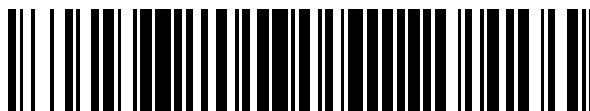


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 257**

51 Int. Cl.:

C07J 43/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 5/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.09.2012 E 12766636 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 2760878**

54 Título: **Derivados de estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida, procedimientos para su preparación, preparados farmacéuticos que los contienen, así como su uso para la preparación de medicamentos**

30 Prioridad:

29.09.2011 DE 102011083725

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

18.02.2016

73 Titular/es:

**BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH
(50.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE y
BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**BOTHE, ULRICH;
BARAK, NAOMI;
BUSEMANN, MATTHIAS;
FISCHER, OLIVER MARTIN;
ROTGERI, ANDREA;
GASHAW, ISABELLA;
HARTUNG, INGO y
MARQUARDT, TOBIAS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 560 257 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 estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida, procedimientos para su preparación, preparados farmacéuticos que los contienen, así como su uso para la preparación de medicamentos

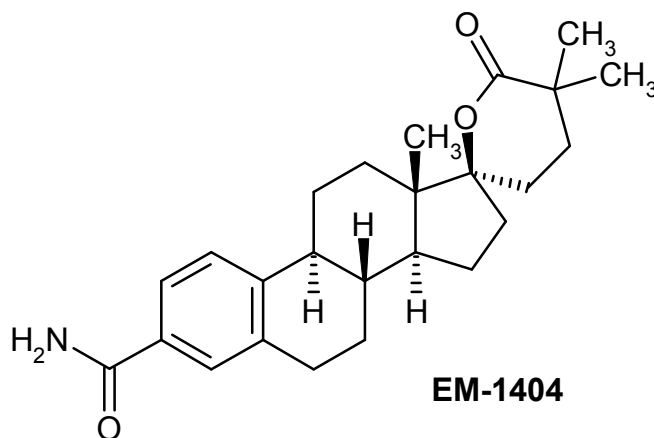
La invención se refiere a inhibidores de AKR1C3 y a procedimientos para su preparación, su uso para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, así como su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en especial de trastornos hemorrágicos y endometriosis.

AKR1C3 es una enzima multifuncional y cataliza entre otros la reducción de 4-androsten-3,17-diona (un andrógeno débil) en testosterona (un andrógeno potente) y de estrona (un estrógeno débil) en 17 β -estradiol (un estrógeno fuerte). Además, se inhibe la reducción de prostaglandina (PG) H2 en PGF2 α y PGD2 en 9 α ,11 β -PGF2 (T. M. Penning et al., 2006, 'Aldo-keto reductase (AKR) 1C3: Role in prostate disease and the development of specific inhibitors', *Molecular and Cellular Endocrinology* 248(1-2), 182-191).

La formación local de estradiol (E2) desempeña un papel central para el inicio y el avance de enfermedades de cáncer de mama y endometriosis. La reducción de los niveles tisulares de estrógenos y en especial de estradiol se logra mediante la administración terapéutica de inhibidores de aromatasa (para inhibir la formación de estrógenos a partir de andrógenos) y de inhibidores de sulfatasa (para bloquear la formación de estrona a partir de sulfato de estrona). Ambos enfoques terapéuticos tienen, sin embargo, la desventaja de que se reducen radicalmente los niveles sistémicos de estrógenos (A. Oster et al., *J. Med. Chem.* 2010, 53, 8176-8186). Hace poco se comprobó experimentalmente que las lesiones del endometrio están en condiciones de sintetizar estradiol de forma local (B. Delvoux et al., *J Clin Endocrinol Metab.* 2009, 94, 876-883). Para el subtipo de endometriosis ovárica, se describió una sobreexpresión del mRNA de AKR1C3 (T. Smuc et al., *Mol Cell Endocrinol.* 2009 Mar 25;301(1-2): 59-64).

Hay una gran demanda por la identificación de nuevos inhibidores de la enzima aldo-cetorreductasa 1C3 (AKR1C3) (sinónimos: 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 5 o prostaglandina F sintasa), ya que los inhibidores tienen un potencial para el tratamiento de enfermedades dependientes de hormonas tales como, por ejemplo, endometriosis pero también para el tratamiento de enfermedades no dependientes de hormonas (M. C. Byrns, Y. Jin, T. M. Penning, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* (2010); A. L. Lovering et al., *Cancer Res* 64(5), 1802-1810). Además de la endometriosis, también se cuentan cáncer de próstata (K. M. Fung et al., *Endocr Relat Cancer* 13(1), 169-180), hiperplasia de próstata (R. O. Roberts et al., *Prostate* 66(4), 392-404), carcinoma de endometrio (T. L. Rizner et al., *Mol Cell Endocrinol* 2006 248(1-2), 126-135), síndrome ovárico poliquístico (K. Qin et al., *J Endocrinol Metab* 2006, 91(1), 270-276), carcinoma de pulmón (Q. Lan et al., *Carcinogenesis* 2004, 25(11), 2177-2181), linfoma no Hodgkin (Q. Lan et al., *Hum Genet* 2007, 121(2), 161-168), alopecia (L. Colombe et al., *Exp Dermatol* 2007, 16(9), 762-769), obesidad (P. A. Svensson et al., *Cell Mol Biol Lett* 2008, 13(4), 599-613), carcinoma de vejiga (J. D. Figueroa, *Carcinogenesis* 2008, 29(10), 1955-1962), leucemia mielítica crónica (J. Birthwistle, *Mutat Res* 2009, 662(1-2), 67-74), carcinoma de células renales (J. T. Azzarello, *Int J Clin Exp Pathol* 2009, 3(2), 147-155), cáncer de mama (M. C. Byrns, *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010, 118(3), 177-187), madurez sexual precoz (C. He, *Hum Genet* 2010, 128(5), 515-527) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (S. Pierrou, *Am J Respir Crit care* 2007, 175(6), 577-586).

Algunos inhibidores de AKR1C3 son conocidos (artículo de reseña: Joanna M Day, Helena J Tutill, Atul Purohit y Michael J Reed, *Endocrine-Related Cancer* (2008) 15, 665-692). Como sustancia esteroide, se describió, por ejemplo, EM-1404 a base de la estructura de estratrieno con una unidad de espirolactona en la posición 17 (F. Labrie et al., patente US 6.541.463, 2003).



Otras sustancias esteroideas con unidad de lactona se hallan en P. Bydal, Van Luu-The, F. Labrie, D. Poirier, *European Journal of Medicinal Chemistry* 2009, 44, 632-644. Los derivados fluorados de estratrieno se describieron en D. Deluca, G. Moller, A. Rosinus, W. Elger, A. Hillisch, J. Adamski, *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006, 248, 218-224.

En el caso de los compuestos según la invención, se trata de sustancias a base de una estructura de estra-1,3,5(10),16-tetraeno sustituido con un heterociclo aromático en la posición 17 y un grupo aminocarbonilo en la posición 3. En S. E. Barrie et al. US 5604213, se describen derivados de 17-(3-piridil)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-

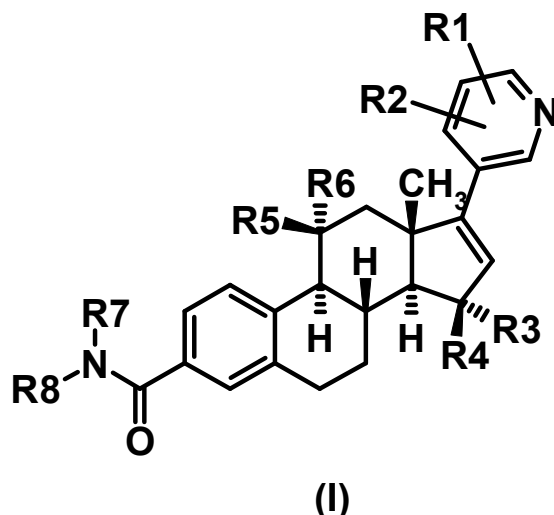
ol como inhibidores de 17 α -hidroxilasa/C17-20 liasa (Cyp17A1). En especial, se informa acerca de la sustancia 17-(3-piridil)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol. Sin embargo, en el documento US 5604213 no se describen derivados de 17-(3-piridil)estra-1,3,5(10),16-tetraeno sustituidos con un grupo aminocarbonilo en la posición 3. Los compuestos según la invención aquí reivindicados presentan además como grupo funcional un grupo carboxilo, con lo cual resulta otra diferencia estructural con las sustancias descritas en el documento US 5604213. Sorprendentemente, se halló ahora que los compuestos según la invención aquí reivindicados son potente inhibidores de AKR1C3 (comp. Ejemplo 31), pero sólo inhiben poco o nada el Cyp17A1 (comp. Ejemplo 32).

Los derivados de estra-1,3,5(10),16-tetraeno sustituidos con un grupo aminocarbonilo (-CONH₂) en la posición 3 se describen en el documento US 2005/0203075. Estos derivados, sin embargo, no están sustituidos con un heterociclo en la posición 17 de la estructura del estra-1,3,5(10),16-tetraeno.

Una reseña acerca de los derivados de 17-piridil- y 17-pirimidilandrostando que se describen como inhibidores de Cyp17A1, se halla en V. M. Moreira et al. *Current Medicinal Chemistry*, 2008 Vol. 15, N.º 9.

Es objeto de la presente invención proporcionar sustancias alternativas que actúan como inhibidores de AKR1C3. Los nuevos inhibidores de AKR1C3 aquí reivindicados muestran además, en comparación con el conocido inhibidor de AKR1C3 EM-1404, una solubilidad en agua claramente mejorada (comp. Ejemplo 33). De esta manera, se mejora la capacidad de formulación de los compuestos según la invención en medio de aplicación acuoso.

Son objeto de la presente invención los compuestos de la fórmula (I):



20 en donde
R1 y R2

son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, flúor, cloro, nitrilo, trifluorometilo, pentafluoretilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, -OCH₂CF₃, CH₃SO₂-, CH₃CH₂SO₂-, -(C=O)CH₃, carboxilo, alquilo C1-C4, hidroxilo, -CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CONH₂, -(C=O)NHalquilo, -(C=O)N(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃, -SO₂N(CH₃)₂ o el reemplazo de un grupo C-H en el anillo piridina por un átomo de nitrógeno y

25 R3 y R4

son hidrógeno o
R3 es hidroxilo, flúor, metoxi o etoxi y R4 es hidrógeno o
R3 es hidrógeno y R4 es hidroxilo, flúor, metoxi o etoxi y

30 R5 y R6

son hidrógeno o
R5 es flúor, hidroxilo, metoxi o etoxi y R6 es hidrógeno o
R5 es hidrógeno y R6 es flúor y

R7

35 es hidrógeno, alquilo C1-C4, cicloalquilo C3-C6, ciclopropilmetilo, trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo y

R8

es -CR^aR^b-COOH, en donde

R^a y R^b son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo o

R^a y R^b son juntos -(CH₂)_n- con n = 2, 3, 4 ó 5, en donde hasta 4 átomos de hidrógeno de los grupos CH₂ pueden estar reemplazados por átomos de flúor o

R^a y R^b son juntos -CH₂-O-CH₂-, -CH₂-NH-CH₂-, -CH₂-N(CH₃)-CH₂-, -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-NH-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-N(CH₃)-CH₂CH₂- o

R^a es hidrógeno, metilo o etilo y R^b junto con R7 son -(CH₂)_n- con n = 1, 2, 3, 4, en donde cada uno o hasta 4 átomos de hidrógeno de los grupos CH₂ pueden estar reemplazados por átomos de flúor o

R^a junto con R7 son -CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH₂-N(CH₃)-CH₂CH₂- y R^b es hidrógeno, metilo o etilo

o
-CR^cR^d-CR^eR^f-COOH, en donde

R^c, R^d, R^e R^f son hidrógeno o

R^c, R^d son, de modo independiente entre sí, metilo, etilo o juntos son -(CH₂)_n- con n = 2, 3, 4, 5 o -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂- y R^e, R^f son hidrógeno o

5 R^c, R^d son hidrógeno y R^e, R^f son, de modo independiente entre sí, metilo, etilo o juntos son -(CH₂)_n- con n = 2, 3, 4, 5, -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-NH-CH₂CH₂-, -CH₂CH₂-N(CH₃)-CH₂CH₂- o -CH₂-O-CH₂- o

R^c es metilo, etilo, trifluorometilo y R^d, R^e y R^f son hidrógeno o

R^c, R^d y R^f son hidrógeno y R^e es metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo o metoxi o

10 R^c y R^e juntos son -(CH₂)_n- con n = 1, 2, 3 ó 4 y R^d y R^f son hidrógeno o

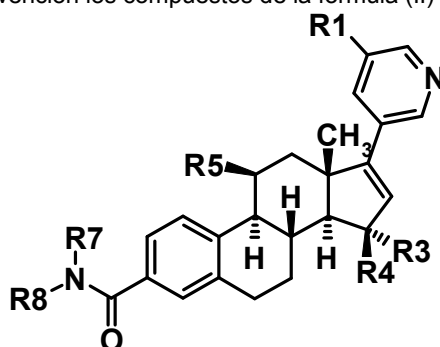
-CH₂-CH₂-CHR^g-COOH, en donde

R^g es hidrógeno o

R^g y R⁷ juntos son -CH₂- o -CH₂CH₂-

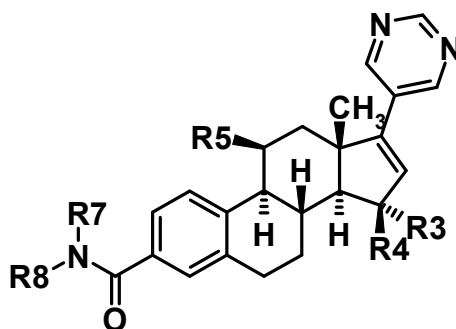
y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

También son objeto de la invención los compuestos de la fórmula (II) y de la fórmula (III)



(II)

15



(III)

en donde

R1

20 es hidrógeno, flúor, cloro, nitrilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metilo, etilo, trifluorometilo, -(C=O)CH₃ y

R3 y R4

son hidrógeno o

R3 es hidroxilo y R4 es hidrógeno o

R3 es hidrógeno y R4 es hidroxilo y

25 R5

es hidrógeno o flúor y

R7

es hidrógeno o alquilo C1-C4 y

R8

30 es -CR^aR^b-COOH, en donde

R^a y R^b son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, metilo o etilo o

R^a y R^b son juntos -(CH₂)_n- con n = 2, 3, 4 ó 5 o

R^a es hidrógeno y R^b junto con R7 son -(CH₂)_n con n = 3 ó 4 o

35 -CR^cR^d-CR^eR^f-COOH, en donde

R^c, R^d, R^e R^f son hidrógeno o

R^c, R^d son hidrógeno y R^e, R^f son, de modo independiente entre sí, metilo, etilo o juntos -(CH₂)_n- con n = 2, 3, 4, 5 o -CH₂CH₂-O-CH₂CH₂- o

R^c es metilo o etilo y R^d, R^e y R^f son hidrógeno o

- R^c y R^e son juntos $-(CH_2)_n-$ con n = 1, 2, 3 ó 4 y R^d y R^f son hidrógeno o $-CH_2-CH_2-CHR^g-COOH$, en donde R^g es hidrógeno o R^g y R7 juntos son $-CH_2CH_2-$
- 5 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.
También son objeto de la invención los compuestos de la fórmula (II) y de la fórmula (III), en donde
- R1 es hidrógeno, flúor, cloro, nitrilo, metoxi, trifluorometilo y
- 10 R3 y R4 son hidrógeno o R3 es hidroxilo y R4 es hidrógeno o R3 es hidrógeno y R4 es hidroxilo y
- R5 es hidrógeno o flúor y
- 15 R7 es hidrógeno, metilo o etilo y
- R8 es $-CR^aR^b-COOH$, en donde R^a y R^b son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, metilo o etilo o R^a es hidrógeno y R^b junto con R7 son $-(CH_2)_n-$ con n = 3 ó 4 o $-CR^cR^d-CR^eR^f-COOH$, en donde R^c, R^d, R^e R^f son hidrógeno o R^c, R^d son hidrógeno y R^e, R^f son, de modo independiente entre sí, metilo o etilo o juntos $-(CH_2)_n-$ con n = 2, 4, 5 o $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ o R^c es metilo y R^d, R^e y R^f son hidrógeno o R^c y R^e juntos son $-(CH_2)_n-$ con n = 3 ó 4 y R^d y R^f son hidrógeno o $-CH_2-CH_2-CHR^g-COOH$, en donde R^g es hidrógeno o R^g y R7 son juntos $-CH_2CH_2-$
- 20 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.
Además, son objeto de la invención los compuestos de la fórmula (II) y de la fórmula (III), en donde
- R1 es hidrógeno, flúor, metoxi, trifluorometilo y
- 35 R3 y R4 son hidrógeno o R3 es hidroxilo y R4 es hidrógeno o R3 es hidrógeno y R4 es hidroxilo y
- R5 es hidrógeno o flúor y
- 40 R7 es hidrógeno o metilo y
- R8 es $-CR^aR^b-COOH$, en donde R^a y R^b son, de modo independiente entre sí, hidrógeno o metilo o R^a es hidrógeno y R^b junto con R7 son $-(CH_2)_3-$ o $-CR^cR^d-CR^eR^f-COOH$ R^c, R^d, R^e R^f son hidrógeno, o R^c y R^d son hidrógeno y R^e y R^f metilo o son juntos $-(CH_2)_n-$ con n = 2 ó 4 o $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ o R^c es metilo y R^d, R^e y R^f son hidrógeno o R^c y R^e son juntos $-(CH_2)_3-$ y R^d y R^f son hidrógeno o $-CH_2-CH_2-CHR^g-COOH$ R^g es hidrógeno o R^g y R7 son $-CH_2CH_2-$
- 50 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.
También son objeto de la invención los compuestos
- 55 ácido 4-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino) metil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico
N-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)-*N*-metil-β-alanina
- 60 ácido 1-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino) metil]ciclopropan-1-carboxílico
ácido 1-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino)metil] ciclopentan-1-carboxílico
ácido 3-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino)-2,2-dimetilpropanoico
- 65 ácido 1-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil]piperidin-4-carboxílico
N-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)-2-metilalanina

