

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 791**

51 Int. Cl.:

C07J 21/00 (2006.01)

C07J 41/00 (2006.01)

C07J 43/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 5/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.04.2010 E 10712302 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2013 EP 2417148**

54 Título: **Antagonistas de progesterona espiro-condensados en posición 17 con un grupo perhidrofurano sustituido con difluorometileno**

30 Prioridad:

06.04.2009 US 166921 P

29.03.2010 US 749246

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

23.12.2013

73 Titular/es:

**EVESTRA, INC. (100.0%)
7620 Northwest Loop 410
San Antonio, Texas 78227-5301, US**

72 Inventor/es:

**NICKISCH, KLAUS;
CESSAC, JAMES;
NARKUNAN, KESAVARAM y
DAS, BAISHAKHI**

74 Agente/Representante:

PÉREZ BARQUÍN, Eliana

ES 2 435 791 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

Antagonistas de progesterona espiro-condensados en posición 17 con un grupo perhidrofurano sustituido con difluorometileno

5

Antecedentes

1. Campo de la invención: La presente invención se refiere a suprimir el crecimiento de cáncer y otras enfermedades proliferativas mediante la administración de compuestos nuevos que exhiben antagonismo de progesterona. La presente invención se refiere también a procedimientos para la preparación y el uso en terapia de estos nuevos compuestos.

10

2. Descripción de la técnica relacionada: en el pasado, los antagonistas de progesterona se ha propuesto que son de utilidad potencial en el tratamiento de cáncer de mamas en el que la lesión primaria contiene receptores de estrógenos y progesterona. En un estudio reciente de un modelo de rata *in vivo* de cáncer de mamas positivo a receptores de progesterona, se mostró que la administración de una nueva antiprogestina (Proellex, CDB-4124) dio lugar a la regresión del tamaño tumoral así como a una disminución en el desarrollo de nuevos tumores. La Fig. 1 muestra una serie de antagonistas de progesterona seleccionados que se ha mostrado que son eficaces *in vitro* e *in vivo*. El antagonista prototipo, mifepristona (véase la Fig. 1) se caracteriza por el núcleo de esteroide de 19-Nor-4,9-dieno, la funcionalidad 17 α -propilnil-17 β -hidroxi y el grupo funcional 11 β -(4-dimetilamino)fenilo que se cree que es responsable de su actividad antagonista. Aunque mifepristona es un antagonista de progesterona potente, su uso clínico a largo plazo es limitado debido a su antagonismo abierto de receptor de glucocorticoide. El desarrollo posterior experimentado por varios grupos ha conducido al descubrimiento de varios nuevos antagonistas de progesterona que son más activos que mifepristona y más disociados en relación con el antagonismo de glucocorticoides. Algunos ejemplos apreciables, como se indicó anteriormente en la Fig.1 incluyen onapristona, ORG-3362 (véase el documento Ep-A-582.338), Proellex y Lonaprisan (ZK-230211).

15

20

25

De estos ejemplos, el Lonaprisan es el más apreciable en cuanto que exhibe la actividad antiprogestagénica más elevada y muestra unos efectos antiglucocorticoides solamente marginales. La actividad elevada de Lonaprisan en comparación con los otros análogos es algo sorprendente en cuanto el efecto normal sobre la inducción de un grupo 17 α -alquilo en esteroides es para aumentar su interacción con el receptor de andrógeno, un efecto no observado con este compuesto. Sin embargo, la sustitución de flúor o hidrógeno puede inducir a menudo cambios bioquímicos significativos en una molécula farmacéutica, al mismo tiempo que provoca solamente un cambio ligero en su forma.

30

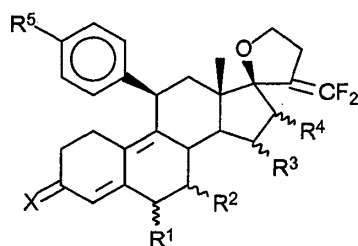
Aunque las terapias con antiprogestina han sido eficaces en el tratamiento de algunas formas de cáncer, incluidos cánceres de mamas, hay todavía una necesidad de desarrollar terapias más eficaces.

35

Sumario

En una realización, un antagonista de progesterona tiene la estructura de fórmula (I)

40

**I**

En la que X = O

45

R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo C₃-C₅ o un átomo de halógeno;

R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo C₃-C₅ o un átomo de halógeno; o

50

R¹ y R² son conjuntamente un grupo metileno;

R³ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo C₃-C₅ o un átomo de halógeno;

55

R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo C₃-C₅ o un átomo de halógeno; o

R³ y R⁴ son conjuntamente un enlace adicional o un grupo metileno;

- 5 R⁵ es un radical Y o un radical arilo que está opcionalmente sustituido con Y, en que Y es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, -OR⁶, NO₂, -N₃, -CN, -NR^{6a}R^{6b}, -NHSO₂R⁶, -CO₂R⁶, alquilo C₁-C₁₀, alquilo sustituido C₁-C₁₀, cicloalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₁-C₁₀, alqueno C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, alcanoiloxi C₁-C₁₀, benzoiloxi, arilalcoxi, alquil C₁-C₁₀-acilo, cicloalquil C₁-C₁₀-acilo, hidroxialquilo C₁-C₁₀, arilo o arilalquilo, un radical heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene hasta tres heteroátomos;
- 10 R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₁₀, R⁶ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀.

Cuando Y es un radical -NR^{6a}R^{6b}, Y puede estar en la forma de una sal fisiológicamente compatible formada mediante reacción de un ácido;

- 15 Cuando Y es -CO₂R⁶, R⁶ puede representar un catión de sales fisiológicamente compatibles formadas mediante reacción con una base; y las líneas onduladas representan que el sustituyente puede estar en una orientación α o β.

- 20 Los compuestos anteriormente descritos pueden ser formulados como una composición farmacéutica y pueden ser usados para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

Breve descripción de los dibujos

- 25 Las ventajas de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica con el aprovechamiento de la siguiente descripción detallada de realizaciones y mediante referencia a los dibujos que se acompañan, en los cuales la Fig. 1 expone diversos antagonistas de progesterona.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

- 30 Como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones anejas, las formas singulares “el”, “la”, “uno”, y “una” incluyen las referencias en singular y plural, salvo que el contenido dicte claramente otra cosa. Salvo que se definan de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en la siguiente memoria descriptiva tienen el mismo significado que se entiende comúnmente por un experto en la técnica.

- 35 Las estructuras químicas expuestas en la presente memoria descriptiva no indican una estereoquímica específica y está previsto que abarquen todas las estereoquímicas posibles. Por ejemplo, las líneas onduladas representan que el sustituyente en cuestión puede estar en la posición α o β.

- 40 Se apreciará por los expertos en la técnica que algunos compuestos pueden exhibir polimorfismo. Debe entenderse que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereoisómera, o sus mezclas, de un compuesto. Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión “estereoisómero único” se refiere a un compuesto que tiene uno o más centros quirales que, aunque puede existir como dos o más estereoisómeros, es aislado en más de aproximadamente 95% de exceso de uno de los estereoisómeros posibles. Como se usa en la presente memoria descriptiva, un compuesto que tiene uno o más centros quirales se considera que es “ópticamente activo” cuando es aislado o usado como un estereoisómero único.

- 50 El término “alquilo”, como se usa en la presente memoria descriptiva se refiere generalmente a un sustituyente químico que contiene el grupo monovalente C_nH_{2n}, en el que n es un número entero mayor que cero. En algunas realizaciones, n es uno a doce. El término “alquilo” incluye un radical hidrocarbonado monovalente ramificado o sin ramificar. Ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero sin limitación: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, pentilo, 3-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo o dodecilo. Cuando el grupo alquilo tiene 1-6 átomos de carbono, es denominado “alquilo inferior”. Los radicales alquilo inferior adecuados incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2-propenilo (o alila), n-butilo, t-butilo e i-butilo (o 2-metilpropilo).

