo que consiste en N, O o S, siendo el número de átomos de N adicionales 0, 1 o 2 y
 siendo el número de cada uno de los átomos de O y S 0, 1 o 2, o cuyo anillo contiene opcionalmente un radical
 sulfóxido además del átomo de nitrógeno, y

R^6 representa -alquilo C_1-C_6 , que está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente
 con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en

- (a) H,
- (b) alquilo C_1-C_4 ,
- (c) alcoxi C_1-C_4 , y
- (d) un radical alcoxi(C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4 ,

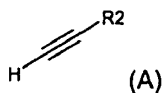
y/o todos los estereoisómeros, y/o sales fisiológicamente compatibles, y/o sus solvatos, **caracterizado porque**
 un compuesto de fórmula general (XII)



(XII)

en donde X, Y, R^7 y n tienen los mismos significados que se han definido anteriormente y PG es un grupo protector
 habitual,

se hace reaccionar por medio de un acoplamiento catalizado por cobre con un alquino terminal de fórmula A,

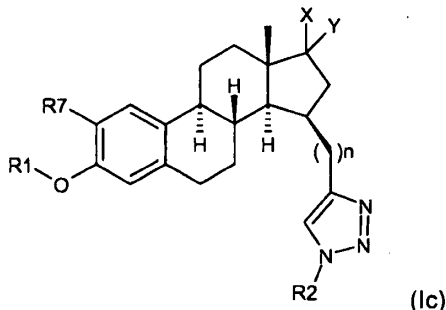


en donde R^2 tiene los significados que se han definido anteriormente,

en donde se utilizan diferentes fuentes de cobre, seleccionadas del grupo que consiste en fuentes de cobre en
 donde cobre tiene los estados de oxidación 0, I o II, y

en donde el grupo protector se reemplaza después de la reacción de acoplamiento con R^1 , que tiene el significado
 que se ha definido anteriormente.

20. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (Ic)



en donde

A representa C y B representa N

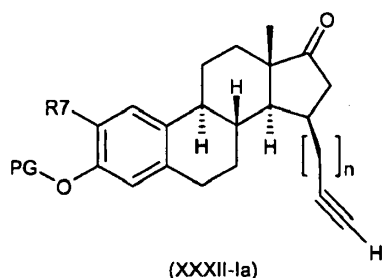
n representa 1, 2, 3, 4, 5 o 6

X, Y representan individualmente F, o X e Y representan juntos = O

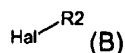
R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

- (d) -H,
- (e) -alquilo C_1-C_6 , que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, $-OR^3$, $-SR^3$ o $-COOR^3$; siendo el