ácido 4-({[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}amino)butanoico
N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-β-alanina
N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}glicina
 ácido (1*R**,2*S**)-2-({[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil} amino)ciclopentan-
 1-carboxílico
 ácido (S)-3-({[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}amino) butanoico
 ácido (R)-3-({[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}amino) butanoico
 ácido 3-({[17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}amino)-2,2-dimetilpropanoico
N-[17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-β-alanina
N-[17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-*N*-metil-β-alanina
N-[17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-β-alanina
 ácido 4-({[17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}amino)butanoico
N-metil-*N*-[17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-β-alanina
 2,2-dimetil-3-({[17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}amino)propanoico
N-({17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-β-alanina
N-metil-*N*-({17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il] carbonil}-β-alanina
N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-L-prolina
N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-D-prolina
 ácido 4-({[11β-fluoro-17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil} amino)butanoico
N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)-15α-hidroxiestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-*N*-metil-β-alanina
N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)-15β-hidroxiestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-*N*-metil-β-alanina
N-metil-*N*-[17-(6-metilpiridazin-4-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-β-alanina
N-metil-*N*-[17-(piridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-β-alanina
 ácido 4-({[17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}amino)butanoico
 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se halló que los derivados de estra-1,3,5[10],16-tetraen-3-carbonilamino según la invención actúan como inhibidores de AKR1C3. En la mayoría del rango estructural reivindicado, estas sustancias muestran una fuerte inhibición de AKR1C3 in vitro (valores de IC₅₀ menores que 50 nM) y sobre todo incluso valores de IC₅₀ < 20 nM. Además, estos derivados no muestran o muestran sólo una muy pequeña inhibición de Cyp17A1.

Los compuestos según la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, que comprendían los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos por la fórmula (I), mencionados a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, siempre y cuando en el caso de los compuestos comprendidos por la fórmula (I), mencionados a continuación no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

Los compuestos según la invención pueden existir en función de su estructura en formas estereoisoméricas (diastereómeros). En los compuestos de la fórmula (I), los estereocentros se pueden hallar en el radical R8 (y en caso de que R7 y R8 formen juntos un ciclo, también en este ciclo). La invención comprende, por ello, los diastereómeros y sus correspondientes mezclas. De tales mezclas de diastereómeros, se pueden aislar los componentes unitarios estereoisoméricos de forma conocida.

Siempre que los compuestos según la invención puedan existir en formas tautoméricas, la presente invención comprende todas las formas tautoméricas.

Como sales en el marco de la presente invención se prefieren sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Pero también están comprendidas las sales que no son apropiadas para aplicaciones farmacéuticas, pero que se pueden usar, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos según la invención.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden sales por adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención también comprenden sales de bases usuales tales como, a modo de ejemplo y preferentemente, sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y de potasio), sales de metales alcalinotérreos (por ejemplo, sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio, derivados de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, tales como, por ejemplo y preferentemente, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, dimetilaminoetanol, procaina, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina y *N*-metilpiperidina.

Como solvatos se mencionan, en el marco de la invención, aquellas formas de los compuestos según la invención que forman, en estado sólido o líquido por coordinación con moléculas de solventes, un complejo. Los hidratos son una forma especial de solvatos, en los que la coordinación se realiza con agua. Como solvatos se prefieren en el marco de la presente invención los hidratos.

Además, la presente invención comprende también profármacos de los compuestos según la invención. El término "profármacos" comprende compuestos que pueden ser en sí biológicamente activos o inactivos, sin embargo, durante su tiempo de permanencia en el cuerpo, se convierten en compuestos según la invención (por ejemplo, de forma metabólica o hidrolítica).

En el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen el siguiente significado, siempre que no se especifique otra cosa:

Alquilo C₁-C₄ representa un radical alquilo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo y con preferencia, metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, ter-butilo, isobutilo.

Grupo cicloalquilo C₃-C₆ con 3 a 6 átomos de carbono, en donde también el anillo puede estar parcialmente insaturado, representa, por ejemplo y con preferencia, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

Otro objeto de la invención son procedimientos para la preparación de los compuestos de la fórmula (I) según la invención. La preparación de los compuestos según la invención (I) se puede clarificar por el siguiente esquema de síntesis:

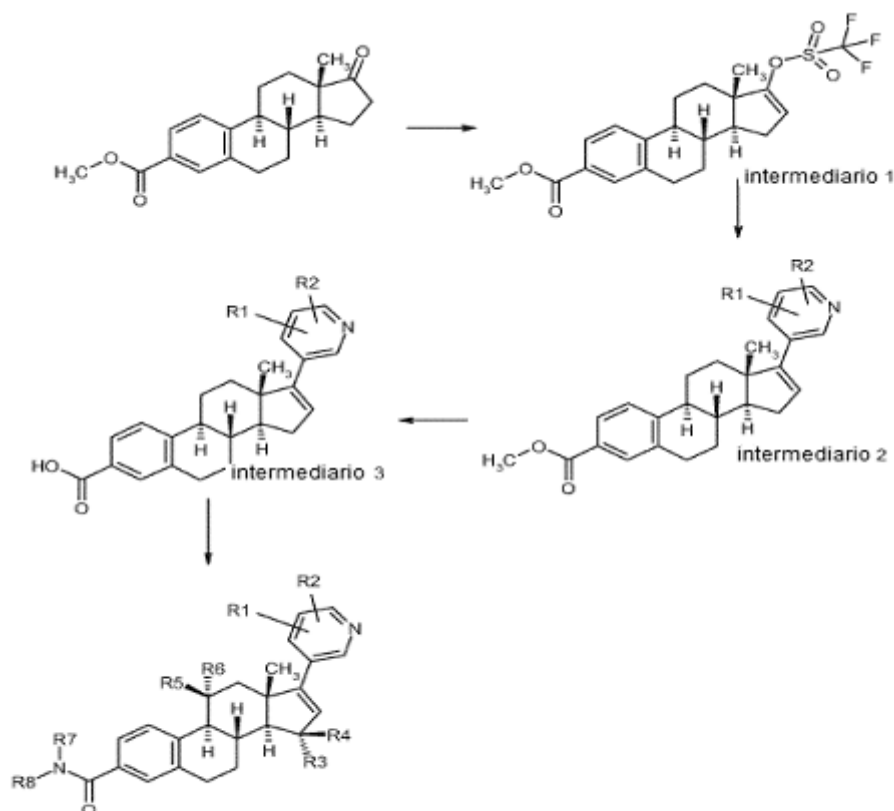
Una cantidad parcial de los compuestos según la invención se puede preparar a partir del 17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-carboxilato de metilo conocido de la literatura (Steroids, **1995**, 60, 3, 299 – 306) (Esquema de síntesis 1):

La reacción para formar el intermediario 1 se realiza usando anhídrido de ácido trifluorometansulfónico o *N,N*-bis(trifluorometansulfonil)anilina en presencia de una base como piridina, 2,6-dimetilpiridina o 2,6-di-*ter*-butilpiridina o en presencia de una amina terciaria como trietilamina o diisopropiletilamina o usando hexametsilazanos de metales alcalinos o diisopropilamida de litio (LDA) (J. Med. Chem., **1995**, 38, 2463 – 2471, J. Org. Chem., **1985**, 50, 1990 – 1992, JACS, **2009**, 131, 9014 – 9019, Archiv der Pharmazie (Weinheim, Alemania), **2001**, 334, 12, 373 – 374). Se prefiere la reacción con anhídrido de ácido trifluorometansulfónico en presencia de 2,6-di-*ter*-butilpiridina en diclorometano.

La preparación de los intermediarios 2 se realiza con ayuda de la reacción de *Suzuki* conocida por el experto. Para ello, se hace reaccionar el intermediario 1 con un ácido borónico aromático con contenido de nitrógeno, un éster de ácido borónico como, por ejemplo, un éster pinacólico de ácido borónico, un boronato de *MIDA* (D. M. Knapp et al. J. Am. Chem. Soc. **2009**, 131, 6961) o con una sal de trifluoroborato (G. A. Molander et al., J. Org. Chem. **2009**, 74, 973). Como catalizadores se tienen en cuenta un sinnúmero de catalizadores con contenido de paladio como, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de bis-(trifenilfosfina)-paladio (II) o dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio (II) (CAS 905459-27-0). De modo alternativo, se puede usar una fuente con contenido de paladio como, por ejemplo, acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II) o Pd(dba)₂ en combinación con un ligando con contenido de fósforo como, por ejemplo, trifenilfosfina, Sphos (D. M. Knapp et al., J. Am. Chem. Soc. **2009**, 131, 6961) o Ruphos (G. A. Molander, J. Org. Chem. **2009**, 74, 973). Se prefiere la reacción de ácidos borónicos en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) o dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio (II).

La preparación de los intermediarios 3 se realiza por saponificación del éster metílico según métodos conocidos del experto. Para ello, se mezcla el intermediario 2 en un solvente como tetrahidrofurano (THF), metanol o dimetilsulfóxido (DMSO) o en una mezcla de metanol y THF con soda cáustica o una solución acuosa de hidróxido de litio. Eventualmente, se calienta. Se prefiere la reacción en THF y metanol en presencia de soda cáustica o solución acuosa de hidróxido de litio a 40 °C.

La preparación de compuestos de ejemplo se realiza en dos etapas provenientes de los intermediarios 3 por un acoplamiento de amida con un éster de un aminoácido y por posterior conversión del éster de ácido carboxílico en el ácido carboxílico. Para el acoplamiento de amida (etapa A), se tienen en cuenta los reactivos conocidos por el experto tales como, por ejemplo, *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) [CAS 25952-53-8] o HATU hexafluorofosfonato de (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio. Además, como aditivos se pueden usar reactivos como hidrato de 1*H*-benzotriazol-1-ol (hidrato de HOBt [CAS 123333-53-9]) o 4-dimetilaminopiridina (DMAP). Como bases se pueden usar, por ejemplo, piridina, trietilamina o diisopropiletilamina. Se prefiere la reacción por medio de EDC, hidrato de HOBt y trietilamina. Para la conversión del éster de ácido carboxílico en el ácido carboxílico (etapa B) se pueden usar métodos de saponificación, en caso de que se trate, por ejemplo, de un éster metílico, etílico o bencílico, tal como se describe en la preparación de los intermediarios 3. Si se trata de un éster *ter*-butílico del ácido carboxílico, éste se puede convertir por medio de los métodos conocidos por el experto en el ácido carboxílico, por ejemplo, por medio de la reacción con ácido trifluoroacético en diclorometano o cloroformo o por reacción con ácido clorhídrico en 1,4-dioxano. Se prefiere la reacción con ácido trifluoroacético en diclorometano.

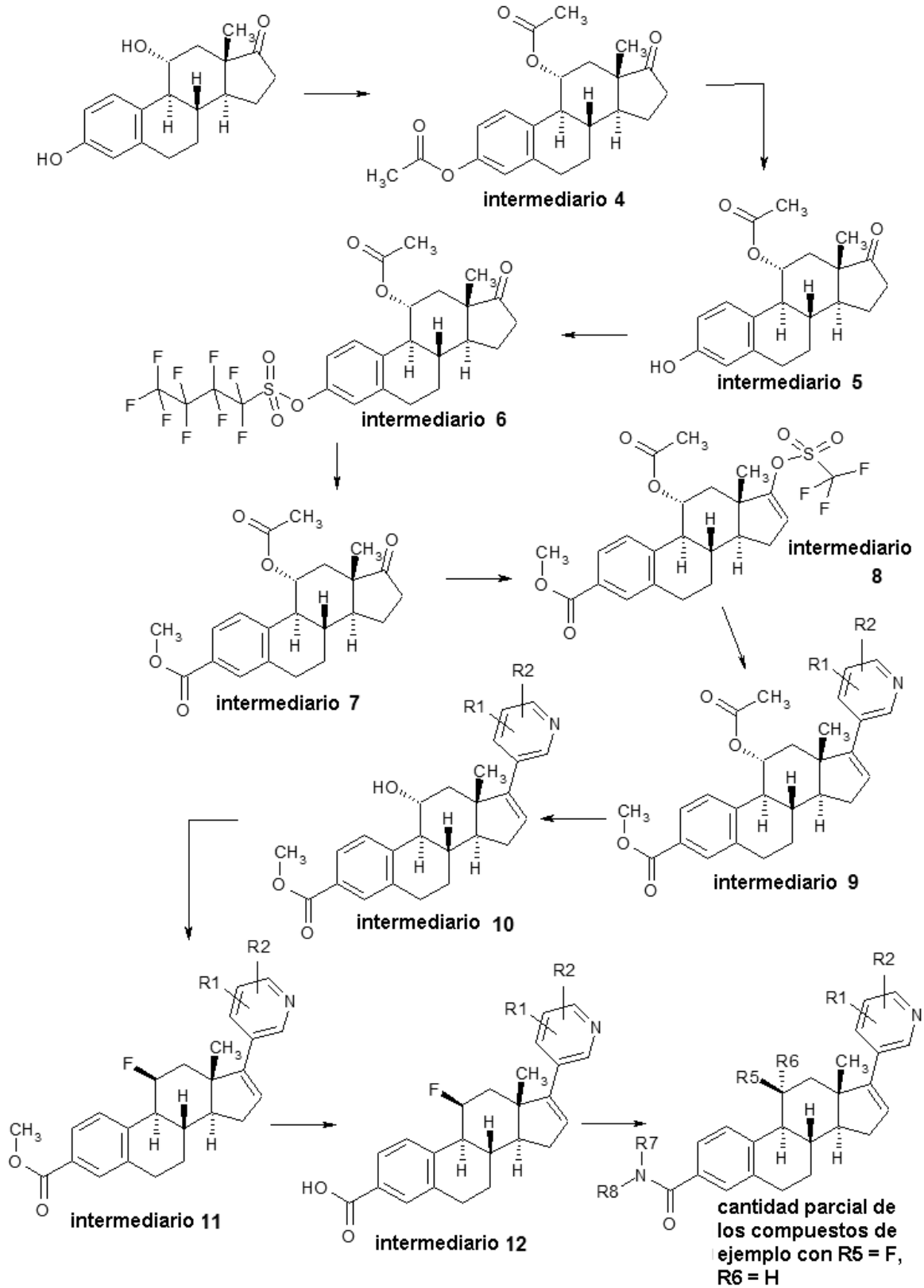


Cantidad parcial de los compuestos de ejemplo
con R3, R4, R5, R6 = H

5 Esquema de síntesis 1

Una cantidad parcial de los compuestos de la fórmula (I) según la invención se preparan con R5 = F y R6 = H, tal como se describe en el Esquema de síntesis 2:

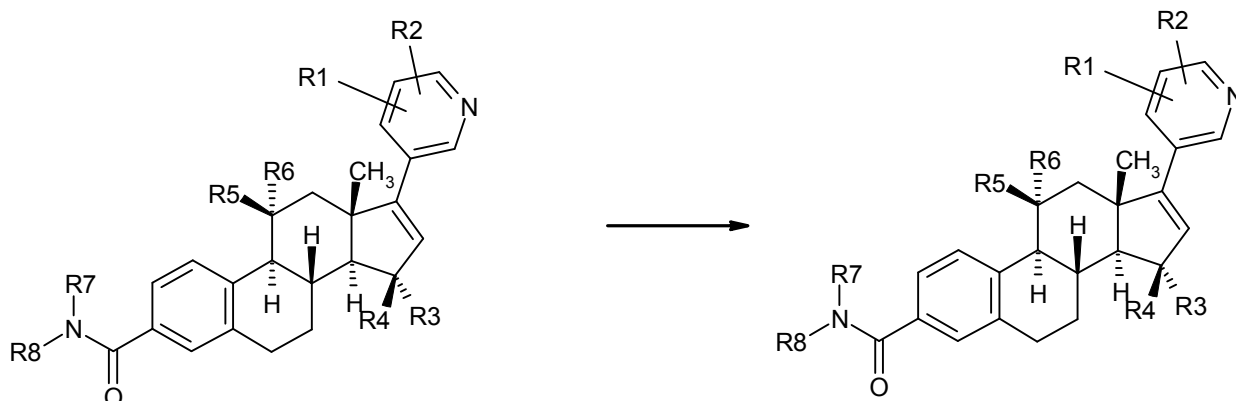
- 3,11 α -Dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona se hace reaccionar con anhídrido de ácido acético y piridina en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en diclorometano en el intermediario 4. La conversión en el intermediario 5 se realiza con hidrógeno-carbonato de sodio en metanol. La reacción del intermediario 5 con fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonilo y carbonato de potasio lleva al intermediario 6, que se convierte con acetato de paladio (II), 1,3-bis(difenilfosfino)propano, trietilamina en metanol y DMSO en un autoclave en una atmósfera de monóxido de carbono en el intermediario 7. La reacción en el intermediario 8 se realiza con métodos tal como se describen en la preparación del intermediario 1. La transformación del intermediario 8 en el intermediario 9 se lleva a cabo con métodos tal como se describen en la preparación del intermediario 2. El intermediario 9 se saponifica con carbonato de potasio en metanol en el intermediario 10. La transformación en el intermediario 11 se lleva a cabo con 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno y fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonilo en THF. La saponificación del intermediario 11 en el intermediario 12 se realiza en condiciones tal como se describen en la preparación del intermediario 3. Se prefiere la reacción en THF y metanol en presencia de solución acuosa de hidróxido de litio. La preparación de una cantidad parcial de los compuestos de ejemplo a partir del intermediario 12 se realiza análogamente a la preparación de los compuestos de ejemplo a partir del intermediario 3 tal como se describe en el Esquema de síntesis 1.