- 55 La expresión “alquilo sustituido”, como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere generalmente a radicales alquilo que incluyen uno o más grupos funcionales unidos a cualquier átomo de carbono del radical alquilo. Los grupos funcionales incluyen, pero sin limitación arilo, aralquilo, acilo, halógenos, hidroxilo, amino, alquilamino, acilamino, aciloxi, alcoxi y mercapto. Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión “alquilo inferior sustituido” se refiere a un residuo alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono y uno o más grupos funcionales unidos a cualquier átomo de carbono del radical alquilo.

El término “cicloalquilo” indica un anillo compuesto por átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

- 65 Como se usa en la presente memoria descriptiva, los términos “alqueno” y “olefina” se refieren generalmente a cualquier estructura o resto que tenga la insaturación C = C. Ejemplos de radicales alqueno incluyen, pero sin limitación, vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-

5 pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 5-heptenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 4-nonenilo, 5-nonenilo, 6-nonenilo, 7-nonenilo, 8-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo, 3-decenilo, 4-decenilo, 5-decenilo, 6-decenilo, 7-decenilo, 8-decenilo, 9-decenilo; 1-undecenilo 2-undecenilo, 3-undecenilo, 4-undecenilo, 5-undecenilo, 6-undecenilo, 7-undecenilo, 8-undecenilo, 9-undecenilo, 10-decenilo, 1-dodecenilo, 2-dodecenilo, 3-dodecenilo, 4-dodecenilo, 5-dodecenilo, 6-dodecenilo, 7-dodecenilo, 8-dodecenilo, 9-dodecenilo, 10-dodecenilo y 11-dodecenilo.

10 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “alquinilo” se refiere generalmente a cualquier estructura o resto que tenga la insaturación $C\equiv C$. Ejemplos de radicales alquinilo incluyen, pero sin limitación: etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

15 El término “arilo” se usa para hacer referencia a un sustituyente aromático que puede ser un anillo único o múltiples anillos que están conjuntamente condensados, covalentemente unidos o enlazados a un grupo común como un resto etileno. El(o los) anillo(s) aromático(s) incluye(n), pero sin limitación, fenilo, naftilo, bifenilo, difenilmetilo y 2,2-difenil-1-etilo. El grupo arilo puede estar sustituido también con sustituyentes que incluyen, pero sin limitación grupos alquilo, grupos nitro, grupos carboxilo, alcoxi y fenoxi para proporcionar un “grupo arilo sustituido”. Los sustituyentes pueden estar unidos también en cualquier posición en el radical arilo que en otro caso estarían ocupados por un átomo de hidrógeno.

20 El término “alcoxi” se refiere generalmente a un grupo -OR, en el que R es un alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo o aralquilo sustituido. Los radicales alcoxi adecuados incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, fenoxi, t-butoxi, metoxietoxi y metoximetoxi.

25 El término “aciloxi” se usa en la presente memoria descriptiva para hacer referencia a un radical orgánico derivado de un ácido orgánico mediante la separación de un átomo de hidrógeno. El radical orgánico puede estar adicionalmente sustituido con uno o más grupos funcionales que incluyen, pero sin limitación, arilo, aralquilo, acilo, halógeno, amino, tiol, hidroxilo, alcoxi, etc. Los grupos aciloxi adecuados incluyen, por ejemplo, acetoxi, es decir, CH_3COO- , que es derivado del ácido acético.

30 El término “halógeno” se usa en la presente memoria descriptiva para hacer referencia a átomos de flúor, bromo, cloro y yodo.

El término “hidroxilo” se usa en la presente memoria descriptiva para hacer referencia al grupo -OH.

35 El término “alquilacilo” indica grupos -C(O)R en los que R es alquilo o alquilo sustituido.

El término “arilacilo” indica grupos -C(O)R en los que R es arilo o arilo sustituido.

40 El término “cicloalquilacilo” indica grupos -C(O)R en los que R es un cicloalquilo o cicloalquilo sustituido como, por ejemplo, ciclopropilacilo, ciclopentilacilo y ciclohexilacilo.

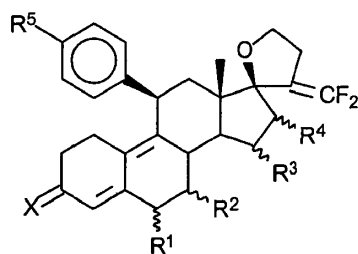
45 El término “heterociclo”, como se usa de forma general en la presente memoria descriptiva, se refiere a una estructura de anillo cerrado en la que uno o más de los átomos en el anillo es un elemento distinto de carbono. El heterociclo puede incluir compuestos aromáticos y compuestos no aromáticos. Los heterociclos pueden incluir anillos como tiofeno, piridina, isoxazol, ftalimida, pirazol, indol, huraño o análogos venzo-condensados de estos anillos. Ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofurano, morfolina, piperidina, pirrolidina y otros. En algunas realizaciones, “heterociclo” está previsto que signifique un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico o bicíclico de 7 a 10 miembros estable que está saturado o no saturado y que consiste en átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos (por ejemplo, N, O y S) y en que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado y que incluyen cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado a un anillo de benceno. En algunas realizaciones, los heterociclos pueden incluir anillos cíclicos que incluyen átomos de boro. El anillo heterocíclico puede estar a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé lugar a una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente memoria descriptiva pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Ejemplos de estos heterociclos incluyen, pero sin limitación 1H-indazol, 2-pirrolidinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 3-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizino, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, benzofuranilo, benzotiofeno, carbazol, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolinilo, indolizino, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinilo, oxazolinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarzasinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenozatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, 65 tiofeno, tiazinilo, o xantenilo. También están incluidos los compuestos de anillos condensados y espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

La expresión "alquilo- carbonato" se usa en la presente memoria descriptiva para hacer referencia al grupo -OC(O)OR en el que R es alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, como se define en la presente memoria descriptiva.

- 5 La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales preparadas a partir de la reacción de bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables que incluyen bases inorgánicas u orgánicas, con ácidos inorgánicos u orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales derivadas de bases inorgánicas que incluyen aluminio, amonio, calcio, cobre, feras, ferrosas, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, potasio, sodio, zinc, etc. Ejemplos incluyen las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas que se producen de forma natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónica básicas como arginina, betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilenodiamina, dietilamina, 2-dibenciletilenodiamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilenodiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliaminas, propcaína, pinguinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, etc.

Antagonistas de progesterona

- 20 En una realización, un antagonista de progesterona tiene la estructura de fórmula (I):

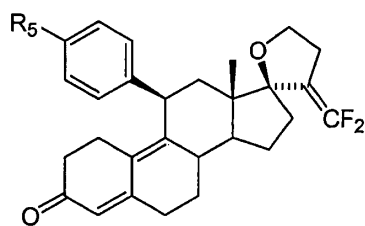


I

En la que X = O

- 25 R¹ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo C₃-C₅ o un átomo de halógeno;
- 30 R² es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₅ de cadena lineal o un grupo alquilo C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo C₃-C₅ o un átomo de halógeno o
- R¹ y R² son conjuntamente un grupo metileno;
- 35 R³ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo C₃-C₅ o un átomo de halógeno;
- R⁴ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₅ de cadena lineal, un grupo alquilo C₁-C₅ ramificado, un grupo cicloalquilo C₃-C₅ o un átomo de halógeno; o
- 40 R³ y R⁴ conjuntamente son un enlace adicional o un grupo metileno.
- R⁵ es un radical I o un radical arilo que está opcionalmente sustituido con Y, en que Y es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, -OR⁶, NO₂, -N₃, -CN, NR^{6a}R^{6b}, -NHSO₂R⁶, -CO₂R⁶, alquilo C₁-C₁₀, alquilo sustituido C₁-C₁₀, cicloalquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₁-C₁₀, alquinilo C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, alcanoiloxi C₁-C₁₀, benzoiloxi, arilacilo, alquil C₁-C₁₀-acilo, cicloacilo C₁-C₁₀, hidroxialquilo C₁-C₁₀, arilo o arialquilo, un radical heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene hasta tres heteroátomos;
- 45 R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₃-C₅, R⁶ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₃-C₅,
- 50 Cuando Y es radicales NR^{6a}R^{6b}, Y puede estar en la forma de una sal fisiológicamente compatible mediante reacción de un ácido.
- 55 Cuando Y es -CO₂R⁶, R⁶ puede representar un catión de una sal fisiológicamente compatible formada mediante reacción con una base; y las líneas onduladas representan que el sustituyente puede estar en orientación α o β.