- número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, o $-\text{COOR}^3$,
o que está sustituido opcionalmente con arilo, en donde el radical arilo está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo o -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, y
- 5 (f) -fenilo, que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{COOR}^3$, o -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos, y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; siendo el número de sustituyentes sobre el radical fenilo 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, $-\text{OR}^3$, $-\text{SR}^3$, $-\text{COOR}^3$ y $-(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{alquilo}$, en donde cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, sustituido
- 10 opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; y arilo, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos,
 R^2 se selecciona del grupo que consiste en:
(g) -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$,
que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, $-\text{OR}^4$, $-\text{O-SO}_2\text{-R}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, o $-\text{COR}^4$; siendo el
- 15 número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, $-\text{OR}^4$, $-\text{O-SO}_2\text{-R}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$ y $-\text{COR}^4$;
(h) arilo o aril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$,
en donde el radical arilo es monocíclico o bicíclico;
y cuyo radical arilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, nitro, $-\text{OR}^4$, $-\text{R}^6$, $-\text{O-SO}_2\text{-R}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{COOR}^4$, o $-\text{COR}^4$; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, nitro, $-\text{OR}^4$, $-\text{R}^6$, $-\text{O-SO}_2\text{-R}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{COOR}^4$ y $-\text{COR}^4$;
- 20 y en el que el radical alquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos;
(i) heteroarilo o heteroaril-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$,
en el que el radical heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O o S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 o 3, y siendo el número de cada uno de los átomos de O y S 0, 1 o 2, y cuyo radical heteroarilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, nitro, $-\text{OR}^4$, $-\text{R}^6$, $-\text{O-SO}_2\text{-R}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{COOR}^4$ o $-\text{COR}^4$, siendo el número de tales sustituyentes 1, 2,
- 30 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, nitro, $-\text{OR}^4$, $-\text{R}^6$, $-\text{O-SO}_2\text{-R}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, $-\text{COOR}^4$ y $-\text{COR}^4$,
y en el que el radical alquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos;
(j) cicloalquilo $\text{C}_3\text{-C}_8$ o cicloalquil($\text{C}_3\text{-C}_8$)-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$,
en el que el radical cicloalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, $-\text{OR}^4$, $-\text{R}^6$, $-\text{O-SO}_2\text{-R}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, o $-\text{COR}^4$; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2
- 35 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, $-\text{OR}^4$, $-\text{R}^6$, $-\text{O-SO}_2\text{-R}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$ y $-\text{COR}^4$,
(k) cicloheteroalquilo o cicloheteroalquil-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_8$,
en el que el radical cicloheteroalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, $-\text{OR}^4$, $-\text{R}^6$, $-\text{O-SO}_2\text{-R}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, o $-\text{COR}^4$; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, $-\text{OR}^4$, $-\text{R}^6$, $-\text{O-SO}_2\text{-R}^4$, $-\text{NR}^4\text{R}^5$ y $-\text{COR}^4$; y
- 40 (l) alcanilo $\text{C}_1\text{-C}_8$
en donde
cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; y arilo y aril-
- 45 alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, sustituido opcionalmente en el radical arilo con 1, 2 o 3 halógenos, o
 R^4 y R^5 forman junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, un sistema anular de 5, 6, 7 u 8 miembros cíclico, que es saturado o contiene uno o más enlaces dobles entre los átomos anulares, y cuyo anillo contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos además del átomo de nitrógeno, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O o S, siendo el número de átomos de N adicionales 0, 1 o 2 y
- 50 siendo el número de cada uno de los átomos de O y S 0, 1 o 2, o cuyo anillo contiene opcionalmente un radical sulfóxido además del átomo de nitrógeno, y
 R^6 representa -alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$, que está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo;
 R^7 se selecciona del grupo que consiste en
- 55 (e) H,
(f) alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,
(g) alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_4$, y
(h) un radical alcoxi($\text{C}_1\text{-C}_4$)-alquilo $\text{C}_1\text{-C}_4$,,
y/o todos los estereoisómeros, y/o sales fisiológicamente compatibles, y/o sus solvatos, **caracterizado porque**
un compuesto de fórmula general (XXXII-la)

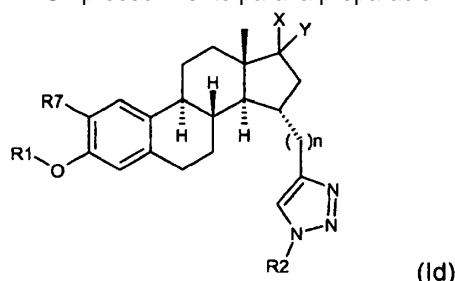


en donde R^7 y n tienen los mismos significados que se han definido anteriormente y PG es un grupo protector, se hace reaccionar por medio de un acoplamiento catalizado por Cu (I) con un haluro de fórmula B,



- 5 en donde R^2 tiene los significados que se han definido anteriormente, en donde una modificación opcional del grupo ceto C_{17} proporciona compuestos de fórmula (1c) con X, Y = F, y en donde el grupo protector se reemplaza después de la reacción de acoplamiento con R^1 , que tiene el significado que se ha definido anteriormente.

- 10 21. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (1d).



en donde

A representa C y B representa N

n representa 3 o 4

- 15 X, Y representan individualmente F, o X e Y representan juntos = O

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

(g) -H,

- (h) -alquilo C_1-C_6 , que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, $-OR^3$, $-SR^3$ o $-COOR^3$; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, $-OR^3$, $-SR^3$, o $-COOR^3$,

20 o que está sustituido opcionalmente con arilo, en donde el radical arilo está sustituido opcionalmente con 1 o 2 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo o -alquilo C_1-C_6 , y

- (i) -fenilo, que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, $-OR^3$, $-SR^3$, $-COOR^3$, o -alquilo C_1-C_6 , sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos, y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; siendo el número de sustituyentes sobre el radical fenilo 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, $-OR^3$, $-SR^3$, $-COOR^3$ y $-(C_1-C_6)$ alquilo,

25 en donde cada R^3 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C_1-C_6 , sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; y arilo, sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos,

- 30 R^2 se selecciona del grupo que consiste en:

(m) -alquilo C_1-C_8 ,

que está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, $-OR^4$, $-O-SO_2-R^4$, $-NR^4R^5$, o $-COR^4$; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, $-OR^4$, $-O-SO_2-R^4$, $-NR^4R^5$ y $-COR^4$;