Esquema de síntesis 2

Una cantidad parcial de los compuestos de la fórmula (I) según la invención con la definición del sustituyente R3 = OH y R4 = H o R3 = H y R4 = OH se puede preparar tal como se aclara en el Esquema de síntesis 3. La reacción se realiza con microorganismos, por ejemplo, determinadas cepas de hongos apropiadas que permiten una hidroxilación regio- y estereoselectiva. A modo de ejemplo, es posible introducir de esta forma grupos hidroxilo regio- y estereoselectivos en la posición 15 de la estructura esteroide. Los derivados de 15-OH obtenidos

de esta manera son compuestos de ejemplo en el sentido de la invención y también se pueden seguir modificando en reacciones químicas posteriores.



5 cantidad parcial de los compuestos de ejemplo de la fórmula (I) con R3 y R4 = H

cantidad parcial de los compuestos de ejemplo de la fórmula (I) con R3 = OH y R4 = H, o R3 = H y R4 = OH

10 **Esquema de síntesis 3**

Los compuestos según la invención muestran en una forma no previsible un espectro de acción farmacológico valioso y ventajosas propiedades farmacocinéticas. Por ello, son apropiados para usar como medicamentos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades en el hombre y los animales. El término "tratamiento" en el marco de la presente invención incluye la prevención. La eficacia farmacéutica de los compuestos según la invención se puede explicar por medio de su acción como inhibidor de AKR1C3. Los compuestos según la invención son apropiados en especial, por este motivo, para el tratamiento y/o la prevención de endometriosis, leiomiomas uterinos, trastornos de sangrado uterino, de dismenorrea, de carcinoma de próstata, de hiperplasia de próstata, de acné, de seborrea, de alopecia, de madurez sexual precoz, de síndrome ovárico poliquístico, de cáncer de mama, de cáncer de pulmón, de carcinoma de endometrio, de carcinoma de células renales, de carcinoma de vejiga, de linfomas no Hodgkin, de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), de obesidad o de dolor inflamatorio.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en especial de las enfermedades antes mencionadas.

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en especial de las enfermedades antes mencionadas, utilizando una cantidad eficaz de los compuestos según la invención.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en especial de las enfermedades antes mencionadas.

Otro objeto de la presente invención son los compuestos según la invención para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades antes mencionadas.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención y al menos uno o varios otros principios activos, en especial para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades antes mencionadas. Como principios activos combinados apropiados se han de mencionar, por ejemplo y con preferencia: moduladores de receptores de estrógeno selectivos (SERMs), antagonistas de receptores de estrógeno (ER), inhibidores de aromataasa, inhibidores de 17 β -HSD1, inhibidores de esteroide sulfatasa (STS), agonistas y antagonistas de GnRH, antagonistas del receptor de kisspeptina (KISSR), moduladores selectivos del receptor de andrógeno (SARM), andrógenos, inhibidores de 5 α -reductasa, moduladores selectivos del receptor de progesterona (SPRM), gestágenos, antigestágenos, anticonceptivos orales, inhibidores de las proteína quinasas activadas por mitógenos (MAP), así como inhibidores de las MAP quinasas (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2), inhibidores de las proteína quinasas B (PKB α / β / γ ; Akt1/2/3), inhibidores de las fosfoinositida-3-quinasas (PI3K), inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina (CDK1/2), inhibidores de la vía de señales inducida por hipoxia (inhibidores HIF1alfa, activadores de las prolilhidroxilasas), inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), antagonistas del receptor de prostaglandina F (FP) (PTGFR), e inhibidores inflamatorios no esteroides (NSAID).

La invención también se refiere a preparados farmacéuticos que contienen al menos un compuesto de la fórmula general I (o sales por adición de ácidos fisiológicamente tolerables con ácidos orgánicos e inorgánicos) y el uso de estos compuestos para la preparación de medicamentos, en especial para las indicaciones mencionadas previamente.

Los compuestos se pueden usar para las indicaciones previamente mencionadas, tanto después de administración oral como parenteral.

Los compuestos según la invención pueden actuar de manera sistémica y/o local. Para ello, se pueden aplicar de manera apropiada como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o stent.

5 Para estas vías de aplicación, se pueden administrar los compuestos según la invención en formas de aplicación apropiadas.

Para la aplicación oral, son apropiadas según el estado de la técnica las formas de aplicación que suministran los compuestos según la invención de función rápida y/o modificados, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos recubiertos y no recubiertos, por ejemplo, con cubiertas resistentes a los jugos gástricos o de disolución retardada o insoluble, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos que se desintegran rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, granulados, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

10 La aplicación parenteral puede ocurrir pasando por alto una etapa de resorción (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o incorporando una resorción (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la aplicación parenteral, son apropiadas como formas de aplicación, por ejemplo, preparaciones inyectables y de infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

15 Para las demás vías de aplicación, son apropiadas, por ejemplo, las formas farmacéuticas inhalativas (por ejemplo, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones nasales, sprays nasales; comprimidos de aplicación lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (como, por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos espolvoreables, implantes, espirales intrauterinas, anillos vaginales o stents.

20 Los compuestos según la invención se pueden convertir en las formas de aplicación explicadas. Esto se puede realizar de una manera en sí conocida por mezcla con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente apropiados. Entre estos excipientes se cuentan, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o reticulantes (por ejemplo, dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o del olor.

25 Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen al menos un compuesto según la invención, usualmente junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente apropiados, así como su uso para los fines antes mencionados.

30 En caso de una aplicación oral, la cantidad por día es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal. La cantidad de un compuesto de la fórmula general I por administrar oscila dentro de un amplio rango y puede cubrir toda cantidad efectiva. En función del estado por tratar y el tipo de administración, la cantidad del compuesto administrado puede ser de 0,01 – 100 mg / kg de peso corporal por día.

35 A pesar de ello, también puede ser eventualmente necesario apartarse de las cantidades mencionadas, para ser precisos, en función del peso corporal, la vía de aplicación, el comportamiento individual frente al principio activo, el tipo de preparación y el momento o intervalo en el que se realiza la aplicación. De esta manera, en algunos casos puede ser suficiente menos de la cantidad mínima previamente mencionada, mientras que, en otros casos, se debe superar el límite superior mencionado. En el caso de la aplicación de mayores cantidades, puede ser recomendable dividir las en varias aplicaciones individuales a lo largo del día.

40 Los porcentajes en los siguientes ensayos y ejemplos, siempre que no se indique otra cosa, son porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de solventes, relaciones de dilución e indicaciones de concentraciones de soluciones líquidas-líquidas se refieren, en cada caso, al volumen.

Índice de abreviaturas químicas

Abreviaturas y acrónimos:

DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
d. t.	<u>del teórico (en caso del rendimiento)</u>
h	<u>hora(s)</u>
HPLC	cromatografía líquida a alta presión, de alto rendimiento
LC-MS	cromatografía líquida-espectroscopia de masa acoplada
ES-MS	espectroscopia de masa por electronebulización
min	minuto(s)
MS	espectroscopia de masa
RMN	espectroscopia por resonancia magnética
TA	temperatura ambiente
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

Purificación de los compuestos según la invención

En algunos casos, los compuestos según la invención se podían purificar por HPLC preparativa, por ejemplo, mediante un equipo autopurificador de la empresa Waters (detección de los compuestos por detección UV, así como ionización por electronebulización) en combinación con columnas de HPLC preempaquetadas asequibles en comercios (por ejemplo, columna XBridge (empresa Waters), C18, 5 μ m, 30 x 100 mm). Como sistema de solventes, se usaron acetonitrilo / agua con adición de ácido fórmico. Se pueden usar otros aditivos conocidos por el experto como, por ejemplo, amoníaco, acetato de amonio o ácido trifluoroacético. En vez de acetonitrilo, se puede usar también, por ejemplo, metanol.

En algunos casos, se usó el siguiente método para la separación por HPLC preparativa:

<i>Sistema:</i>	sistema de autopurificación Waters: bomba 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 μ m 100x30 mm
<i>Solvente:</i>	A = H ₂ O + 0,1% vol. de ácido fórmico (99%) B = acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0–1 min 1% de B, 1–8 min 1–99% de B, 8–10 min 99% de B
<i>Flujo:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	temperatura ambiente
<i>Inyección:</i>	1 x 2,5 ml
<i>Detección:</i>	rango de barrido DAD 210–400 nm MS ESI+, ESI–, rango de barrido 160–1000 m/z

Para eliminar la mezcla de solventes por HPLC, se usó una liofilización o una centrifugación al vacío. Si los compuestos así obtenidos existen como sales de TFA o sales de formiato, se pueden convertir en las correspondientes bases libres por medio de procedimientos estándar de laboratorio conocidos por el especialista.

En algunos casos, los compuestos según la invención se pudieron purificar por cromatografía en gel de sílice. En este caso, se tuvieron en cuenta, por ejemplo, cartuchos preempaquetados de gel de sílice (por ejemplo, de la empresa Separtis, *Isolute® Flash silica gel*) en combinación con el equipo cromatográfico Flashmaster II (Argonaut/Biotage) y solventes o mezclas de cromatografía como, por ejemplo, hexano, acetato de etilo, así como diclorometano y metanol.

Análisis de las estructuras de los compuestos según la invención:

En algunos casos, se analizaron los compuestos según la invención por LC–MS:

En algunos casos, se usó el siguiente método de análisis:

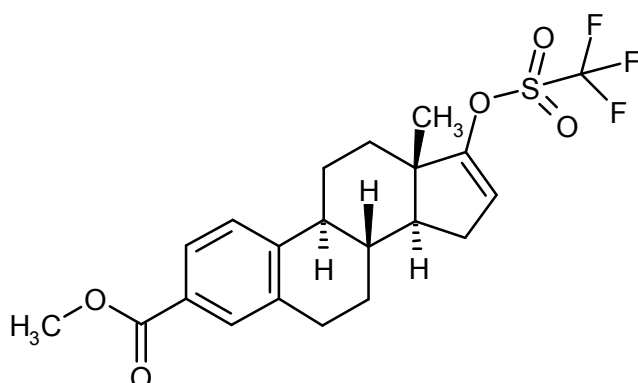
Instrumento: Waters Acquity UPLC–MS SQD; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1% vol. de ácido fórmico (99%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0–1,6 min 1–99% de B, 1,6–2,0 min 99% B; Flujo 0,8 ml/min; Temperatura: 60 °C; Inyección: 2 μ l; DAD scan: 210–400 nm

En el caso de los datos de RMN de los compuestos según la invención, rigen los siguientes significados:

s	singulete
d	doblete
t	triplete
q	cuarteto
quin	quinteto
m	multiplete
br	ancho
mc	multiplete centrado

Síntesis de los compuestos según la invención:**Intermediario 1**

17–[[trifluorometil)sulfonil]oxi]estra–1,3,5(10),16–tetraen–3–carboxilato de metilo

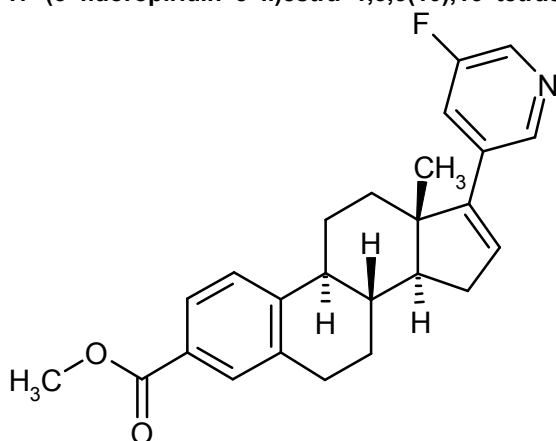


Se vertieron gota a gota a una mezcla de 5,00 g (16,0 mmol) de 17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-carboxilato de metilo (Steroids, **1995**, 60, 3, 299 – 306) en 100 ml de diclorometano y 5,3 ml de 2,6-di-*ter*-butilpiridina 3,2 ml de anhídrido de ácido trifluorometansulfónico y se agitó durante 20 h a temperatura ambiente. Se vertió cuidadosamente en 250 ml de solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se agitó durante 40 min y se separaron las fases, se extrajo dos veces con diclorometano y se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y solución de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Después de extraer con hexano, se obtuvieron 4,55 g del compuesto del título como sustancia sólida.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CLOROFORMO-*d*): δ [ppm] = 1,01 (s, 3H), 1,37 – 1,74 (m, 5H), 1,81 (td, 1H), 1,88 – 2,02 (m, 2H), 2,05 – 2,19 (m, 1H), 2,27 – 2,55 (m, 3H), 2,83 – 3,11 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 5,63 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,68 – 7,90 (m, 2H).

Intermediario 2-a

17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo

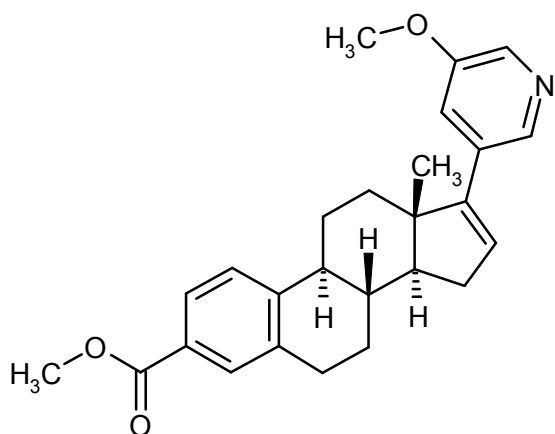


8,00 g (2,25 mmol) de 17-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo y 3,55 g (1,4 equiv.) de ácido 5-fluoropiridin-3-borónico se dispusieron en 60 ml de tolueno y 40 ml de etanol. Luego se añadieron 1,53 g (2,0 equiv.) de cloruro de litio, 24 ml de solución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 1,04 g (5% en moles) de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y se calentó durante 3,5 h hasta 100 °C. Se añadió agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, solución de cloruro de sodio y se concentró. Después de purificar por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) se obtuvieron 5,5 g (78% d. t.) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, CLOROFORMO-*d*): δ [ppm] = 1,06 (s, 3H), 1,47 – 1,63 (m, 1H), 1,63 – 1,78 (m, 3H), 1,84 (td, 1H), 1,98 – 2,06 (m, 1H), 2,13 – 2,26 (m, 2H), 2,35 – 2,51 (m, 3H), 2,98 (dd, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,10 (dd, 1H), 7,32 – 7,44 (m, 2H), 7,76 – 7,86 (m, 2H), 8,36 (br. s., 1H), 8,48 (s, 1H).

Intermediario 2-b

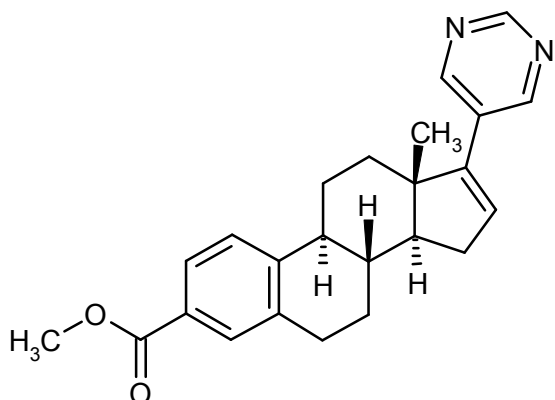
17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo



Análogamente a la preparación del intermediario 2-a, se hicieron reaccionar 2,00 g (4,50 mmol) de intermediario 1 con 0,96 g (1,4 equiv.) de ácido (5-metoxipiridin-3-il)borónico en presencia de 260 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) a 100 °C durante la noche en 1,4 g (76% d. t.) del compuesto del título.

¹H-RMN (300MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm] = 1,05 (s, 3H), 1,43 – 1,60 (m, 1H), 1,62 – 1,89 (m, 4H), 1,95 – 2,08 (m, 1H), 2,10 – 2,25 (m, 2H), 2,30 – 2,53 (m, 3H), 2,98 (dd, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,00 – 6,08 (m, 1H), 7,16 – 7,22 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,75 – 7,83 (m, 2H), 8,20 (d, 1H), 8,28 (d, 1H).