En una realización, un antagonista de progesterona tiene la estructura de fórmula (II):



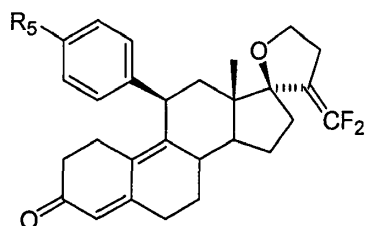
(II)

5 En la que R⁵ es un radical Y o un radical arilo que está opcionalmente sustituido con Y, en que Y es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, -OR⁶, NO₂, -N₃, -CN,- NR^{6a}R^{6b}, -NHSO₂R⁶, -CO₂R⁶, alquilo C₁-C₁₀, alquilo sustituido C₁-C₁₀, cicloalquilo C₁-C₁₀, alqueno C₁-C₁₀, alquino C₁-C₁₀, alcoxi C₁-C₁₀, alcanilo C₁-C₁₀, benzoiloxi, arilacilo, alquil C₁-C₁₀ acilo, cicloalquil C₁-C₁₀-acilo, hidroxialquilo C₁-C₁₀, arilo o alquilarilo, un radical heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene hasta tres heteroátomos; R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₁₀, R⁶ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀,

10 Cuando Y es radicales -NR^{6a}R^{6b}, Y puede estar en la forma de una sal fisiológicamente compatible formada mediante reacción de un ácido;

15 Cuando Y es -CO₂R⁶, R⁶ puede representar un catión de sales fisiológicamente compatibles formadas mediante reacción con una base.

En una realización, el antagonista de progesterona tiene la estructura de fórmula (II)



(II)

20 En la que R⁵ es -OR⁶, -NR^{6a}R^{6b}, alquil C₁-C₁₀-acilo, alqueno C₁-C₁₀ o un radical heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene hasta tres heteroátomos;

25 en que R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₁₀, R⁶ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀;

Cuando Y es un radical -NR^{6a}R^{6b}, Y puede estar en la forma de una sal fisiológicamente compatible formada mediante reacción de un ácido.

30 En una realización, un antagonista de progesterona tiene la estructura de fórmula (II) en la que R⁵ es -OR⁶ y en la que R⁶ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₁₀.

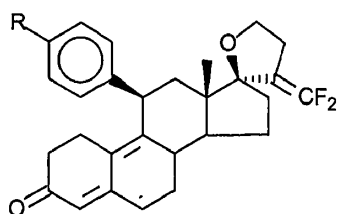
35 En una realización, un antagonista de progesterona tiene la estructura de fórmula (II) en la que R⁵ es NR^{6a}R^{6b} y en la que R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₃-C₅ o -NR^{6a}R^{6b} está en la forma de una sal fisiológicamente compatible formada mediante reacción de un ácido.

En una realización, un antagonista de progesterona tiene la estructura de fórmula (II) en la que R⁵ es alquil C₁-C₁₀-acilo.

40 En una realización, un antagonista de progesterona tiene la estructura de fórmula (II) en la que R⁵ es alqueno C₁-C₁₀.

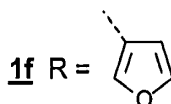
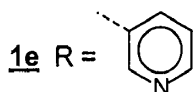
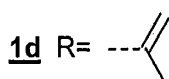
En una realización, un antagonista de progesterona tiene la estructura de fórmula (II) en la que R⁵ es un radical heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene hasta tres heteroátomos.

45 Ejemplos específicos de compuestos que tienen la fórmula (I) incluyen los siguientes compuestos:

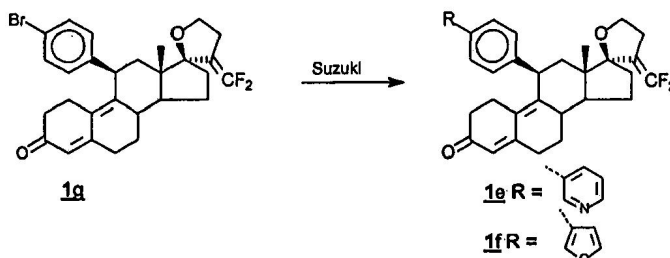
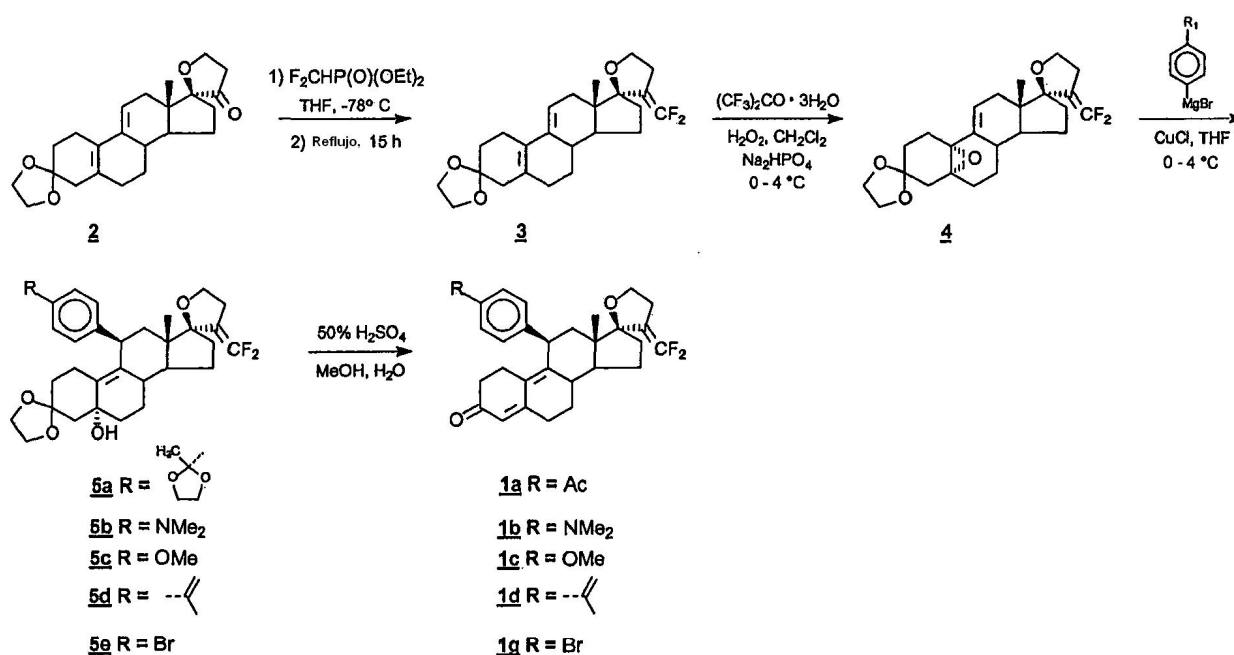


1a R = Ac 1b R = NMe₂ 1c R = OMe

5



La síntesis de los compuestos 1a, 1b, 1c, 1d, 1e y 1f pueden ser preparadas según el esquema general 1



10

Esquema 1

15 El intermedio 17-espirodihidrofuran-3'(2'H)-ona (2) puede ser sintetizado siguiendo el procedimiento de Jiang et al. "New progesterone receptor antagonists: Phosphorus-containing 11 β -aryl- substituted steroids". Bioorg Med Chem (2006) 14:6726-6732. La posterior reacción de Wittig-Horner con el reactivo preparado a partir de óxido de difluorometildifenilfosfina proporciona el intermedio exocíclico de difluorometileno(3). La posterior epoxidación, adición de Grignard conjugada e hidrólisis proporcionará los compuestos dianas 1a-1f.