- 35 (n) arilo o aril-alquilo C_1-C_8 ,

en donde el radical arilo es monocíclico o bicíclico;

y cuyo radical arilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, nitro, $-OR^4$, $-R^6$, $-O-SO_2-R^4$, $-NR^4R^5$, $-COOR^4$, o $-COR^4$; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, nitro, $-OR^4$, $-R^6$, $-O-SO_2-R^4$, $-NR^4R^5$, $-COOR^4$ y $-COR^4$;

- 40 y en el que el radical alquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos;

(o) heteroarilo o heteroaril-alquilo C_1-C_8 ,

en el que el radical heteroarilo contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en N, O o S, siendo el número de átomos de N 0, 1, 2 o 3, y siendo el número de cada uno

de los átomos de O y S 0, 1 o 2,

y cuyo radical heteroarilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, nitro, $-OR^4$, $-R^6$, $-O-SO_2-R^4$, $-NR^4R^5$, $-COOR^4$ o $-COR^4$, siendo el número de tales sustituyentes 1, 2, 3 o 4 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, nitro, $-OR^4$, $-R^6$, $-O-SO_2-R^4$, $-NR^4R^5$, $-COOR^4$ y $-COR^4$,

y en el que el radical alquilo está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos;

(p) cicloalquilo C_3-C_8 o cicloalquil(C_3-C_8)-alquilo C_1-C_8 ,

en el que el radical cicloalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, $-OR^4$, $-R^6$, $-O-SO_2-R^4$, $-NR^4R^5$, o $-COR^4$; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, $-OR^4$, $-R^6$, $-O-SO_2-R^4$, $-NR^4R^5$ y $-COR^4$,

(q) cicloheteroalquilo o cicloheteroalquil-alquilo C_1-C_8 ,

en el que el radical cicloheteroalquilo está sustituido opcionalmente con halógeno, carbonitrilo, $-OR^4$, $-R^6$, $-O-SO_2-R^4$, $-NR^4R^5$, o $-COR^4$; siendo el número de tales sustituyentes 1, 2 o 3 para el halógeno, y 1 o 2 para cualquier combinación de dichos radicales halógeno, carbonitrilo, $-OR^4$, $-R^6$, $-O-SO_2-R^4$, $-NR^4R^5$ y $-COR^4$; y

(r) alcanilo C_1-C_8

en donde

cada uno de R^4 y R^5 se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, -alquilo C_1-C_6 , sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo; y arilo y aril-alquilo C_1-C_6 , sustituido opcionalmente en el radical arilo con 1, 2 o 3 halógenos, o

R^4 y R^5 forman junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, un sistema anular de 5, 6, 7 u 8 miembros cíclico, que es saturado o contiene uno o más enlaces dobles entre los átomos anulares, y cuyo anillo contiene opcionalmente 1 o 2 heteroátomos además del átomo de nitrógeno, en donde los heteroátomos se seleccionan independientemente del grupo que consiste en N, O o S, siendo el número de átomos de N adicionales 0, 1 o 2 y siendo el número de cada uno de los átomos de O y S 0, 1 o 2, o cuyo anillo contiene opcionalmente un radical sulfóxido además del átomo de nitrógeno, y

R^6 representa -alquilo C_1-C_6 , que está sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 halógenos y/o sustituido opcionalmente con 1, 2 o 3 radicales hidroxilo;

R^7 se selecciona del grupo que consiste en

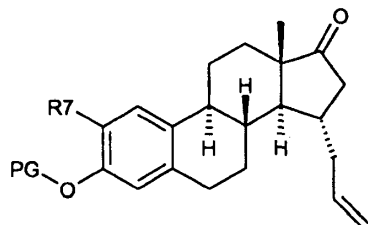
(i) H,

(j) alquilo C_1-C_4 ,

(k) alcoxi C_1-C_4 , y

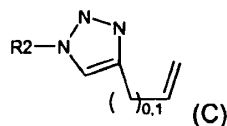
(l) un radical alcoxi(C_1-C_4)-alquilo C_1-C_4 ,

y/o todos los estereoisómeros, y/o sales fisiológicamente compatibles, y/o sus solvatos, **caracterizado porque** un compuesto de fórmula general (XXXII-Ib)



(XXXII-Ib)

en donde R^7 tiene los significados que se han definido anteriormente y PG es un grupo protector, se hace reaccionar con un compuesto de alil triazol de fórmula C,



en donde R^2 tiene los significados que se han definido anteriormente,

en donde una modificación opcional del grupo ceto C_{17} proporciona compuestos de fórmula (Id) con X, Y = F, y

en donde el grupo protector se reemplaza después de la reacción de acoplamiento con R^1 , que tiene el significado que se ha definido anteriormente.