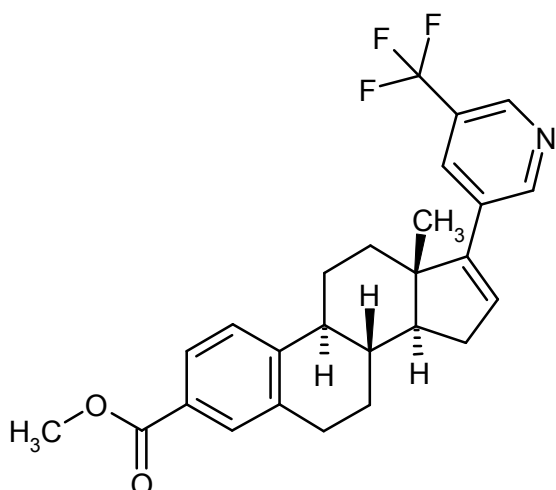
10 **Intermediario 2-c**
17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo



Análogamente a la preparación del intermediario 2-a, se hicieron reaccionar 3,00 g (6,75 mmol) de intermediario 1 con 1,17 g (1,4 equiv.) de ácido pirimidin-5-ilborónico en presencia de 390 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) a 100 °C durante la noche en 1,70 g (64% d. t.) del compuesto del título.

¹H-RMN (400MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm] = 1,06 (s, 3H), 1,47 – 1,59 (m, 1H), 1,65 – 1,80 (m, 3H), 1,85 (td, 1H), 1,98 – 2,06 (m, 1H), 2,12 – 2,25 (m, 2H), 2,36 – 2,53 (m, 3H), 2,98 (dd, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,14 (dd, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,76 – 7,85 (m, 2H), 8,76 (s, 2H), 9,09 (s, 1H).

20 **Intermediario 2-d**
17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo

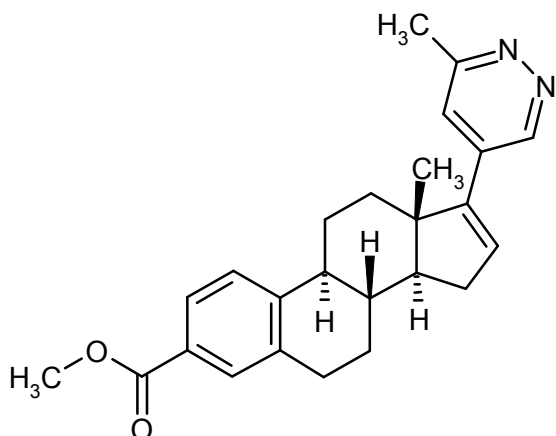


Análogamente a la preparación del intermediario 2-a, se hicieron reaccionar 1,66 g (3,74 mmol) de intermediario 1 con 1,00 g (1,4 equiv.) de ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico en presencia de 216 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) a 100 °C durante la noche en 1,20 g (73% d. t.) del compuesto del título.

5 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm] = 1,08 (s, 3H), 1,49 – 1,89 (m, 6H), 1,97 – 2,09 (m, 1H), 2,09 – 2,28 (m, 2H), 2,35 – 2,54 (m, 3H), 2,98 (dd, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,15 (dd, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,77 – 7,85 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,83 (s, 2H).

Intermediario 2-e

10 **17-(6-metilpiridazin-4-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo**

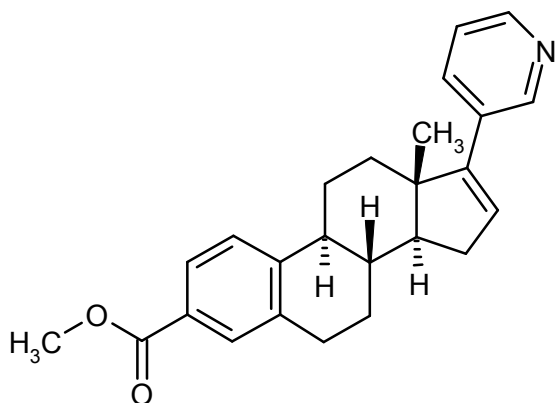


Análogamente a la preparación del intermediario 2-a, se hicieron reaccionar 180 mg (3,74 mmol) de intermediario 1 con 125 mg (1,4 equiv.) de 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina en presencia de 14 mg de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) a 100 °C. Se obtuvieron después de una elaboración acuosa como se describió en la preparación del intermediario 2-a 201 mg de un producto crudo, que se usó sin ulterior purificación para la preparación del intermediario 3-e.

15

Intermediario 2-f

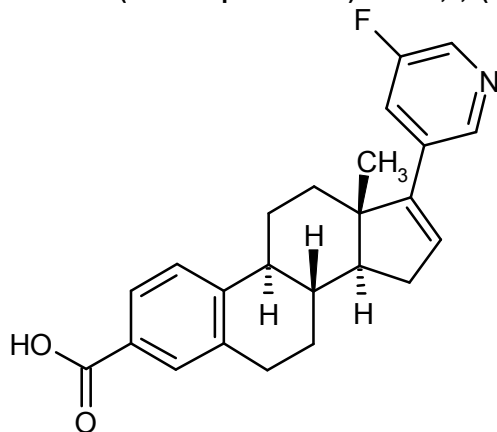
20 **17-(piridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo**



5 Análogamente a la preparación del intermediario 2-a, se hicieron reaccionar 500 mg (1,13 mmol) de intermediario 1 con 194 mg (1,4 equiv.) de ácido piridin-3-ilborónico en presencia de 39 mg de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) a 100 °C en un lapso de 18 h. Se obtuvieron después de una elaboración acuosa 462 mg de un producto crudo, que se usó sin ulterior purificación para la preparación del intermediario 3-f.

Intermediario 3-a

Ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico

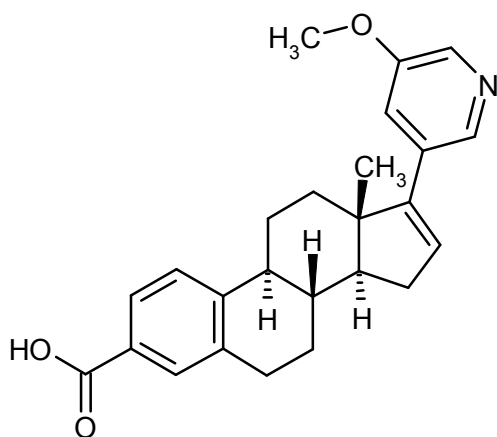


10 372 mg (0,95 mmol) del intermediario 2-a se dispusieron en 50 ml de THF y 3 ml de metanol. Se añadió una solución de 120 mg de hidróxido de litio en 3 ml de agua y se deja agitar durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadieron nuevamente 5 equiv. de hidróxido de litio, se agitó durante 24 h a temperatura ambiente y durante 18 h a 40 °C. Se diluyó con agua, se acidificó con solución acuosa al 10% de ácido cítrico hasta pH 4, se añadió acetato de etilo, se filtró la sustancia sólida y se obtuvo después de lavar la sustancia sólida con acetato de etilo y agua y secar 153 mg (43% d. t.) del compuesto del título. La fase orgánica del filtrado se separó y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Después de lavar las fases orgánicas combinadas con solución de cloruro de sodio, secar sobre sulfato de sodio y concentrar, se obtuvo un residuo que se extrajo en éter dietílico. Después de secar se obtuvieron otros 143 mg (40% d. t.) del compuesto del título.

15 ¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,38 – 1,78 (m, 5H), 1,83 – 1,97 (m, 1H), 2,05 – 2,21 (m, 2H), 2,25 – 2,43 (m, 3H), 2,89 (dd, 2H), 6,27 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,58 – 7,72 (m, 3H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (t, 1H).

Intermediario 3-b

Ácido 17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico

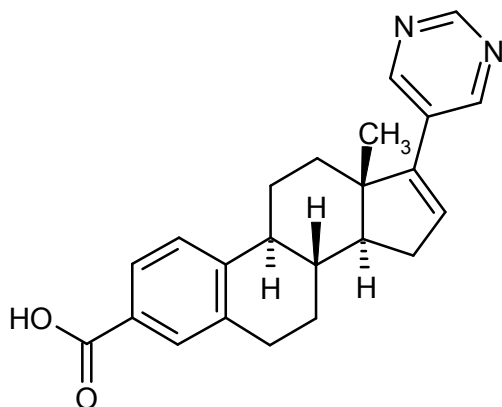


Una solución de 1,4 g (3,47 mmol) de 17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo en 30 ml de THF, 4 ml de metanol y 8,7 ml de soda cáustica 2 M se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se calentó durante 8,5 h hasta 40 °C. Se diluyó con agua, se acidificó con solución al 10% de ácido cítrico hasta pH = 4, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro de sodio y se concentró. Después de extraer el producto crudo con éter, se obtuvieron 1,2 g (89% d. t.) del compuesto del título.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,98 (s, 3H), 1,34 – 1,81 (m, 5H), 1,84 – 1,97 (m, 1H), 2,03 – 2,19 (m, 2H), 2,21 – 2,43 (m, 3H), 2,89 (dd, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,12 – 6,20 (m, 1H), 7,20 – 7,29 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,59 – 7,70 (m, 2H), 8,15 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

Intermediario 3-c

Ácido 17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico

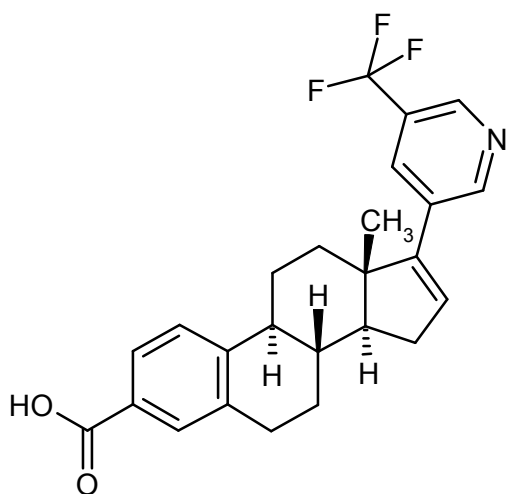


Una mezcla de 1,70 g (4,54 mmol) de 17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo, 40 ml de THF, 11,3 ml de soda cáustica 2 M y 5 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego durante 8,5 h a 40 °C 8,5 h y después durante la noche a temperatura ambiente. Se diluyó con agua, se acidificó con solución al 10% de ácido cítrico a pH = 4 y se añadió acetato de etilo. La sustancia sólida insoluble se filtró y se secó. Se obtuvieron 1,3 g (79% d. t.) del compuesto del título.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,39 – 1,79 (m, 5H), 1,84 – 1,97 (m, 1H), 2,06 – 2,21 (m, 2H), 2,26 – 2,44 (m, 3H), 2,89 (dd, 2H), 6,28 – 6,33 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,59 – 7,69 (m, 2H), 8,83 (s, 2H), 9,04 (s, 1H), 12,7 (br. s., 1H).

Intermediario 3-d

Ácido 17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico

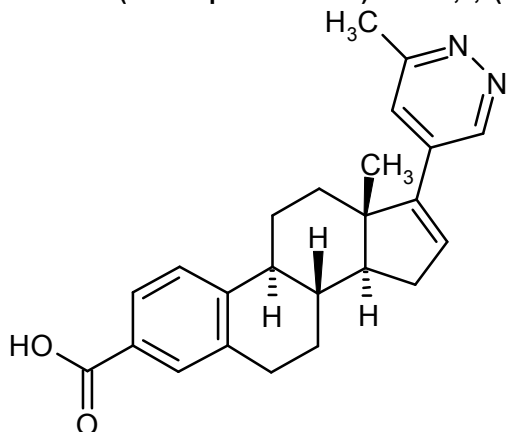


1,2 g de 17-[(5-(trifluorometil)piridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo se dispusieron en 12 ml de THF, y se añadió una solución de 0,23 g de hidróxido de litio en 12 ml de agua y se dejó agitar a 40 °C durante la noche. Se diluyó con agua, se acidificó con solución al 10% de ácido cítrico a pH = 4 y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Se lavó con solución de cloruro de sodio, se concentró y se agitó con éter dietílico. Se obtuvieron 850 mg del compuesto del título como sustancia sólida.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,01 (s, 3H), 1,37 – 1,50 (m, 1H), 1,50 – 1,69 (m, 3H), 1,76 (td, 1H), 1,86 – 1,95 (m, 1H), 2,08 – 2,19 (m, 2H), 2,27 – 2,44 (m, 3H), 2,90 (dd, 2H), 6,36 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,61 – 7,68 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,82 – 8,86 (m, 1H), 8,90 (d, 1H), 12,7 (br. s., 1H).

Intermediario 3-e

Ácido 17-(6-metilpiridazin-4-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico

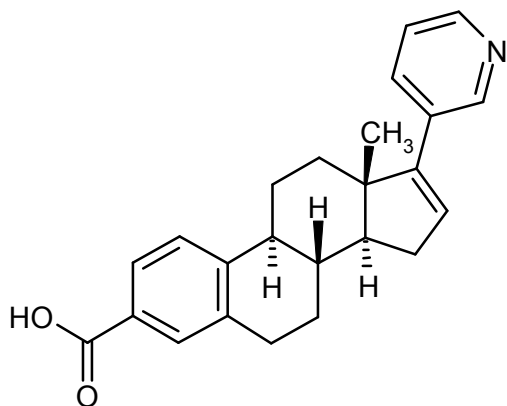


201 mg de 17-(6-metilpiridazin-4-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo (producto crudo) se dispusieron en 3 ml de THF y 0,5 ml de metanol, se añadieron 1,3 ml de una solución 2 M de soda cáustica y se dejó agitar a 40 °C durante la noche. Se diluyó con agua, se acidificó con solución al 10% de ácido cítrico a pH = 4, se extrajo tres veces con acetato de etilo y se concentró. Después de purificar el residuo por HPLC preparativa, se obtuvieron 42 mg del compuesto del título en forma de producto crudo.

C₂₄H₂₆N₂O₂ (374,5). MS-ES+ masa hallada: 374,20.

Intermediario 3-f

Ácido 17-(piridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico



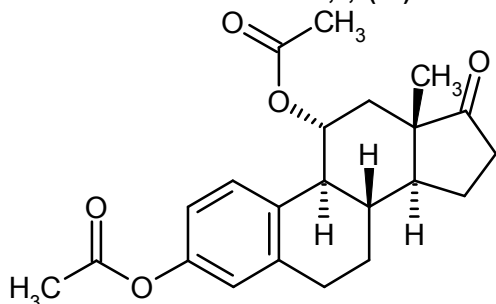
462 mg de 17-(piridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo (producto crudo) se disolvieron en 4 ml de THF y 1 ml de metanol, se añadieron 3 ml de una solución 2 M de soda cáustica y se dejó agitar a 40 °C durante la noche. Se diluyó con agua, se acidificó con solución al 10% de ácido cítrico a pH = 4 y se añadió acetato de etilo. La sustancia sólida insoluble residual se filtró, se lavó con agua y acetato de etilo y se secó al vacío. Se obtuvieron 375 mg (84% d. t.) del compuesto del título.

$C_{24}H_{25}NO_2$ (359,47). MS-ES+ masa hallada: 359,00.

1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,35 – 1,78 (m, 6H), 1,84 – 1,96 (m, 1H), 2,03 – 2,18 (m, 2H), 2,21 – 2,44 (m, 4H), 2,89 (dd, 2H), 6,10 – 6,14 (m, 1H), 7,29 – 7,39 (m, 2H), 7,57 – 7,68 (m, 2H), 7,77 (dt, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,59 (d, 1H).

Intermediario 4

Diacetato de 17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3,11 α -diilo

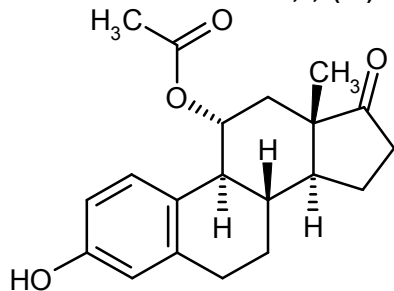


A una solución de 10,0 g (34,9 mmol) de 3,11 α -dihidroiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 100 ml de diclorometano se vertieron gota a gota a temperatura ambiente 13,2 ml (4,0 equiv.) de anhídrido de ácido acético y se enfrió la mezcla de reacción hasta 5 °C. Luego se vertieron gota a gota 14,1 ml de piridina y se dejó llegar a temperatura ambiente después de 10 min y se agitó durante 4 h. Se añadió una punta de espátula de DMAP y se dejó agitar durante 72 h a temperatura ambiente. Se vertió en 500 ml de agua, se separaron las fases, se extrajo con diclorometano, se lavó con ácido clorhídrico 1 M, agua, solución de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se obtuvieron 12,9 g (99% d. t.) de un sólido blanco.

1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,81 (s, 3H), 1,29 (t, 1H), 1,43 – 1,72 (m, 4H), 1,79 – 2,00 (m, 2H), 2,00 – 2,06 (m, 3H), 2,06 – 2,19 (m, 2H), 2,19 – 2,25 (m, 3H), 2,42 – 2,57 (m, superpuesto por señal de DMSO), 2,76 (t, 2H), 5,26 (td, 1H), 6,82 – 6,89 (m, 2H), 6,97 (d, 1H).