20 Puede ser empleada cualquier vía adecuada de administración para proporcionar a un paciente una dosificación eficaz de los compuestos antagonistas de progesterona descritos en la presente memoria descriptiva. Por ejemplo, pueden ser empleadas las vías oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares. Las formas de dosificación incluyen pastillas, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares. En ciertas realizaciones, puede ser ventajoso que las composiciones descritas en la presente memoria

descriptiva se administren por vía oral. Los compuestos son normalmente administrados en una mezcla con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables (colectivamente denominados en la presente memoria descriptiva "vehículos farmacológicamente inertes") adecuadamente seleccionados con respecto a la forma prevista de administración, es decir, comprimidos orales, cápsulas, elixires, jarabes y similares y de forma congruente con la práctica farmacéutica convencional.

5 El agonista y las acciones antagonistas de los antagonistas de progesterona descritos pueden ser ensayados usando células de cáncer de mamas. Las líneas celulares de cáncer de mamas humanas establecidas como MCF-7, T47D, MDMB231 y SKBR-3 y los derivados de estas líneas celulares con barras sin expresión PR, pueden ser usadas para ensayar el efecto de los nuevos antagonistas de progesterona.

10 En una realización, puede ser usado un sistema de gen reportero de receptor de progesterona para evaluar las actividades agonista y antagonista de los antagonistas de progesterona objeto de la invención. Las actividades agonista y antagonista pueden ser opcionalmente verificadas usando un ensayo de transactivación de progesterona junto con un ensayo del efecto proliferativo de los antagonistas de progesterona sobre estas células.

15 La actividad biológica *in vitro* de los antagonistas de progesterona puede ser comparada con la actividad de testigos P4 (agonista) y R1486 (antagonista usando un ensayo de luciferasa de elemento receptor de progesterona (PRE) basado en células, como se describe por Giangrande et al. "The Opposing Transcriptional Activities of the Two Isoforms of the Human Progesterone Receptor Are Due to Differential Cofactor Binding". Mol Cell Biol (2000) 20:3102-3115, que se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva.

20 Los reporteros de luciferasa (luc) 2XPRES-tk-luc contienen dos copias del elemento de respuesta de progesterona (PRE) en dirección ascendente del promotor de timidina quinasa (tk). Este vector ha sido usado en numerosos estudios para ensayar el efecto de diversos antagonistas de progesterona. Los antagonistas de progesterona del ensayo pueden ser evaluados en cuanto a agonismo y antagonismo de PR de este ensayo. El ensayo de actividades agonista y antagonista de PR con diferentes concentraciones de antagonistas de progesterona puede ser usado para determinar su capacidad para bloquear o mejorar la actividad de PR-luciferasa y como una medición de su capacidad para unirse e influenciar la regulación de PR usando la línea celular de cáncer de mamas P47D. Esta línea celular expresa formas tanto PARA como PRB de PR y es ampliamente usada para ensayar los efectos de P4/PR. Después de determinar la concentración óptima, los antagonistas de progesterona pueden ser ensayados en diferentes líneas celulares a la concentración óptima. También, su agonismo y antagonismo puede ser ensayado en un ensayo de transactivación dependiente de PR.

25 En el ensayo de luciferasa, el vector reportero es tranfectado en primer lugar en células. Después de un período de tiempo limitado, las células son lisadas y el sustrato de luciferasa, luceferina, es introducido en el extracto celular junto con Mg y ATP en exceso. Bajo estas condiciones, la enzima luciferasa expresada por el vector reportero catalizará la carboxilación oxidativa de luceferina. La luminiscencia de esta reacción química puede ser leída y cuantificada mediante un luminómetro. La cantidad de luz detectada a partir del lisado celular se correlaciona directamente con la actividad de unión del factor de transcripción. El vector de control vacío puede ser usado como un testigo negativo para sustraer cualquier valor de fondo. El vector de control vacío no contiene el inserto del elemento de respuesta del factor de transcripción; solamente contiene el promotor TATA mínimo y no responde a ningún compuesto de transactivación específico.

30 Las transfecciones pueden ser realizadas en cultivos de 24 horas de antigüedad con una confluencia de 80%. Para una transfección transitoria, se pueden usar 200 mg/pocillo de DNA de PRE-luciferasa. Puede ser usada lipofectamina 2000 para la transfección siguiendo las instrucciones del fabricante. Salvo que se especifique otra cosa, se puede usar 5 NG/pocillo de reporteros ópticos para la normalización de la transfección en los estudios de transfección transitoria. Las células pueden ser ensayadas después de 24 h de incubación a 37°C en 5% de CO₂ con una concentración específica para cada antagonista de progesterona. Las células transfectadas pueden ser lisadas en 200 ml de tampón de lisis pasivo 1X enfriado con hielo suministrado por la empresa Promega y pueden ser seguidamente agitadas durante 15 minutos en hielo. Los lisados celulares pueden ser centrifugados durante 5 minutos a 1,3 x 10⁴g a 4°C para separar el debris celular. Para determinar la actividad de luciferasa Renilla, se pueden ensayar 20 ml de materia sobrenadante mediante la adición de 0,5 mg de coenterazina en 100 ml de PBS de sodio 0,5 M a pH 7,0 (PBS), seguido de recuento de fotonas en el luminómetro (modelo T 20/20; Turner Designed, Sunnyvale, CA) durante 10 segundos. La actividad de la luciferasa de luciérnaga puede ser determinada como se describe para la actividad de luciferasa Renilla, excepto que se usaran 100 ml de sustrato LARII de la empresa Promega. Las concentraciones de proteínas en los lisados celulares pueden ser determinadas mediante el ensayo Bradford (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA). Las actividades de luciferasa Renilla pueden ser normalizadas en cuanto al contenido de proteínas y en cuanto a la eficacia de la transfección usando la actividad de luciferasa de luciérnaga y se expresarán como unidades de luz relativas (RLA) por microgramo de proteína por minuto de recuento.

35 Para mediar la activación de PR, se puede realizar un ensayo de transactivación de PR basado en ELISA como en las normas del fabricante (Panomics). Brevemente, los lisados nucleares de células de tumores pueden ser generados como se describe por el fabricante. La unión de ligando (agonista o antagonista) como P4 o R1486 induce un cambio conformacional en el receptor, permitiendo que el receptor se una a sitios de DNA específicos;

elementos de respuesta de progesterona. El PR activado de extractos nucleares se puede permitir que se una al sitio de unión de consenso de PR (sonda de PR) en un oligonucleótido biotinilado. Estos oligonucleótidos pueden ser seguidamente inmovilizados en una placa de 96 pocillos revestida con estreptavidina. El PR unido al oligonucleótido puede ser detectado mediante un anticuerpo dirigido contra PR. Un anticuerpo secundario conjugado a peroxidasa de rabanillo adicional puede proporcionar una lectura colorimétrica cuantificada leyendo la absorbancia a 450 nm.

Usando el ensayo de PRE-luciferasa y adicionalmente validado con transactivación de Pr basada en ELISA, es posible determinar las actividades agonista y antagonista de los antagonistas de progesterona. Si se observa una actividad mixta, los compuestos antagonistas puros pueden ser ensayados para determinar su eficacia en modelos de animales *in vivo*. Se puede realizar un ensayo adicional para determinar la actividad agonista y antagonista en otros tejidos reproductivos, especialmente para ser usados en el tratamiento y la prevención del cáncer de mamas.

En esta patente, ciertas patentes de EE.UU., solicitudes de patentes de EE.UU. y otros materiales (por ejemplo, artículos) han sido incorporados como referencia. El texto de estas patentes de EE.UU. solicitudes de patentes de EE.UU. y otros materiales, sin embargo, se incorpora solamente como referencia hasta el punto de que no existe ningún conflicto entre este texto y otras afirmaciones y dibujos expuestos en la presente memoria descriptiva. En el caso de tal conflicto, entonces, cualquiera de estos textos conflictivos en estas patentes de EE.UU., solicitudes de patentes de EE.UU. y otros materiales incorporados como referencia, no se incorporan específicamente como referencia en esta patente.