Intermediario 5

3-hidroxi-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-11 α -il-acetato



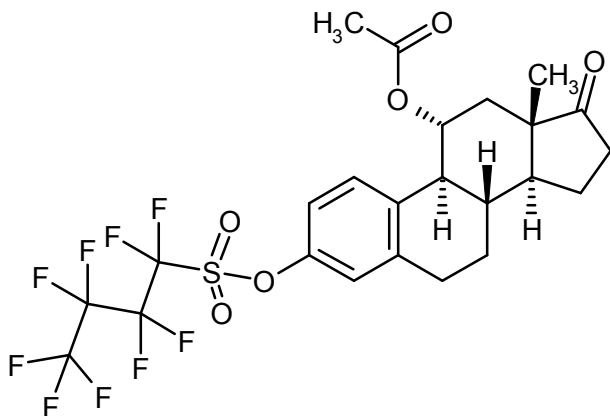
12,9 g (34,7 mmol) de diacetato de 17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3,11 α -diilo en 100 ml de metanol se mezclaron con 14,6 g (5 equiv.) de hidrógeno-carbonato de sodio y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se mezcló con 100 ml de agua y 1 ml de ácido clorhídrico 1 M y se dejó bajo agitación

durante 30 min. Se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. En este caso, se juntó en la fase orgánica una sustancia sólida que se filtró por succión y se secó. Se obtuvieron 3,74 g (33% d. t.) del compuesto del título. Adicionalmente, se aislaron 6,39 g (56% d. t.) del compuesto del título por lavado de la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, secado sobre sulfato de sodio, concentración, extracción del residuo en acetato de etilo, filtrado por succión y secado al vacío.

$^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,79 (s, 3H), 1,25 (t, 1H), 1,36 – 1,69 (m, 4H), 1,75 – 1,98 (m, 2H), 1,98 – 2,18 (m, 5H), 2,34 – 2,43 (m), 2,68 (t, 2H), 5,16 (td, 1H), 6,43 – 6,55 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 9,07 (s, 1H).

Intermediario 6

10 Acetato de 3-[[[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutil)sulfonyl]oxi]-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-11 α -ilo

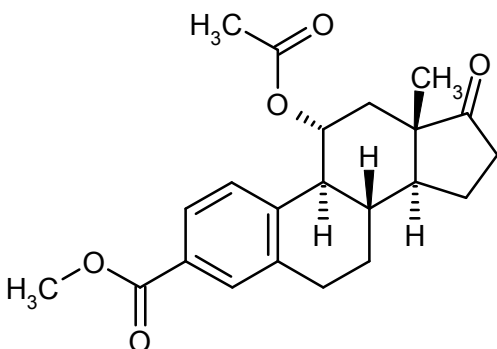


Una solución de 10,1 g (31 mmol) de acetato de 3-hidroxi-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-11 α -ilo en 20 ml de THF se mezcló con 12,8 g (3 equiv.) de carbonato de potasio y 6,5 ml (1,2 equiv.) de fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonyl y se calentó durante 4 h a reflujo y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió nuevamente 1 ml de fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonyl y se calentó durante 3 h a reflujo. Se mezcló con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se dejó bajo agitación durante 20 min, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa tres veces con 50 ml de acetato de etilo por vez. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 50 ml de agua por vez y dos veces con 50 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Después de purificar por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) se obtuvieron 18,1 g (96% d. t.) de acetato de 3-[[[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutil)sulfonyl]oxi]-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-11 α -ilo.

$^1\text{H-RMN}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm] = 0,85 (s, 3H), 1,26 – 1,37 (m, 1H), 1,47 – 1,76 (m, 4H), 1,83 – 2,02 (m, 2H), 2,03 – 2,25 (m, 5H), entält s bei 2,06 ppm, 2,41 – 2,47 (m), 2,59 (t, 1H), 2,77 – 2,95 (m, 2H), 5,29 (td, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,23 – 7,29 (m, 2H).

Intermediario 7

11 α -acetoxi-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-carboxilato de metilo



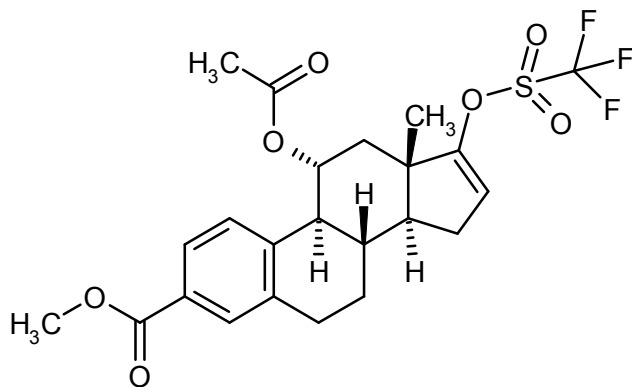
10,0 g (16,4 mmol) de acetato de 3-[[[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutil)sulfonyl]oxi]-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-11 α -ilo, 230 mg (6% en moles) de acetato de paladio (II) y 440 mg (6% en moles) de 1,3-bis(difenilfosfino)propano se dispusieron bajo argón en un autoclave y se mezclaron con 36 ml de metanol, 54 ml de DMSO y 6 ml de trietilamina. La mezcla de reacción se enjuagó tres veces con monóxido de carbono y se agitó a 7,5 bar de presión de monóxido de carbono durante 30 min a temperatura ambiente. Luego se relajó el autoclave, se evacuó y se agitó a 6,8 bar de presión de monóxido de carbono a 70 °C durante 3,5 h. Se concentró, y el residuo se extrajo en agua y acetato de etilo. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1 M y solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Después de purificar el residuo por cromatografía en

columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) se obtuvieron 5,96 g (98% d. t.) del compuesto del título como sustancia sólida.

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,81 (s, 3H), 1,29 (t, 1H), 1,40 – 1,76 (m, 4H), 1,78 – 2,00 (m, 2H), 2,00 – 2,21 (m, 5H, contiene s a 2,03 ppm), 2,37 – 2,52 (m, cubierto por señal de DMSO), 2,59 (t, 1H), 2,72 – 2,93 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 5,29 (td, 1H), 5,23 – 5,38 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,68 – 7,75 (m, 2H).

Intermediario 8

11α-acetoxi-17-[[trifluorometil]sulfonyloxi]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo

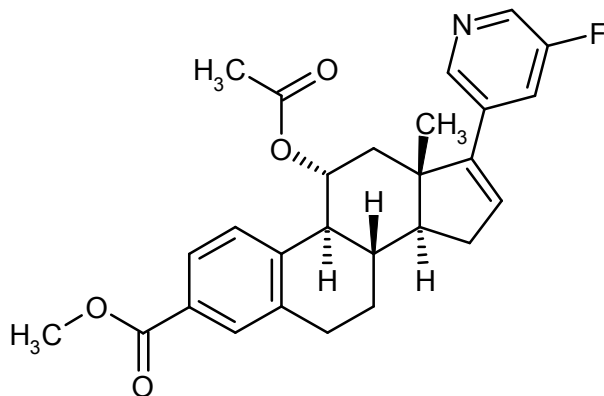


2,96 g (7,99 mmol) de 11α-acetoxi-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-carboxilato de metilo se hicieron reaccionar de forma análoga a la preparación de intermediario 1 en 5,13 g del compuesto del título como producto crudo (aún contenía 2,6-di-*ter*-butilpiridina).

¹H-RMN (300MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,93 (s, 3H), 1,41 – 1,71 (m, 3H), 1,71 – 1,87 (m, 1H), 1,87 – 2,16 (m, 5H, contiene s a 2,03 ppm), 2,16 – 2,40 (m, 2H), 2,67 (t, 1H), 2,74 – 2,93 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 5,34 (td, 1H), 5,75 – 5,82 (m, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,67 – 7,75 (m, 2H).

Intermediario 9

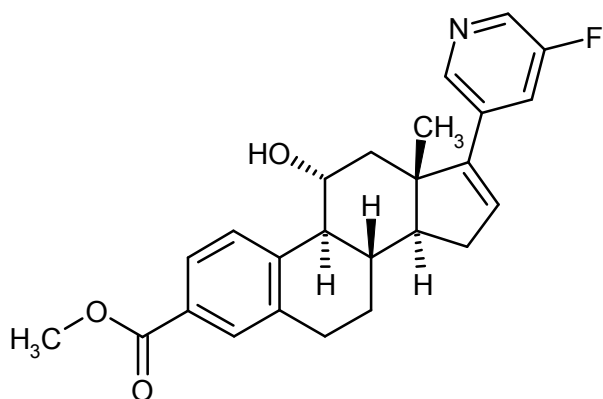
11α-acetoxi-17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo



2,50 g (4,98 mmol) de 11α-acetoxi-17-[[trifluorometil]sulfonyloxi]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo se hicieron reaccionar con 981 mg (1,4 equiv.) de ácido 5-fluoropiridin-3-borónico en presencia de 170 mg (5% en moles) de dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio (II) (PEPPSI™-IPr, CAS 905459-27-0) análogamente en el intermediario 2-a en un lapso de 5 h a temperatura de reflujo. Se obtuvieron 2,62 g del compuesto del título como producto crudo.

Intermediario 10

17-(5-fluoropiridin-3-il)-11α-hidroxiestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo

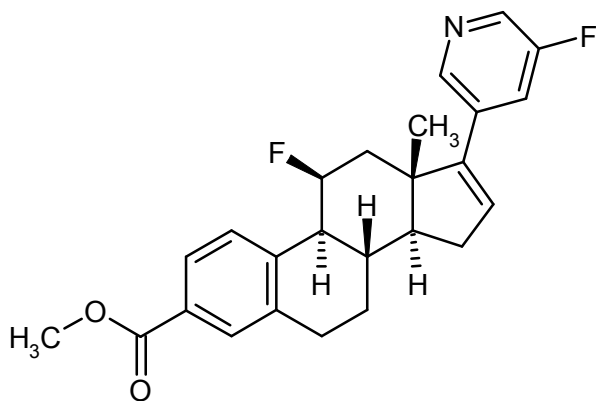


5 A 2,62 g (5,83 mmol) de 11 α -acetoxi-17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo en 40 ml de metanol se añadieron 4,0 g (5 equiv.) de carbonato de potasio y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se diluyó con agua y ácido clorhídrico 1 M y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Después de la cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) se obtuvieron 1,19 g (50% d. t.) del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- d_6 , señales seleccionadas): δ [ppm] = 0,95 (s, 3H), 1,40 – 1,61 (m, 3H), 2,78 – 2,97 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,06 – 4,21 (m, 1H), 4,79 – 4,92 (m, 1H), 6,26 (br. s., 1H), 7,59 – 7,74 (m, 3H), 8,07 (d, 1H), 8,39 – 8,54 (m, 2H).

Intermediario 11

11 β -fluoro-17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo

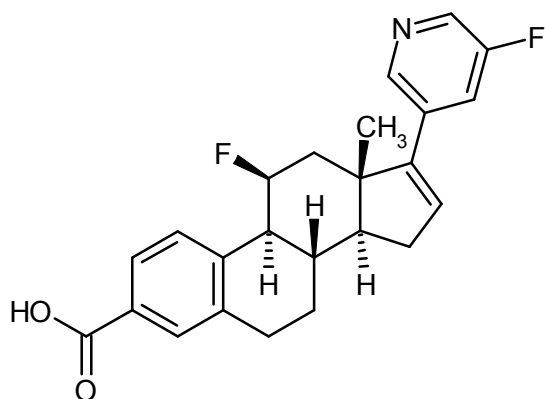


15 A una solución helada de 531 mg (3,49 mmol) de 17-(5-fluoropiridin-3-il)-11 α -hidroxiestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo en 15 ml de THF se vertieron gota a gota 0,52 ml (1,65 equiv.) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno y 0,58 ml (1,5 equiv.) de fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonilo y se agitó bajo enfriamiento en baño de hielo durante 3 h. Se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 747 mg (84% d. t.) del compuesto del título en forma de producto crudo.

20 $^1\text{H-RMN}$ (300MHz, DMSO- d_6 , señales seleccionadas): δ [ppm] = 2,86 – 2,97 (m, 2H), 5,57 – 5,83 (m, 1H), 6,26 – 6,32 (m, 1H), 7,45 – 7,53 (m, 1H), 7,65 – 7,78 (m, 3H), 8,39 – 8,53 (m, 2H).

25 Intermediario 12

Ácido 11 β -fluoro-17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico

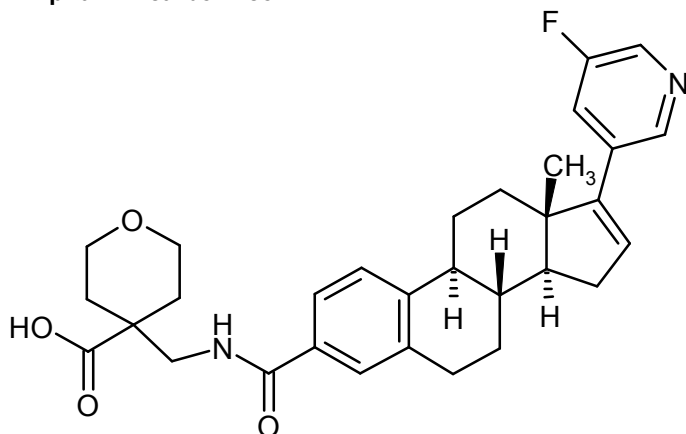


Una mezcla de 862 mg (2,11 mmol) de 11β-fluoro-17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo en 10 ml de THF se mezcló con 5 ml de metanol y 442 mg de hidróxido de litio monohidrato en 5 ml de agua y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se combinó con agua y se reguló con solución acuosa al 10% de ácido cítrico a pH = 4. El precipitado producido se filtró por succión y se lavó con acetato de etilo y se secó. Se obtuvieron 498 mg (60% d. t.) de un sólido blanco.

¹H-RMN (500MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19 (s, 3H), 1,44 – 1,59 (m, 1H), 1,80 – 1,96 (m, 2H), 1,96 – 2,08 (m, 2H), 2,18 – 2,29 (m, 1H), 2,32 – 2,42 (m, 1H), 2,59 (td, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,77 (br. s., 1H), 2,86 – 3,00 (m, 2H), 5,66 – 5,80 (m, 1H), 6,32 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,65 – 7,78 (m, 3H), 8,47 (d, 1H), 8,54 (t, 1H).

Ejemplo 1

Ácido 4-[[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil]amino]metil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico



Etapa A: 100 mg (0,26 mmol) de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico se dispusieron en 1 ml de DMF y 3 ml de THF. Luego se añadieron 119 mg (2,0 equiv.) de clorhidrato de 4-(aminometil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-carboxilato de etilo, 41 mg (2,0 equiv.) de 1-hidroxi-1H-benzotriazol hidrato, 102 mg (2,0 equiv.) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 0,11 ml de trietilamina y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente.

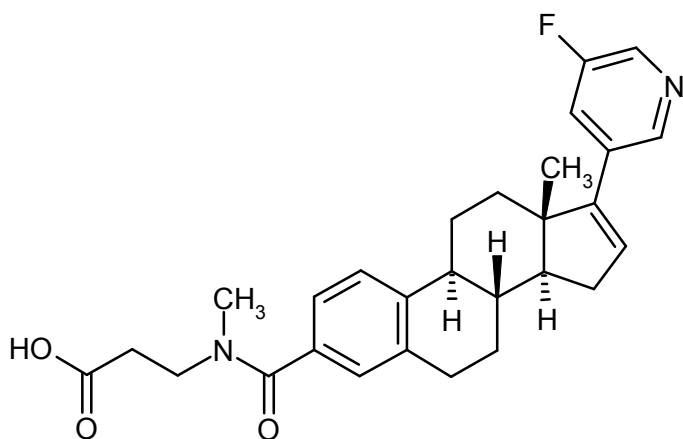
Etapa B: A continuación, se añadieron 0,66 ml de una solución 2 M de soda cáustica y 0,50 ml de metanol y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se combinó con agua y luego se acidificó con una solución acuosa al 10% de ácido cítrico a un valor pH de 3 a 4. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Se obtuvieron 76 mg (55% d. t.) de una sustancia sólida.

C₃₁H₃₅FN₂O₄ (518,6). MS-ES+ masa hallada 518,26.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, señales seleccionadas) δ ppm 0,99 (s, 3 H), 1,36 – 1,99 (m, 10 H), 2,05 – 2,21 (m, 2 H), 2,25 – 2,44 (m, 3 H), 2,82 – 2,95 (m, 2 H), 3,39 (d, 2 H), 3,67 – 3,76 (m, 2 H), 6,25 – 6,29 (m, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,49 – 7,60 (m, 2 H), 7,68 (dt, 1 H), 8,27 (t, 1 H), 8,43 (d, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 12,5 (br. s).

Ejemplo 2

N-[[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil]-N-metil]-β-alanina



Etapa A: Una mezcla de 4,00 g (10,6 mmol) de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico y 3,38 g (2 equiv.) de *N*-metil- β -alaninato de *ter*-butilo en 100 ml de THF y 5 ml de DMF se mezcló con 1,62 g (1,0 equiv.) de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol hidrato, 4,06 g (2,0 equiv.) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y 4,4 ml de trietilamina y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. Se diluyó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro de sodio y se concentró. Después de purificar el residuo con gel de sílice (hexano/acetato de etilo) se obtuvieron 5,1 g de *ter*-butil-*N*-{[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-*N*-metil- β -alaninato (93% d. t.) como sustancia sólida.