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Debe apreciarse por los expertos en la técnica que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por el inventor para que funcionen bien en la práctica de la invención y, por tanto, se puede considerar que constituyen modos preferidos para su práctica.

Ejemplo 1

3,3-Etilenodioxo-21,21-difluoro-17,23-epoxi-19,24-dinor-17 α -cola-5(10),9(11),20-trieno (3)

A una solución de diisopropilamina (0,95 ml, 6,8 mmol) en THF (10 ml) a -78°C se introdujo n-BuLi (2,7 ml, 2,5 M, 6,8 mmol) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió una solución de difluorometilfosfonato de dietilo (1,1 ml, 6,8 mmol) en THF (10 ml) y se agitó durante 1 h a -78°C . Finalmente, se añadió gota a gota una solución de 3,3-etilenodioxo-4',5'-dihidrospiro[estra-5(10),9(11)-dieno-177 β ,2'(3'H)-furan]-3'-ona (Jiang et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2006, 14, 6726) (1,0 g, 2,7 mmol) en THF (10 ml), se agitó durante 30 minutos a -78°C , se templó lentamente a temperatura ambiente durante 1 h y se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó una vez con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para proporcionar producto en bruto. Se llevó a cabo una purificación sobre gel de sílice usado 10% de acetato de etilo en hexano para proporcionar 400 mg (37%) del producto requerido (15).

^1H RMN (δ , 300 MHz) 0,83 (s, 3H), 1,1-2,9 (m, 20H), 3,60-3,95 (m, 2H), 3,96 (s, 4H), 5,49 (bs, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz) 13,8, 23,9, 24,6, 27,6, 28,4, 31,2, 31,4, 33,02, 36,9, 38,6, 41,3, 46,79, 46,82, 64,4, 64,5, 65,1, 93,6 (t, J=3,9 Hz), 95,1 (dd, J=17,9, 19,5 Hz), 108,1, 117,6, 126,1, 130,3, 136,5, 150,9 (dd, J=282, 280 Hz).

Ejemplo 2

3,3-Etilenodioxo-21,21-difluoro-5 α ,10 α ;17,23-bisepoxi-19,24-dinor-17 α -cola-9(11),20-dieno (4)

Se añadió peróxido de hidrógeno (0,18 ml, 30%, 1,6 mmol) a una solución enfriada con hielo de hidrato de hexafluoroacetona (350 mg, 1,6 mmol) en diclorometano (3 ml). Se introdujo Na_2HPO_4 sólido (180 mg, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0°C . Se añadió una solución enfriada con hielo de (3) (400 mg, 1 mmol) en diclorometano (3ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 3 horas y seguidamente a 5°C durante 15 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (15 ml) y se lavó con solución de sulfito de sodio al 10% (15 ml), agua, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo vacío para obtener una mezcla de epóxidos en bruto. La separación de los epóxidos isómeros se llevó a cabo en una columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 10% en hexano para proporcionar 230 mg (55%) de isómero α puro (4).

^1H RMN (δ , 300 MHz) 0,85 (s, 3H), 1,1-2,9 (m, 20H), 3,6-4,0 (m, 6H), 5,8-6,0 (m, 1H).

Ejemplo 3

3,3-Etilenodioxo-21,21-difluoro-5 α -hidroxi-11 β -[4'-[1',1'-(etilenodioxo)-etil]fenil] 17,23-epoxi-19,24-dinor-17 α -cola-9(10),20-dieno (5a)

Una suspensión de magnesio (85 mg, 3,5 mmol) en THF (5ml) que contenía un cristal de yodo se tomó y se calentó a reflujo durante 10 minutos hasta hacerla incolora. Se introdujo una solución de 2-(4-bromofenil)-2-metil-1,3-dioxolano (835 mg, 3,5 mmol) en THF (5 ml) durante 5 minutos y se dejó a reflujo durante 1 h. La mezcla de

reacción se enfrió bajo hielo y se añadió CuCl sólida (100 mg, 1,0 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos. Finalmente, se añadió una solución de (4) (480 mg, 1,15 mmol) en THF (5 ml) en una solución de cuprato y se dejó agitar durante 2 horas a 0°C. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con solución acuosa de cloruro de amonio (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó adicionalmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para proporcionar el producto en bruto. Se llevó a cabo una purificación sobre gel de sílice usando acetato de etilo al 25% en hexano para proporcionar 350 mg (52%) del producto requerido (5a).

¹H RMN (δ, 300 MHz) 0,45 (s, 3H), 1,0-2,9 (m, 24H), 3,6-4,1 (m, 10H), 4,20 (d, J=7,4 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 6,75 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H). ¹³C RMN (75 MHz) 14,3, 23,2, 23,9, 24,1, 27,4, 28,2, 32,57, 32,60, 35,0, 38,2, 39,0, 39,4, 40,8, 47,3, 48,0 (t, J=1,9 Hz), 49,48, 49,52, 64,04, 64,3, 64,4, 64,5, 64,6, 65,2, 70,2, 93,8 (t, J=3,9 Hz), 94,4 (dd, J=17,1, 19,8 Hz), 108,7, 108,8, 114,9, 125,1, 126,6, 126,9, 133,9, 134,3, 140,3, 146,5, 150,8 (t, J=282 Hz), 156,1.

15 Ejemplo 4

21,21-difluoro-11β-(4'-acetil)fenil-17,23-epoxi-19,24-dinor-17α-cola-4,9,20-trieno (1a)

A una solución de 5^a (350 mg, 0,6 mmol) en metanol (5 ml) a 0°C se introdujo ácido sulfúrico al 50% (0,35 ml) y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con solución de bicarbonato de sodio (5 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó adicionalmente con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó a vacío para proporcionar el producto en bruto. La purificación se llevó a cabo sobre una columna de gel de sílice usando acetato de etilo al 25% en hexano para proporcionar 250 mg (88%) del producto deseado (1a).

¹H RMN (δ, 300 MHz) 0,52 (s, 3H), 1,1-2,9 (m, 19H), 2,57 (s, 3H), 3,70-4,0 (m, 2H), 4,37 (d, J=7,2 Hz), 5,77 (s, 1H), 7,25 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,87 (d, J=8,1 Hz, 2H). ¹³C RMN (75 MHz) 14,6, 23,6, 25,9, 26,6, 27,5, 28,4, 31,05, 32,7, 32,8, 36,8, 39,1, 40,79, 40,84, 48,4, 49,67, 49,72, 65,4, 93,6 (t, J=3,9 Hz), 94,7 (dd, J=17, 20 Hz), 123,4, 127,3, 128,8, 130,0, 135,1, 144,4, 150,6, 151,0 (t, J=282 Hz), 156,2, 197,6, 199,2.

30 Ejemplo 5

3,3-Etilenodioxi-21,21-difluoro-5α-hidroxi-11β-[4'-(dimetilamino)fenil]-17,23-epoxi-19,24-dinor-17α-cola-9(10),20-dieno (5b)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis de compuesto (5a), el reactivo de Grignard preparado a partir de 4-bromo-dimetilanilina se hizo reaccionar con compuesto (4) y CuCl en THF para proporcionar tras un tratamiento el producto requerido (5b).

¹H RMN (δ, 300 MHz) 0,54 (s, 3H), 1,10-2,85 (m, 21H), 2,91 (s, 6H), 3,7-4,2 (m, 7H), 4,33 (s, 1H), 6,64 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,02 (d, J=8,6 Hz, 2H).

35 Ejemplo 6

21,21-difluoro-11β-[4'-(dimetilamino)fenil]-17,23-epoxi-19,24-dinor-17α-cola-4,9,20-trieno (1b)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis de compuesto (1a), el aducto de Grignard (5b) se hidrolizó en ácido sulfúrico al 50% para proporcionar tras un tratamiento el producto requerido (1b).

¹H RMN (δ, 300 MHz) 0,62 (s, 3H), 1,0-2,9 (m, 19H), 2,93 (s, 6H), 3,7-4,0 (m, 2H), 4,27 (d, J=6,9 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 6,66 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,99 (d, J=8,7 Hz, 2H).

45 Ejemplo 7

3,3-Etilenodioxi-21,21-difluoro-5α-hidroxi-11β-(4'-metoxifenil)-17,23-epoxi-19,24-dinor-17α-cola-9(10),20-dieno (5c)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis de compuesto (5a), el reactivo de Grignard preparado a partir de 4-bromo-metoxibenceno se hizo reaccionar con compuesto (4) y CuCl en THF para proporcionar tras un tratamiento el producto requerido (5c).

¹H RMN (δ, 300 MHz) 0,51 (s, 3H), 1,0-2,9 (m, 21H), 3,78 (s, 3H), 3,60-4,05 (m, 6H), 4,18 (d, J=7,5 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 6,7-6,9 (m, 3H), 7,08 (d, J=8,5 Hz, 2H).

60 Ejemplo 8

21,21-Difluoro-11β-(4'-metoxifenil)-17,23-epoxi-19,24-dinor-17α-cola-4,9,20-trieno (1c)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis de compuesto (1a), el aducto de Grignard (5c) se hidrolizó en ácido sulfúrico al 50% para proporcionar tras un tratamiento el producto requerido (1c)

5 ^1H RMN (δ , 300 MHz) 0,57 (s, 3H), 1,2-2,9 (m, 19H), 3,78 (s, 3H), 3,79-4,00 (m, 2H), 4,29 (d, J=6,9 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 6,81 (d, J=8,8 Hz, 2H), 7,05 (d, J=8,4 Hz, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz) 14,5, 23,6, 25,9, 27,5, 28,4, 31,1, 32,7, 36,9, 39,0, 39,9, 40,8, 48,4 (t, J=2 Hz), 49,9 (d, J=4 Hz), 55,3, 59,5, 65,4, 93,8 (t, J=3,9 Hz), 94,8 (dd, J=17, 19,7 Hz), 114,0, 123,1, 127,9, 129,4, 136,5, 145,8, 151,0 (t, J=281 Hz), 156,5, 157,7, 199,5.

10 Ejemplo 9

3,3-Etilenodioxi-21,21-difluoro-5 α -hidroxi-11 β -(4'-isopropenilfenil)-17,23-epoxi-19,24-dinor-17 α -cola-9(10),20-dieno (5d)

15 Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis de compuesto (5a), el reactivo de Grignard preparado a partir de 4-bromo-metoxibenceno se hizo reaccionar con compuesto (4) y CuCl en THF para proporcionar, tras un tratamiento, el producto requerido (5d).

20 ^1H RMN (δ , 300 MHz) 0,52 (s, 3H), 1,0-3,0 (m, 21H), 2,14 (s, 3H), 3,6-4,0 (m, 6H), 4,23 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,34 (s, 1H), 5,04 (d, J=1,2 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 7,14 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J=8,3 Hz, 2H).

20 Ejemplo 10

21,21-difluoro-11 β -(4'-isopropenilfenil)-17,23-epoxi-19,24-dinor-17 α -cola-4,9,20-trieno (1d)

25 Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis de compuesto (1a), el aducto de Grignard (5d) se hidrolizó en ácido sulfúrico al 50% para proporcionar tras un tratamiento, el producto requerido (1d).

30 ^1H RMN (δ , 300 MHz) 0,58 (s, 3H), 1,0-2,9 (m, 19H), 2,14 (s, 3H), 3,18 (d, J=30 Hz, 1H), 3,7-4,0 (m, 3H), 4,33 (d, J=7,0 Hz, 1H), 5,06 (d, J=1,3 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 7,11 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J=8,3 Hz, 2H).

30 Ejemplo 11

3,3-Etilenodioxi-21,21-difluoro-5 α -hidroxi-11 β -(4'-bromofenil)-17,23-epoxi-19,24-dinor-17 α -cola-9(10),20-dieno (5e)

35 Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis de compuesto (5a), el reactivo de Grignard preparado a partir de 1,4-dibromobenceno se hizo reaccionar con compuesto (4) y CuCl en THF para proporcionar, tras un tratamiento, el producto requerido (5e).

40 ^1H RMN (δ , 300 MHz) 0,50 (s, 3H), 1,0-2,9 (m, 21 H), 3,7-4,0 (m, 7H), 4,17 (d, J=7 Hz, 1H), 4,33 (s, 1H), 7,06 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,36 (d, J=8,5 Hz, 2H).

40 Ejemplo 12

21,21-Difluoro-11 β -(4'-bromofenil)-17,23-epoxi-19,24-dinor-17 α -cola-4,9,20-trieno (1g)

45 Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis de compuesto (1a), el aducto de Grignard (5e) se hidrolizó en ácido sulfúrico al 50% para proporcionar, tras un tratamiento, el producto requerido (1g).

50 0,55 (s, 3H), 1,0-2,9 (m, 19H), 3,7-4,0 (m, 3H), 4,27 (d, J=7,1 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 7,03 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,39 (d, J=8,5 Hz, 2H). ^{13}C RMN (75 MHz) 14,7, 23,6, 25,9, 27,5, 28,4, 29,2, 31,0, 32,8 (d, J=3 Hz), 36,8, 39,0, 40,2, 40,8, 48,4, 49,72, 49,77, 53,5, 65,4, 93,7 (t, J=4 Hz), 94,73 (dd, J=17, 20 Hz), 119,7, 123,4, 128,8, 129,9, 131,8, 143,8, 144,6, 151,0 (t, J=281 Hz), 156,2, 199,2.

55 Ejemplo 13

21,21-Difluoro-11 β -[4'-(3'-pyridil)fenil]-17,23-epoxi-19,24-dinor-17 α -cola-4,9,20-trieno (1e)

60 Se disolvieron 100 mg (0,2 mmol) de (1g), ácido 3-piridinilborónico (60 mg, 0,5 mmol), carbonato de potasio (40 mg, 0,3 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (7 mg, 0,01 mmol) y trifenilarsina (7 mg, 0,02 mmol) en una mezcla de dioxano (5 ml) y agua (1 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 100°C y seguidamente se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió agua (15 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se evaporaron hasta sequedad. Una purificación mediante cromatografía de columna usando acetato de etilo al 50% en hexano proporcionó 75 mg (75%) del producto requerido (1s).

65 ^1H RMN (δ , 300 MHz) 0,58 (s, 3H), 1,2-2,9 (m, 19H), 3,7-4,0 (m, 2H), 4,39 (d, J=7,1 Hz), 5,77 (s, 1H), 7,1-7,4 (m, 3H), 7,50 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,8-7,9 (m, 1H), 8,5-8,6 (m, 1H), 8,82 (d, J=1,7 Hz, 1H). ^{13}C RMN (75 MHz) 14,6, 23,6,

24,7, 25,9, 27,5, 28,4, 31,1, 32,7 (d, J=2,7 Hz), 36,7, 36,8, 39,0, 40,4, 40,7, 48,4 (t, J=1,9 Hz), 49,7, 49,8, 65,3, 93,7 (t, J=3,9 Hz), 94,7 (dd, J=17, 20 Hz), 123,3, 123,6, 127,3, 127,8, 129,7, 134,2, 135,3, 136,1, 144,8, 145,0, 148,1, 148,3, 150,9 (t, J=282 Hz), 156,3, 199,3.

5 Ejemplo 14

21,21-Difluoro-11β-[4'-(3'-furanil)fenil]-17,23-epoxi-19,24-dinor-17α-cola-4,9,20-trieno (1f)

10 Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis de compuesto (1e), se hicieron reaccionar (1g), ácido 3-furanilborónico, carbonato de potasio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y trifenilarsina en una mezcla de dioxano y agua para proporcionar, después de una purificación, el producto requerido (1f).