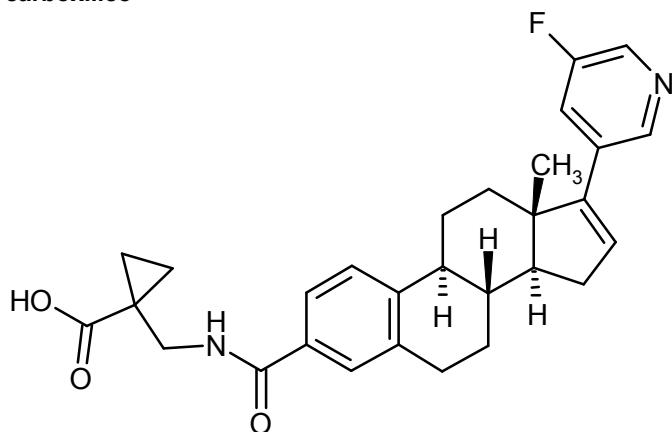
Etapa B: 1,00 g (1,93 mmol) de *ter*-butil-*N*-{[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-*N*-metil- β -alaninato se dispusieron en 15 ml de diclorometano, se añadieron 1,5 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó a 40 °C durante la noche, se vertió en agua helada, se agitó brevemente y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se filtraron sobre un filtro que descarta el agua y se concentraron. El producto crudo se mezcló con éter dietílico, se agitó, se filtró por succión y se lavó con éter dietílico y se secó. Se obtuvieron 0,79 g (89% d. t.) de *N*-{[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-*N*-metil- β -alanina.

$C_{28}H_{31}FN_2O_3$ (462,6). MS-ES+ masa hallada 462,23.

1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,00 (s, 3H), 1,33 – 1,79 (m, 5H), 1,82 – 1,99 (m, 1H), 2,08 – 2,21 (m, 2H), 2,21 – 2,43 (m, 3H), 2,50 (s), 2,74 – 2,88 (5H, contiene s a 2,88 ppm), 3,36 – 3,71 (m), 6,27 (s., 1H), 6,99 – 7,16 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,68 (dt, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,48 – 8,56 (m, 1H), 12,28 (br. s.).

Ejemplo 3

Ácido 1-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino)metil]ciclopropan-1-carboxílico



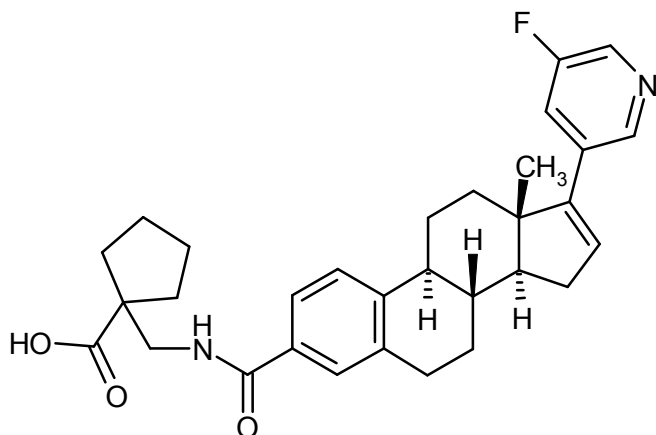
100 mg (0,26 mmol) de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico se hicieron reaccionar con 88 mg (2,0 equiv.) de clorhidrato de 1-(aminometil)ciclopropan-1-carboxilato de metilo análogamente al Ejemplo 1 en 72 mg (57% d. t.) del compuesto del título.

$C_{29}H_{31}FN_2O_3$ (474,6). MS-ES+ masa hallada 474,23.

1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,82 – 0,90 (m, 2H), 0,95 – 1,06 (m, 5H), 1,33 – 1,81 (m, 5H), 1,56 (d, 3H), 1,84 – 1,97 (m, 1H), 1,84 – 1,97 (m, 1H), 2,05 – 2,44 (m), 2,80 – 2,94 (m, 2H), 3,44 – 3,54 (m, 2H), 6,27 (s., 1H), 7,31 (d, 1H), 7,50 – 7,60 (m, 2H), 7,68 (dt, 1H), 8,18 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,3 (s, 1H).

Ejemplo 4

Ácido 1-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino)metil]ciclopentan-1-carboxílico



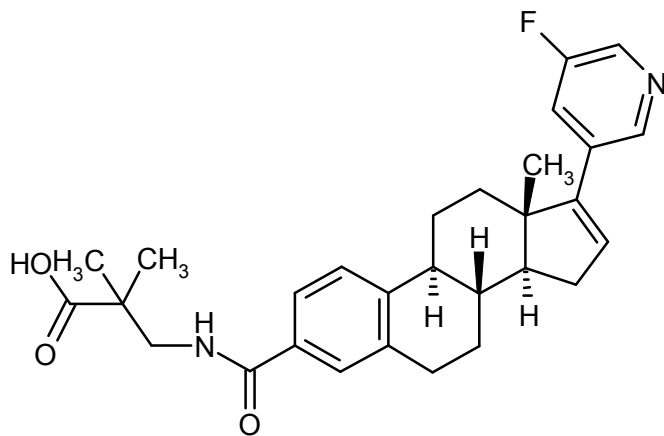
100 mg (0,26 mmol) de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico se hicieron reaccionar con 103 mg (2,0 equiv.) de clorhidrato de 1-(aminometil)ciclopentan-1-carboxilato de metilo análogamente al Ejemplo 1 (la etapa B se llevó a cabo a 50 °C durante la noche y después de añadir otros 5 equiv. de soda cáustica 2 M por agitación a 60 °C durante la noche) en 63 mg (48% d. t.) del compuesto del título.

$C_{31}H_{35}FN_2O_3$ (502,6). MS-ES+ masa hallada 502,26.

1H -RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,36 – 1,66 (m), 1,73 (td, 1H), 1,81 – 1,95 (m, 3H), 2,07 – 2,20 (m, 2H), 2,25 – 2,44 (m), 2,83 – 2,95 (m, 2H), 3,45 (d, 2H), 6,25 – 6,29 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,49 – 7,56 (m, 2H), 7,69 (dt, 1H), 8,14 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,2 (s).

Ejemplo 5

Ácido 3-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino)-2,2-dimetilpropanoico



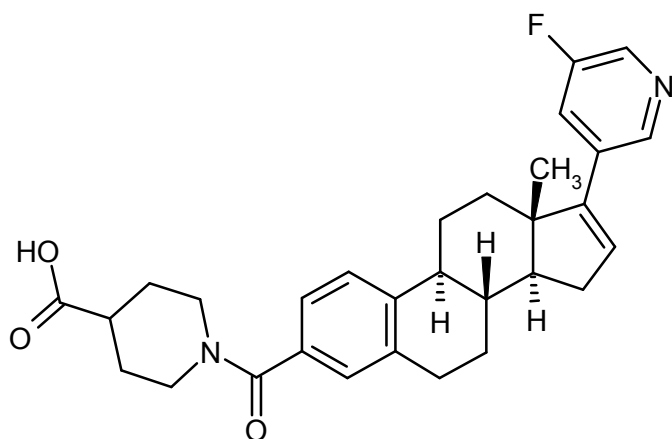
100 mg (0,26 mmol) de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico se hicieron reaccionar con 89 mg (2,0 equiv.) de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de metilo análogamente al Ejemplo 1 (la etapa B se llevó a cabo a 50 °C durante la noche y después de añadir otros 5 equiv. de soda cáustica 2 M por agitación a 60 °C durante la noche) en 63 mg (50% d. t.) del compuesto del título.

$C_{29}H_{33}FN_2O_3$ (476,6). MS-ES+ masa hallada 476,25.

1H -RMN (400MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,06 (s, 6H), 1,36 – 1,66 (m, 4H), 1,73 (td, 1H), 1,86 – 1,95 (m, 1H), 2,07 – 2,20 (m, 2H), 2,25 – 2,45 (m, 3H), 2,84 – 2,92 (m, 2H), 3,37 (d, superpuesto por señal de agua), 6,25 – 6,29 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,50 – 7,57 (m, 2H), 7,69 (dt, 1H), 8,15 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (t, 1H), 12,2 (s).

Ejemplo 6

Ácido 1-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)piperidin-4-carboxílico



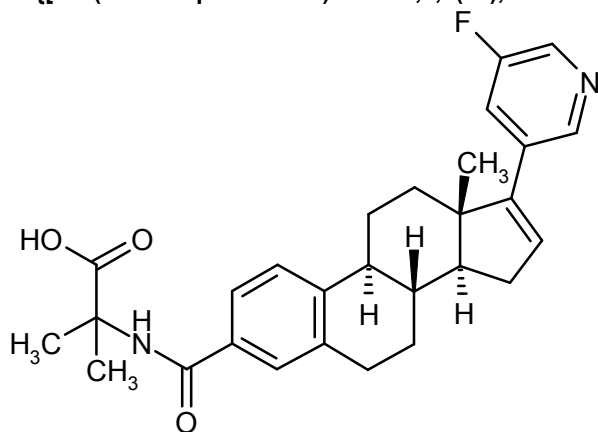
100 mg (0,26 mmol) de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico se hicieron reaccionar con 83 mg (2,0 equiv.) de etilpiperidin-4-carboxilato análogamente al Ejemplo 1 (la etapa B se llevó a cabo a 50 °C en un lapso de 5 h) en 65 mg (50% d. t.) del compuesto del título.

5 $C_{30}H_{33}FN_2O_3$ (488,6). MS-ES+ masa hallada 488,25.

1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,00 (s, 3H), 1,33 – 1,96 (m, 10H), 2,03 – 2,22 (m, 2H), 2,24 – 2,43 (m, 3H), 2,79 – 2,94 (m, 3H), 3,02 (br. s., 1H), 3,57 (br. s., 1H), 4,26 (br. s., 1H), 6,25 – 6,29 (m, 1H), 7,00 – 7,11 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,69 (dt, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,47 – 8,51 (m, 1H), 12,3 (s).

10 **Ejemplo 7**

N-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)-2-metilalanina



100 mg (0,26 mmol) de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico se hicieron reaccionar con 81 mg (2,0 equiv.) de clorhidrato de 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de metilo análogamente al Ejemplo 1 (para realizar la Etapa B se calentó durante la noche a 50 °C y después de añadir otros 5 equiv. de soda cáustica 2 M se agitó a 60 °C durante la noche) en 81 mg (66% d. t.) del compuesto del título.

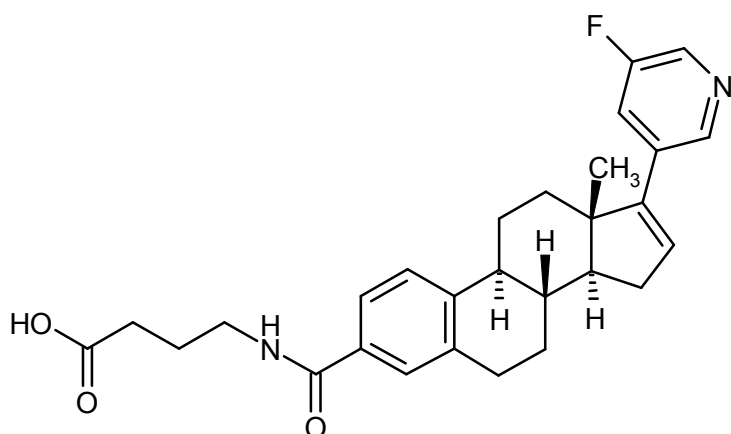
15 $C_{28}H_{31}FN_2O_3$ (462,6). MS-ES+ masa hallada 462,23.

1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,39 (s, 6H), 1,4 – 1,82 (m), 1,86 – 1,98 (m, 1H), 2,05 – 2,43 (m, 2H), 2,20 – 2,50 (m), 2,83 – 2,94 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,52 – 7,61 (m, 2H), 7,65 – 7,72 (m, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,46 – 8,53 (m, 1H), 12,1 (s).

20

Ejemplo 8

Ácido 4-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino)butanoico



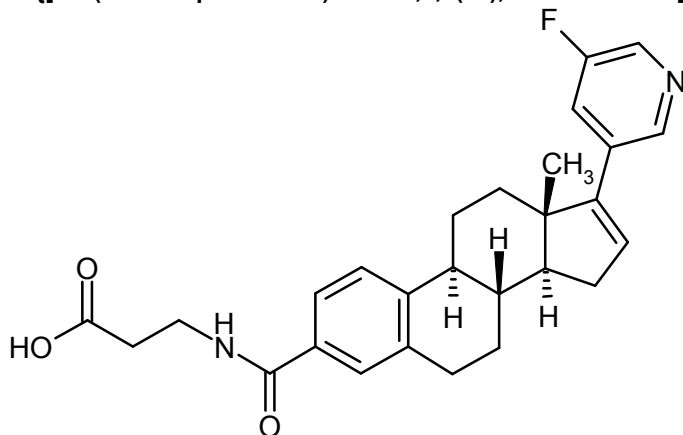
Se hicieron reaccionar 100 mg (0,26 mmol) de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 81 mg (2,0 equiv.) de clorhidrato de 4-aminobutanoato de metilo análogamente al Ejemplo 1 en 58 mg (48% d. t.) del compuesto del título.

5 $C_{28}H_{31}FN_2O_3$ (462,6). MS-ES+ masa hallada 462,23.

1H -RMN (300MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,39 – 1,78 (m, 7H), 1,83 – 1,99 (m, 1H), 2,05 – 2,50 (m, superpuesto por señal de DMSO), 3,1 – 3,4 (m, superpuesto por señal de agua), 2,79 – 2,98 (m, 2H), 6,26 (s., 1H), 7,31 (d, 1H), 7,52 – 7,59 (m, 2H), 7,67 (dt, 1H), 8,32 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,0 (s).

10 Ejemplo 9

***N*-{[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}- β -alanina**



100 mg (0,26 mmol) de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico se hicieron reaccionar con 81 mg (2,0 equiv.) de clorhidrato de β -alaninato de etilo análogamente al Ejemplo 1 en 59 mg (50% d. t.) del compuesto del título.

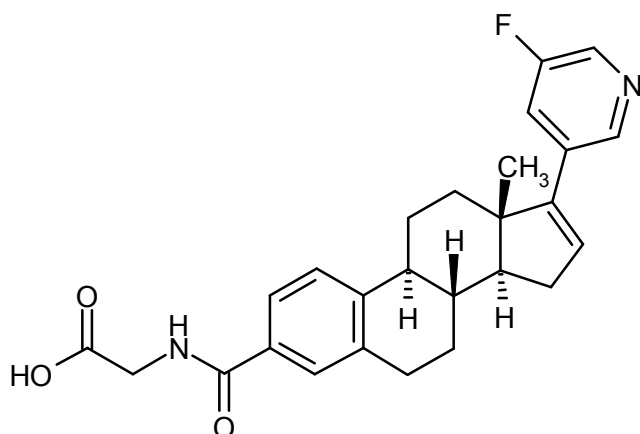
15 $C_{27}H_{29}FN_2O_3$ (448,5). MS-ES+ masa hallada 448,22.

1H -RMN (300MHz, DMSO-d6): δ [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,38 – 1,78 (m, 5H), 1,83 – 1,98 (m, 1H), 2,05 – 2,21 (m, 2H), 2,25 – 2,44 (m, superpuesto por señal de DMSO), 2,80 – 2,94 (m, 2H), 3,35 – 3,51 (m, superpuesto por señal de agua), 6,26 (s., 1H), 7,31 (d, 1H), 7,50 – 7,58 (m, 2H), 7,62 – 7,74 (m, 1H), 8,36 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,2 (s).

20

Ejemplo 10

***N*-{[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}glicina**



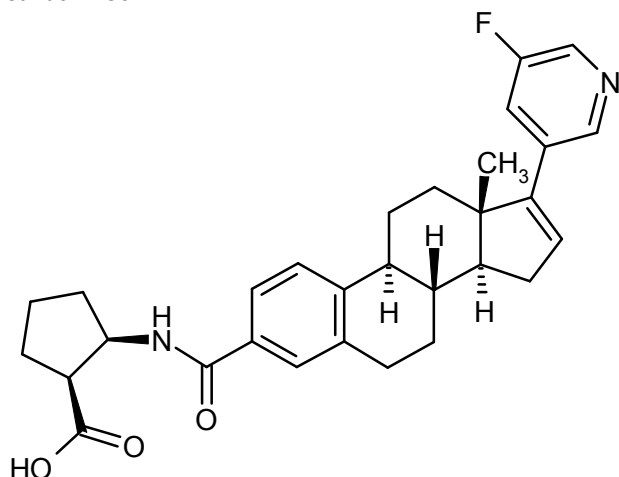
100 mg (0,26 mmol) de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico se hicieron reaccionar con 67 mg (2,0 equiv.) de clorhidrato de metilglicinato análogamente al Ejemplo 1 en 58 mg (50% d. t.) del compuesto del título.

5 $C_{26}H_{27}FN_2O_3$ (434,5). MS-ES+ masa hallada 434,20.

1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,00 (s, 3H), 1,37 – 1,67 (m, 4H), 1,74 (td, 1H), 1,85 – 1,97 (m, 1H), 2,07 – 2,21 (m, 2H), 2,26 – 2,5 (m, superpuesto por señal de DMSO), 2,84 – 2,94 (m, 2H), 3,86 (d, 2H), 6,25 – 6,29 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,55 – 7,61 (m, 2H), 7,64 – 7,72 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (t, 1H), 8,64 (t, 1H), 12,5 (s).