15 ¹H RMN (δ, 300 MHz) 0,58 (s, 3H), 1,1-2,9 (m, 19H), 3,6-4,0 (m, 2H), 4,34 (d, J=7,1 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 6,67 (t, J=0,9 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,40 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,45 (t, J=1,7 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H). ¹³C RMN (75 MHz) 14,6, 23,6, 25,8, 27,5, 28,3, 31,0, 32,7 (d, J=2,6 Hz), 36,8, 39,0, 40,4, 40,7, 48,4 (t, J=1,9 Hz), 49,7, 49,8, 65,3, 93,7 (t, J=3,9 Hz), 94,7 (dd, J=17, 19,7 Hz), 108,7, 123,1, 126,0, 126,1, 127,4, 129,5, 130,0, 138,4, 143,4, 143,7, 145,3, 150,1 (t, J=281,5 Hz), 156,4, 199,3.

20 Ejemplo 15

Perfilación de receptores nucleares

25 La determinación de la naturaleza agonista/antagonista de los compuestos de ensayo se llevó a cabo usando un servicio de perfilación de receptores nucleares basados en células SelectScreen® de Invitrogen que usa la tecnología de reportero de β-lactamasa GeneBLazer®. Este ensayo usa un cDNA de beta-lactamasa bajo control transcripcional de una secuencia activadora en dirección ascendente (UAS). La UAS es activada mediante el dominio de unión de DNA (DBD) del factor de transcripción GAL4ón GAL4, que es expresado como una proteína de fusión con el dominio de unión del ligando (LBD) del receptor diana. Tras la unión del ligando, el GAL4(DBD)-NR(LDB) se une a la UAS, que controla la transcripción de beta-lactamasa. La beta-lactamasa escinde un sustrato fluorescente de ingeniería especial que da lugar a un cambio en la longitud de onda fluorescente medida.

30 El protocolo generalizado usado para la selección del agonista de progesterona es como sigue:

35 Las células de receptor de progesterona-LBD-UAS-bla HEK293T fueron descongeladas y nuevamente puestas en suspensión en medios del ensayo (libre de rojo de fenol de MEM, FBS tratado con 2% de CD, NEAA 0,1 nM, piruvato de sodio 1 mM, 100 U/ml/100 µg/ml de Pen/Strep) hasta una concentración de 468.750 células/ml. Se añaden 4 µl de una dilución en serie 10X de agonista testigo R5020 (concentración de partida 100 nM) o compuestos del ensayo a pocillos apropiados de una placa de ensayo tratada con TC de 384 pocillos. Se añaden 32 µl de suspensión celular a cada pocillo. Se añaden 4 µl de medios del ensayo a todos los pocillos para llevar el volumen del ensayo final hasta 40 µl. La placa se incuba durante 16-24 horas a 37°C/5% de CO₂ en un incubador humidificado. Se añaden a cada pocillo 8 µl de solución de carga de sustrato 1 µM a cada pocillo y la placa se incuba durante 2 horas a temperatura ambiente. La placa es seguidamente leída en un lector de placas de fluorescencia (Tecan Safire).

45 El protocolo generalizado usado para la selección de antagonistas de progesterona, activado mediante agonista testigo R5020 es como sigue:

50 Las células de receptor de progesterona-LBD-UAS-bla HEK293T son descongeladas y preparadas como se describió anteriormente para la selección de agonista. Se añaden 4 µl de una dilución en serie 10X de antagonista testigo RU-486 (concentración de partida 100 nM) o compuestos del ensayo a pocillos apropiados de una placa de ensayo tratada con TC. Se añaden 32 µl de suspensión celular a los pocillos que seguidamente se pre-incuban a 37°C/5% de CO₂ en un incubador humidificado con compuestos del ensayo y titulación del agonista testigo durante 30 minutos. Se añaden 4 µl de un agonista testigo 10 x (véase lo que antecede) a la concentración predeterminada de S80 a pocillos que contienen el antagonista testigo o compuestos del ensayo. La placa se incuba durante 16-24 horas a 37°C/ 5% de CO₂ en un incubador humidificado. Se añaden 8 µl de solución de carga de sustrato 1 µM a cada pocillo y la placa se incuba durante 2 horas a temperatura ambiente. La placa se lee seguidamente en un lector de placas de fluorescencia (Tecan Safire).

60 El protocolo generalizado para la selección de antagonista de glucocorticoide activado por dexametasona agonista testigo se llevó a cabo como se describe para la selección de antagonista de progesterona con la excepción de que se usaron células de receptor de glucocorticoide-LBD-UAS-bla HEK293T. El antagonista testigo usado para el ensayo de glucocorticoide fue también RU-486.

65 Los resultados de estos ensayos para los compuestos del ensayo indicados se muestran en la Tabla I

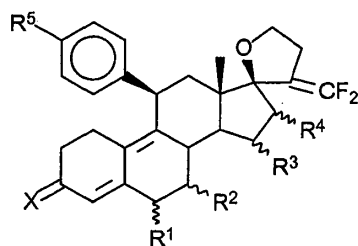
Tabla I

ES 2 435 791 T3

Compuesto	Actividad receptora		
	Progesterona		glucocorticoide
	Activación de agonista IC ₅₀ nM	Inhibición de antagonista IC ₅₀ nM	Inhibición de antagonista IC ₅₀ nM
RU-486	>10	0,664	0,583
ZK 230211	>10	0,798	>10
1a	>10	0,265	>10
1b	ND	0,178	ND
1c	ND	0,344	ND
1d	ND	0,413	ND
1e	ND	0,280	ND
1f	ND	0,864	ND
ND = no determinado			

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto, que tiene la estructura de fórmula (I)



5 **I**

En la que

10 R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_5 de cadena lineal, un grupo alquilo C_1-C_5 ramificado, un grupo cicloalquilo C_3-C_5 o un átomo de halógeno;

R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_5 de cadena lineal, un grupo alquilo C_1-C_5 ramificado, un grupo cicloalquilo C_3-C_5 o un átomo de halógeno; o

15 R^1 y R^2 son conjuntamente un grupo metileno;

R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_5 de cadena lineal, un grupo alquilo C_1-C_5 ramificado, un grupo cicloalquilo C_3-C_5 o un átomo de halógeno;

20 R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_5 de cadena lineal, un grupo alquilo C_1-C_5 ramificado, un grupo cicloalquilo C_3-C_5 o un átomo de halógeno; o

R^3 y R^4 son conjuntamente un enlace adicional o un grupo metileno;

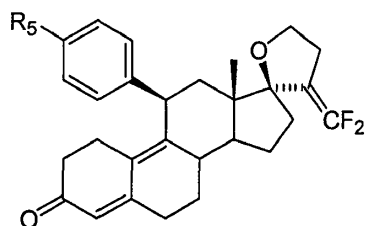
25 R^5 es un radical Y o un radical arilo que está opcionalmente sustituido con Y, en que Y es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, $-OR^6$, NO_2 , $-N_3$, $-CN$, $-NR^{6a}R^{6b}$, $-NHSO_2R^6$, $-CO_2R^6$, alquilo C_1-C_{10} , alquilo sustituido C_1-C_{10} , cicloalquilo C_1-C_{10} , alquenoilo C_1-C_{10} , alquinoilo C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , alcanoiloxi C_1-C_{10} , benzoiloxi, arilacilo, alquil C_1-C_{10} -acilo, cicloalquil C_1-C_{10} -acilo, hidroxialquilo C_1-C_{10} , arilo o arilalquilo, un radical heterocíclico de 5 o 6 miembros que contiene hasta tres heteroátomos;

30 R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{10} , R^6 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} ,

35 cuando Y es un radical $-NR^{6a}R^{6b}$, Y puede estar en la forma de una sal fisiológicamente compatible formada mediante reacción de un ácido;