10 Ejemplo 11

Ácido (1*R,2*S**)-2-({[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}amino)ciclopentan-1-carboxílico**



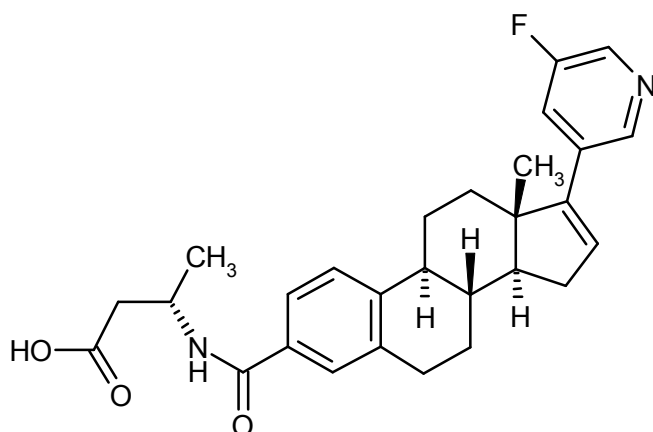
15 100 mg (0,26 mmol) de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico se hicieron reaccionar con 103 mg (2,0 equiv.) de clorhidrato de (1*R**,2*S**)-etil-2-aminociclopentan-1-carboxilato análogamente al Ejemplo 1 en 63 mg (49% d. t.) del compuesto del título.

$C_{30}H_{33}FN_2O_3$ (488,6). MS-ES+ masa hallada 488,25.

20 1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,00 (s, 3H), 1,39 – 1,66 (m, 5H), 1,68 – 1,96 (m, 7H), 2,02 – 2,21 (m, 2H), 2,24 – 2,41 (m), 2,78 – 2,98 (m, 3H), 4,42 – 4,57 (m, 1H), 6,27 (s., 1H), 7,30 (d, 1H), 7,46 – 7,58 (m, 2H), 7,68 (dt, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,46 – 8,52 (m, 1H), 11,9 (s).

Ejemplo 12

Ácido (S)-3-({[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}amino)butanoico



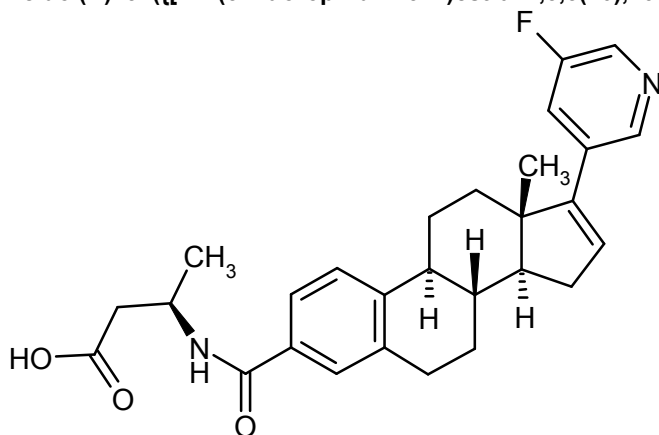
100 mg (0,26 mmol) de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico se hicieron reaccionar con 84 mg de éster ter-butílico del ácido (S)-3-aminobutírico análogamente al Ejemplo 1 (en la etapa B se añadió adicionalmente 5 equiv. de soda cáustica 2 M, se dejó agitar durante 4 h, se añadió nuevamente 5 equiv. de soda cáustica 2 M, se dejó agitar durante 30 min a 110 °C/300 Watt en horno de microondas, se calentó después de añadir 10 equiv. de soda cáustica 2 M en horno de microondas durante 60 min a 120 °C/300 Watt y 60 min a 130 °C/300 Watt) en 24 mg (20% d. t.) del compuesto del título.

C₂₈H₃₁FN₂O₃ (462,6). MS-ES+ masa hallada 462,23.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,02 (s, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,38 – 1,68 (m, 4H), 1,76 (td, 1H), 1,87 – 2,01 (m, 1H), 2,09 – 2,24 (m, 2H), 2,27 – 2,46 (m, 4H), 2,51 – 2,61 (m, 1H), 2,82 – 3,00 (m, 2H), 4,31 (spt, 1H), 6,27 – 6,31 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,50 – 7,61 (m, 2H), 7,70 (dt, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,50 – 8,54 (m, 1H), 12,2 (br. s., 1H).

Ejemplo 13

Ácido (R)-3-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino)butanoico



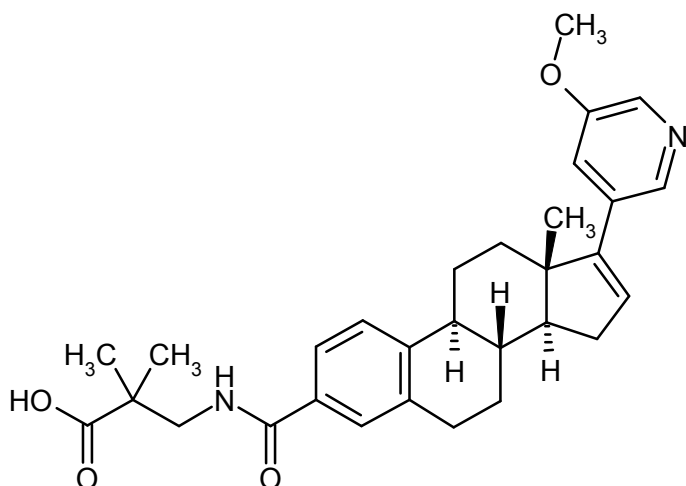
100 mg (0,26 mmol) de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico se hicieron reaccionar con 84 mg de éster ter-butílico del ácido (R)-3-aminobutírico análogamente al Ejemplo 1 (en la etapa B se añadieron además 5 equivalentes de soda cáustica 2 M y se agitó durante 30 h a 50 °C) en 34 mg (28% d. t.) del compuesto del título.

C₂₈H₃₁FN₂O₃ (462,6). MS-ES+ masa hallada 462,23.

¹H-RMN (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,02 (s, 3H), 1,16 (d, 3H), 1,39 – 1,69 (m, 4H), 1,76 (td, 1H), 1,88 – 2,00 (m, 1H), 2,09 – 2,23 (m, 2H), 2,27 – 2,47 (m, 4H), 2,51 – 2,61 (m, 1H), 2,82 – 2,98 (m, 2H), 4,32 (spt, 1H), 6,24 – 6,34 (m, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,52 – 7,60 (m, 2H), 7,70 (dt, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,50 – 8,54 (m, 1H), 12,1 (br. s., 1H).

Ejemplo 14

Ácido 3-([17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino)-2,2-dimetilpropanoico



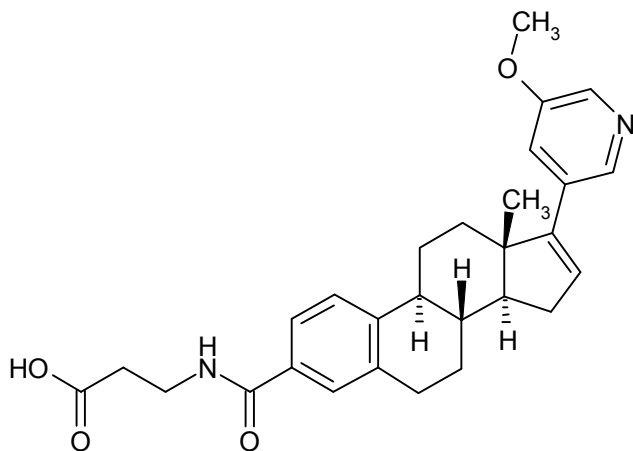
100 mg (0,26 mmol) de ácido 17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico se hicieron reaccionar con 75 mg (0,51 mmol) de 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de etilo análogamente al Ejemplo 1 (para la realización de la etapa B se agitó a 50 °C 7 h) en 12 mg (10% d. t.) del compuesto del título.

5 $C_{30}H_{36}N_2O_4$ (488,63). MS-ES+ masa hallada 488,27.

1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,98 (s, 3H), 1,06 (s, 6H), 1,31 – 1,82 (m, 5H), 1,84 – 1,97 (m, 1H), 2,00 – 2,19 (m, 2H), 2,20 – 2,40 (m), 2,80 – 2,95 (m, 2H), 3,36 – 3,38 (m, en parte cubierto con señal de agua), 3,81 (s, 3H), 6,16 (s., 1H), 7,20 – 7,37 (m, 2H), 7,46 – 7,63 (m, 2H), 8,09 – 8,27 (m, 3H).

10 Ejemplo 15

***N*-{[17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}- β -alanina**



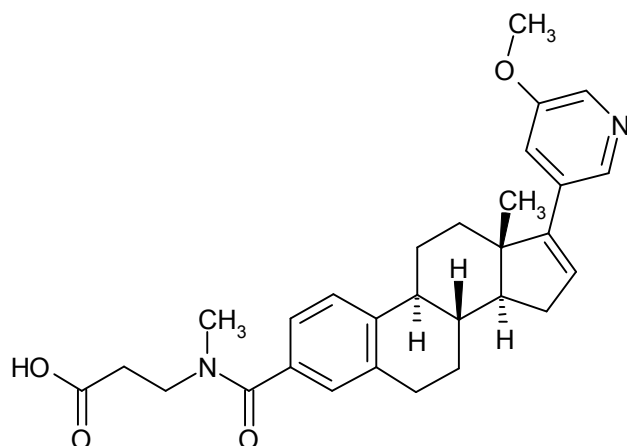
100 mg (0,26 mmol) de ácido 17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico se hicieron reaccionar con 79 mg (0,51 mmol) de clorhidrato de β -alaninato de etilo análogamente al Ejemplo 1 (para la realización de la etapa B se agitó durante 7 h a 50 °C) en 64 mg (54% d. t.) del compuesto del título.

15 $C_{28}H_{32}N_2O_4$ (460,58). MS-ES+ masa hallada 460,24.

1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,98 (s, 3H), 1,38 – 1,78 (m, 5H), 1,85 – 1,96 (m, 1H), 2,04 – 2,18 (m, 2H), 2,21 – 2,41 (m, 3H), 2,76 – 2,98 (m, 2H), 3,34 – 3,50 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,14 – 6,18 (m, 1H), 7,23 – 7,28 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,46 – 7,63 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,38 (t, 1H), 12,2 (br. s., 1H).

20 Ejemplo 16

***N*-{[17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-*N*-metil- β -alanina**



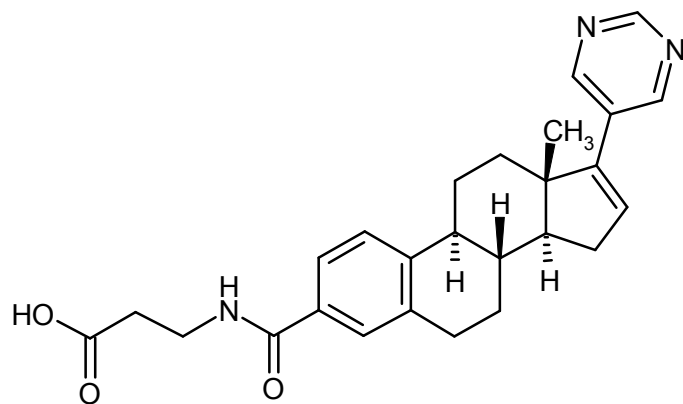
Una mezcla de 100 mg (0,26 mmol) de ácido 17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico y 82 mg (2 equiv.) de *N*-metil-β-alaninato de *ter*-butilo en 3 ml de THF y 1 ml de DMF se combinó con 39 mg (1,0 equiv.) de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol hidrato, 98 mg (2,0 equiv.) de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y 0,11 ml de trietilamina y se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. Se diluyó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo y se concentró. El residuo se mezcló con 4 ml de diclorometano y 1 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó durante 17 h a temperatura ambiente. Se concentró y después de purificar el residuo por HPLC preparativa se obtuvieron 66 mg del compuesto del título.

$C_{29}H_{34}N_2O_4$. (474,61). MS-ES+ masa hallada: 474,25.

1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,38 – 1,78 (m, 5H), 1,82 – 1,96 (m, 1H), 2,03 – 2,18 (m, 2H), 2,21 – 2,43 (m, 3H), 2,79 – 2,93 (m, 5H), 3,42 (br. s., 1H), 3,57 (br. s., 1H), 3,81 (s, 3H), 6,16 (s, 1H), 6,99 – 7,14 (m, 2H), 7,23 – 7,31 (m, 2H), 8,13 – 8,22 (m, 2H), 12,3 (br. s., 1H).

Ejemplo 17

N-{[17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-β-alanina



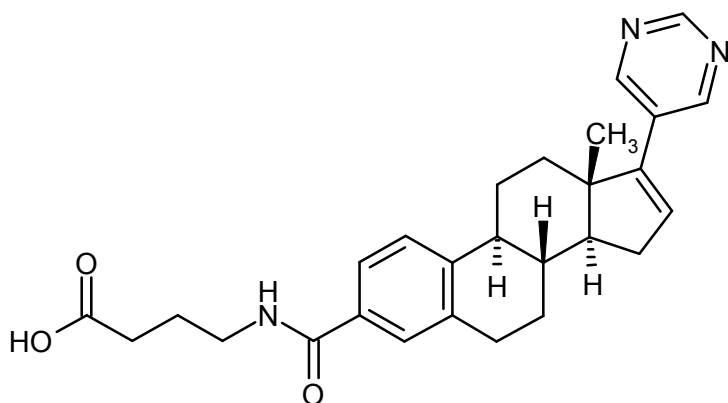
100 mg (0,28 mmol) de ácido 17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico se hicieron reaccionar con 85 mg (2,0 equiv.) de clorhidrato de β-alaninato de etilo análogamente al Ejemplo 1 (para la realización de la etapa B se agitó durante 18 h a 50 °C) en 63 mg (50% d. t.) del compuesto del título.

$C_{26}H_{29}N_3O_3$ (431,5). MS-ES+ masa hallada: 431,22.

1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,36 – 1,79 (m, 5H), 1,84 – 1,97 (m, 1H), 2,06 – 2,20 (m, 2H), 2,25 – 2,41 (m, 4H), 2,82 – 2,93 (m, 2H), 3,35 – 3,45 (m, 2H), 6,28 – 6,33 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,50 – 7,58 (m, 2H), 8,38 (t, 1H), 8,83 (s, 2H), 9,04 (s, 1H), 12,19 (br. s., 1H).

Ejemplo 18

Ácido 4-([17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino)butanoico



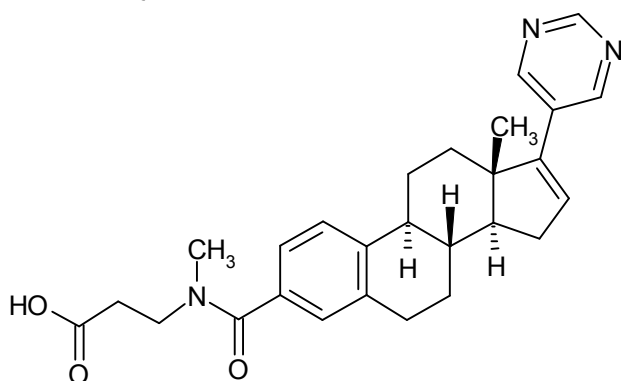
100 mg (0,28 mmol) de ácido 17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico se hicieron reaccionar con 85 mg (2,0 equiv.) de clorhidrato de 4-aminobutanoato de metilo análogamente al Ejemplo 1 (para la realización de la etapa B se agitó durante 18 h a 50 °C) en 61 mg (47% d. t.) del compuesto del título.

5 $C_{27}H_{31}N_3O_3$ (445,6). MS-ES+ masa hallada: 445,24.

1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,39 – 1,79 (m, 7H), 1,85 – 1,98 (m, 1H), 2,05 – 2,26 (m, 4H), 2,26 – 2,41 (m, 3H), 2,81 – 2,95 (m, 2H), 3,15 – 3,25 (m, 2H), 6,27 – 6,34 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,50 – 7,61 (m, 2H), 8,34 (t, 1H), 8,83 (s, 2H), 9,04 (s, 1H), 12,04 (br. s., 1H).

Ejemplo 19

10 **N-metil-N-[[17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil]- β -alanina**



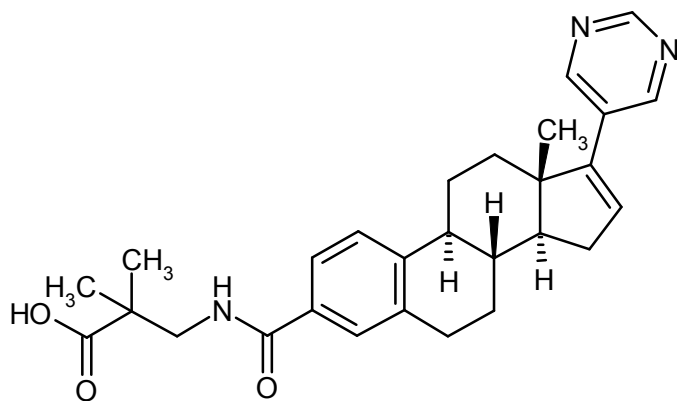
Una mezcla de 100 mg (0,26 mmol) de ácido 17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico y 88 mg (2 equiv.) de *N*-metil- β -alaninato de *ter*-butilo en 3 ml de THF y 1 ml de DMF se combinó con 42 mg (1 equiv.) de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol hidrato, 106 mg (2,0 equiv.) de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y 0,12 ml de trietilamina y se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. Se diluyó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo y se concentró. El residuo se mezcló con 3 ml de diclorometano y 1 ml de ácido trifluoroacético y la mezcla se agitó durante 72 h a temperatura ambiente. Se concentró y después de purificar el residuo por HPLC preparativa se obtuvieron 56 mg del compuesto del título.