40 cuando Y es $-CO_2R^6$, R^6 puede representar un catión de sales fisiológicamente compatibles formadas mediante reacción con una base; y las líneas onduladas representan que el sustituyente puede estar en una orientación α o β , en que el grupo arilo puede estar también sustituido; el término "alquilacilo" indica grupos $-C(O)R$ en los que R es alquilo o alquilo sustituido; el término "arilacilo" indica grupos $-C(O)R$ en los que R es arilo o arilo sustituido; y el término "cicloalquilacilo" indica grupos $-C(O)R$ en los que R es un cicloalquilo o cicloalquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en que el compuesto tiene la estructura de fórmula (II):



45 **(II)**

R^5 es un radical Y o un radical arilo que está opcionalmente sustituido con Y, en que Y es un átomo de hidrógeno, un

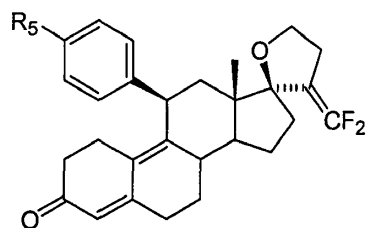
átomo de halógeno, $-OR^6$, NO_2 , $-N_3$, $-CN$, $-NR^{6a}R^{6b}$, $-NHSO_2R^6$, $-CO_2R^6$, alquilo C_1-C_{10} , alquilo sustituido C_1-C_{10} , cicloalquilo C_1-C_{10} , alqueno C_1-C_{10} , alquino C_1-C_{10} , alcoxi C_1-C_{10} , alcanoiloxi C_1-C_{10} , benzoiloxi, arilalquilo, alquil C_1-C_{10} -acilo, cicloalquil C_1-C_{10} -acilo, hidroxialquilo C_1-C_{10} , arilo o arilalquilo, o un radical heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene hasta tres heteroátomos;

5 R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{10} , R^6 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} ,

10 cuando Y es un radical $-NR^{6a}R^{6b}$, Y puede estar en la forma de una sal fisiológicamente compatible formada mediante reacción de un ácido; y

cuando Y es $-CO_2R^6$, R^6 puede representar un catión de sales fisiológicamente compatibles formadas mediante reacción con una base.

15 3. El compuesto de la reivindicación 1, en que el compuesto tiene la estructura de fórmula (II):



(II)

20 En la que R^5 es $-OR^6$, $-NR^{6a}R^{6b}$, alquil C_1-C_{10} -acilo, alqueno C_1-C_{10} o un radical heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene hasta tres heteroátomos;

en que R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{10} , R^6 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} ;

25 cuando Y es un radical $-NR^{6a}R^{6b}$, Y puede estar en la forma de una sal fisiológicamente compatible formada mediante reacción de un ácido.

30 4. El compuesto de la reivindicación 3, en que el compuesto tiene la estructura de fórmula (II), en la que R^5 es $-OR^6$ y en que R^6 es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_{10} .

5. El compuesto de la reivindicación 3, en que el compuesto tiene la estructura de fórmula (II), en la que R^5 es $-OMe$.

35 6. El compuesto de la reivindicación 3, en que el compuesto tiene la estructura de fórmula (II), en la que R^5 es $-NR^{6a}R^{6b}$ y en que R^{6a} y R^{6b} son iguales o diferentes y representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_1-C_{10} , o $-NR^{6a}R^{6b}$ está en la forma de una sal fisiológicamente compatible formada mediante reacción de un ácido.

7. El compuesto de la reivindicación 3, en que el compuesto tiene la estructura de fórmula (II), en la que R^5 es alquil C_1-C_{10} -acilo.

40 8. El compuesto de la reivindicación 3, en que el compuesto tiene la estructura de fórmula (II), en que R^5 es $-Ac$.

9. El compuesto de la reivindicación 3, en que el compuesto tiene la estructura de fórmula (II), en que R^5 es alqueno C_1-C_{10} .

45 10. El compuesto de la reivindicación 3, en que el compuesto tiene la estructura de fórmula (II), en que R^5 es 2-propenilo.

11. El compuesto de la reivindicación 3, en que el compuesto tiene la estructura de fórmula (II), en que R^5 es un radical heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene hasta tres heteroátomos.

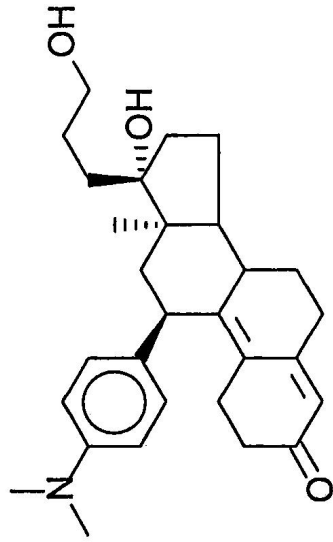
50 12. El compuesto de la reivindicación 3, en que el compuesto tiene la estructura de fórmula (II), en que R^5 es 3-piridilo.

55 13. El compuesto de la reivindicación 3, en que el compuesto tiene la estructura de fórmula (II), en que R^5 es 3-furanilo.

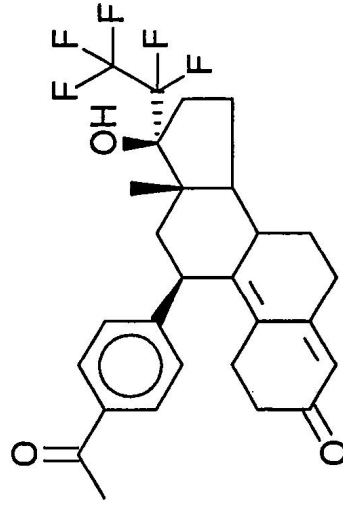
14. Una composición farmacéutica, que comprende uno o más vehículos farmacológicamente inertes y un

compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13.

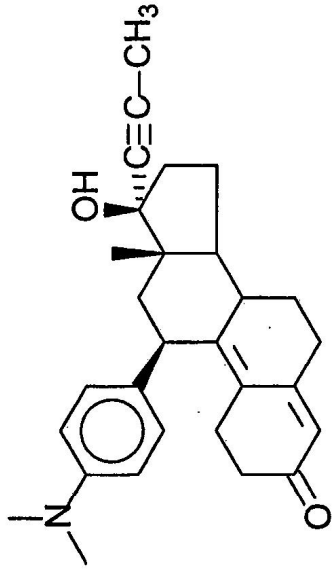
15. El uso de un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.



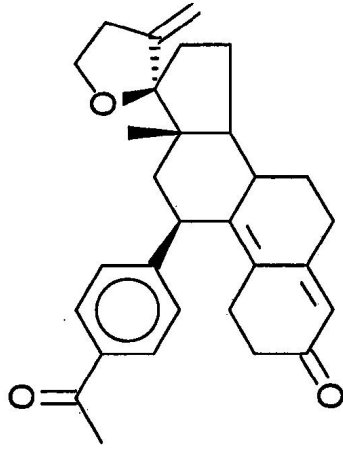
Onapristona
(ZK-98299)



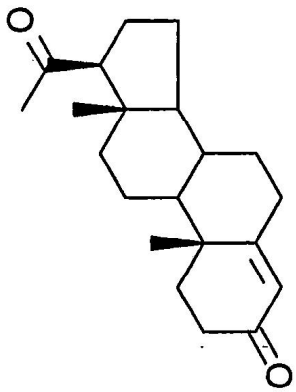
Lonaprisan
(ZK-230211)



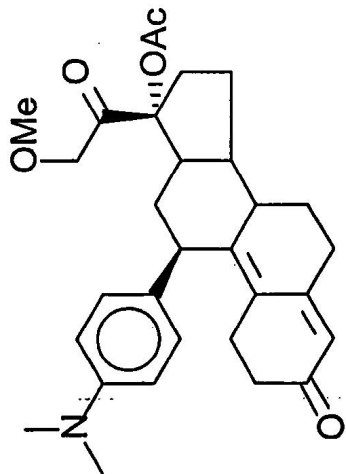
Mifepristona



ORG-33628



Progesterona



Proellex
(CDB-4124)

FIG. 1