15 $C_{27}H_{31}N_3O_3$ (445,6). MS-ES+ masa hallada: 445,24.

20 1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,00 (s, 3H), 1,36 – 1,77 (m, 5H), 1,85 – 1,94 (m, 1H), 2,07 – 2,20 (m, 2H), 2,26 – 2,5 (m, cubierto), 2,80 – 2,92 (m, 5H), 3,42 (br. s., 1H), 3,57 (br. s., 1H), 6,27 – 6,33 (m, 1H), 7,02 – 7,11 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 8,83 (s, 2H), 9,04 (s, 1H), 12,3 (br. s, 1H).

Ejemplo 20

25 **Ácido 2,2-dimetil-3-([17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino)propanoico**



100 mg (0,28 mmol) de ácido 17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico se hicieron reaccionar con 81 mg (0,55 mmol) de 3-amino-2,2-dimetilpropanoato de etilo análogamente al Ejemplo 1 (para la realización de la etapa B se agitó durante 5 h a 50 °C) en 10 mg (8% d. t.) del compuesto del título.

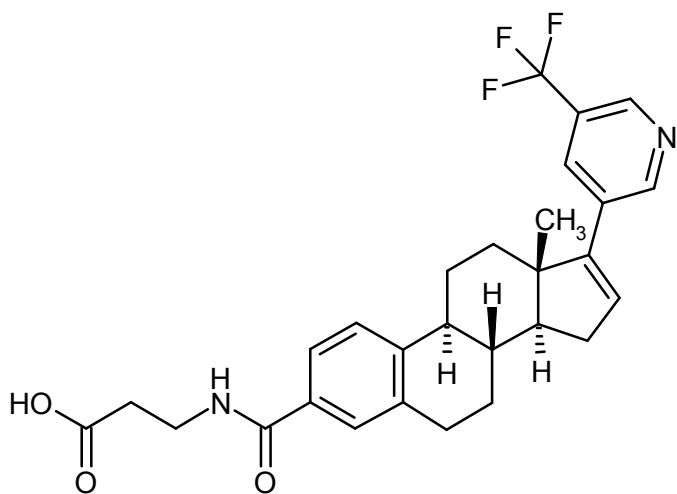
5 $C_{28}H_{33}N_3O_3$ (459,6). MS-ES+ masa hallada: 459,25.

1H -RMN (600MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,02 (s, 3H), 1,09 (s, 6H), 1,42 – 1,50 (m, 1H), 1,53 – 1,68 (m, 3H), 1,77 (td, 1H), 1,91 – 1,97 (m, 1H), 2,13 – 2,20 (m, 2H), 2,31 – 2,39 (m, 2H), 2,41 – 2,47 (m, 1H), 2,89 – 2,94 (m, 2H), 3,40 (d, 2H), 6,33 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,53 – 7,59 (m, 2H), 8,16 – 8,21 (m., 1H), 8,85 (s, 2H), 9,07 (s, 1H), 12,25 (br. s., 1H).

10

Ejemplo 21

***N*-({17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il}carbonil)- β -alanina**



15 100 mg (0,23 mmol) de ácido 17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico se hicieron reaccionar con 72 mg (2,0 equiv.) de clorhidrato de β -alaninato de etilo análogamente al Ejemplo 1 (para la realización de la etapa B se agitó durante 18 h a 50 °C) en 65 mg (56% d. t.) del compuesto del título.

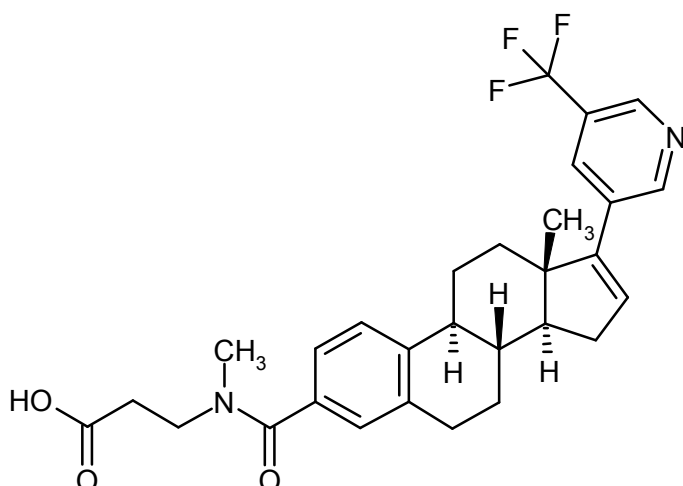
$C_{28}H_{29}F_3N_2O_3$ (498,6). MS-ES+ masa hallada: 498,21.

20 1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,01 (s, 3H), 1,35 – 1,69 (m, 4H), 1,76 (td, 1H), 1,84 – 2,00 (m, 1H), 2,03 – 2,21 (m, 2H), 2,24 – 2,41 (m), 2,78 – 2,96 (m, 2H), 3,35 – 3,53 (m, 2H), 6,33 – 6,38 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,47 – 7,62 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,35 (t, 1H), 8,78 – 8,86 (m, 1H), 8,86 – 8,97 (m, 1H), 12,2 (br. s., 1H).

Ejemplo 22

***N*-metil-*N*-({17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il}carbonil)- β -alanina**

25



Etapa A: Una mezcla de 100 mg (0,23 mmol) de ácido 17-[(5-(trifluorometil)piridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico y 74 mg (2 equiv.) de N-metil-β-alaninato de *ter*-butilo en 3 ml de THF se combinó con 36 mg (1 equiv.) de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol hidrato, 90 mg (2,0 equiv.) de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida y 98 microlitros de trietilamina y se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. Se diluyó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo y se concentró.

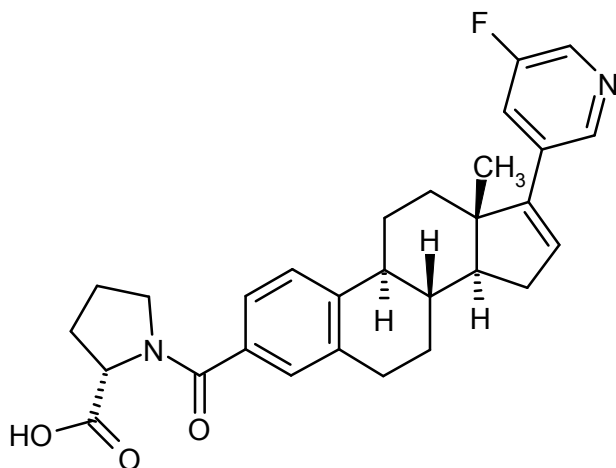
Etapa B: Se mezcló con 2 ml de diclorometano y 180 microlitros de ácido trifluoroacético y se dejó agitar a 40 °C de temperatura del baño durante 18 h. Se añadieron otros 90 microlitros de ácido trifluoroacético y se agitó durante 5 h a 40 °C. Se añadió agua, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Se concentró y se purificó el residuo por HPLC (acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Se obtuvieron 83 mg (69% d. t.) del compuesto del título.

$C_{29}H_{31}F_3N_2O_3$ (512,58). MS-ES+ masa hallada: 512,23.

1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,01 (s, 3H), 1,36 – 1,51 (m, 1H), 1,52 – 1,81 (m, 4H), 1,84 – 1,98 (m, 1H), 2,04 – 2,21 (m, 2H), 2,25 – 2,40 (m), 2,79 – 2,96 (m, 5H), 3,42 (br. s.), 3,55 (br. s.), 6,35 (s, 1H), 7,00 – 7,15 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,81 – 8,87 (m, 1H), 8,87 – 8,95 (m, 1H), 12,3 (br. s., 1H).

Ejemplo 23

N-[(17-[(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonyl]-L-prolina]



100 mg (0,26 mmol) de ácido 17-[(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico se hicieron reaccionar con 91 mg (2,0 equiv.) de L-prolinato de *ter*-butilo análogamente al Ejemplo 22. Después de purificar por HPLC preparativa se obtuvieron 65 mg (50% d. t.) del compuesto del título.

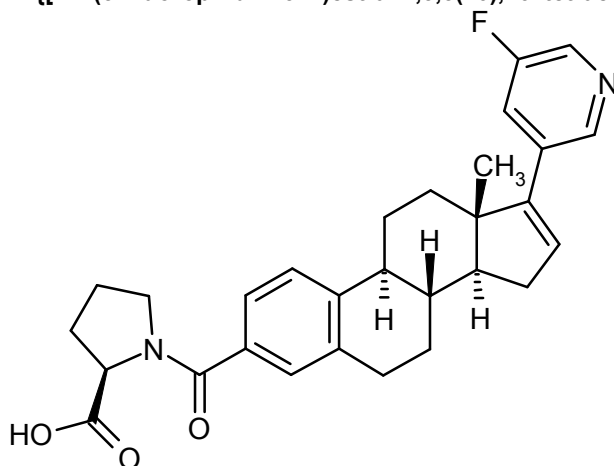
$C_{29}H_{31}FN_2O_3$ (474,6). MS-ES+ masa hallada: 474,23.

1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,00 (s, 3H), 1,39 – 1,94 (m), 2,05 – 2,43 (m), 2,77 – 2,94 (m, 2H), 3,40 – 3,59 (m, 2H), 4,27 – 4,40 (m, 1H), 6,27 (s., 1H), 7,04 – 7,34 (m, 3H), 7,64 – 7,73 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,5 (br. s., 1H).

El compuesto del título se analizó por HPLC analítica:

Sistema:	Waters: Alliance 2695, DAD 996
Columna:	Chiralpak AS-RH 5 μ m 150x4,6 mm
Solvente:	H ₂ O (0,1% vol. ácido fórmico) / acetonitrilo 50:50 (v/v)
Flujo:	1,0 ml/min

Temperatura:	25 °C
Solución:	1,0 mg/ml de etanol / metanol 2:1
Inyección:	5,0 µl
Detección:	DAD 254 nm
Pico:	Rt en min
1	8,15

Ejemplo 24**N-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil]-D-prolina**

5 100 mg (0,26 mmol) de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico se hicieron reaccionar con 91 mg (2,0 equiv.) de D-prolinato de *ter*-butilo análogamente al Ejemplo 22. Después de purificar por HPLC preparativa se obtuvieron 66 mg (52% d. t.) del compuesto del título.

$C_{29}H_{31}FN_2O_3$ (474,6). MS-ES+ masa hallada: 474,23.

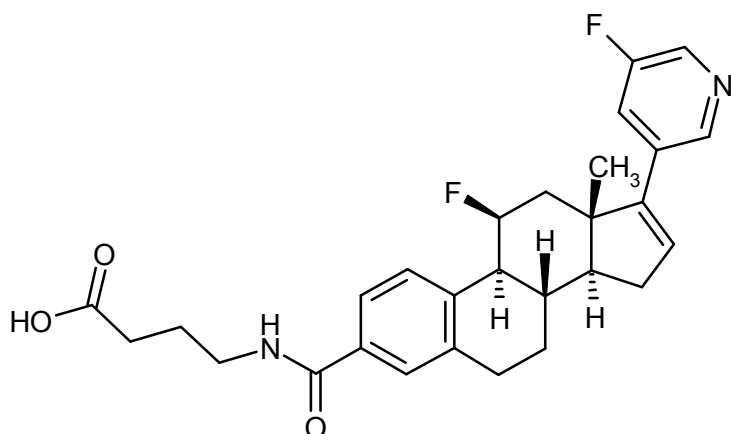
10 1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,00 (s, 3H), 1,34 – 1,97 (m), 2,05 – 2,43 (m), 2,75 – 2,94 (m, 2H), 3,42 – 3,59 (m, 2H), 4,25 – 4,40 (m, 1H), 6,27 (s., 1H), 7,02 – 7,36 (m, 3H), 7,68 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (s, 1H), 12,5 (br. s., 1H).

El compuesto del título se analizó por HPLC analítico:

Sistema:	Waters: Alliance 2695, DAD 996
Columna:	Chiralpak AS-RH 5µm 150x4,6 mm
Solvente:	H ₂ O (0,1% vol. de ácido fórmico) / acetonitrilo 50:50 (v/v)
Flujo:	1,0 ml/min
Temperatura:	25°C
Solución:	1,0 mg/ml de etanol / metanol 2:1
Inyección:	5,0 µl
Detección:	DAD 254 nm
Pico:	Rt en min
2	9,50

Ejemplo 25

15 **Ácido 4-([11β-fluoro-17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino)butanoico**



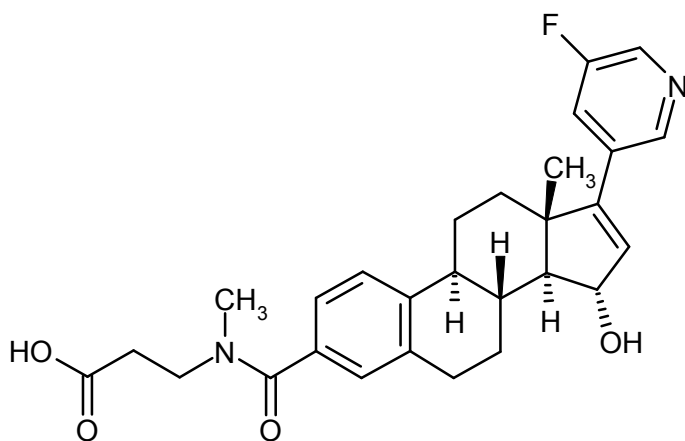
100 mg de ácido 11β-fluoro-17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico se hicieron reaccionar de forma análoga al Ejemplo 1 con 78 mg (2,0 equiv.) de clorhidrato de 4-aminobutanoato de metilo en 80 mg (66% d. t.) del compuesto del título.

5 $C_{28}H_{30}F_2N_2O_3$ (480,6). MS-ES+ masa hallada: 480,22.

1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,14 (s, 3H), 1,40 – 1,55 (m, 1H), 1,70 (quin, 2H), 1,74 – 2,03 (m, 4H), 2,13 – 2,27 (m, 3H), 2,27 – 2,37 (m, 1H), 2,49 – 2,60 (m, 1H), 2,60 – 2,77 (m, 1H), 2,81 – 2,97 (m, 2H), 3,22 (q, 2H), 5,58 – 5,80 (m, 1H), 6,21 – 6,34 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,48 – 7,61 (m, 2H), 7,72 (dt, 1H), 8,36 (t, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,50 (s, 1H), 12,0 (br. s., 1H).

10 **Ejemplo 26**

***N*-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)-15α-hidroxiestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil]-*N*-metil-β-alanina**



15 Un matraz de 100 ml de Erlenmeyer, que contenía 20 ml de una solución nutriente acuosa esterilizada durante 20 minutos a 121 °C en autoclave del 1% de licor de maceración de maíz y 1% de harina de porotos de soja (ajustado a pH 6,2), se inoculó con 0,2 ml de cultivo helado de DMSO de la cepa *Calonectria decora* (ATCC N.º 14767) y se agitó durante 48 horas a 21 °C en un agitador rotativo con 165 revoluciones por minuto. Con 8 ml de este precultivo se inoculó un matraz de 500 ml de Erlenmeyer, que se había recubierto con 100 ml de medio estéril de la misma composición final, tal como se describió para el precultivo. Este matraz se agitó durante 48 horas a 21 °C en un agitador rotativo con 165 revoluciones por minuto. Con 50 ml de este precultivo se inocularon dos matraces de 2 litros de Erlenmeyer, que contenían 1 litro de una solución nutriente estéril de 3% de glucosa monohidrato, 1% de cloruro de amonio, 0,2% de nitrato de sodio, 0,1% de hidrógeno-fosfato de potasio, 0,2% de hidrógeno-fosfato dipotásico, 0,05% de cloruro de potasio, 0,05% de sulfato de magnesio heptahidrato y 0,002% de sulfato de hierro (II) heptahidrato. Después de una fase de crecimiento de 6 horas a 27 °C en un agitador rotativo con 165 revoluciones a una temperatura de 27 °C se distribuyó una solución de 50 mg de *N*-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil]-*N*-metil-β-alanina en 10 ml de DMF en ambos matraces. Los matraces se agitaron durante otras 43 horas y luego se elaboraron. Los dos caldos de cultivo se combinaron y se extrajeron con 1 l de isobutilmetilcetona durante 19 horas a 40 revoluciones por minuto en un recipiente de agitación de vidrio de 5 litros. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El residuo se lavó con metanol, a fin de separar el aceite de silicona. Se obtuvieron 328 mg de un producto crudo. El producto crudo se extrajo en tierra de diatomeas y se cromatógrafió: método: Biotage isolera, columna de 10 g SNAP, solvente: gradiente del 2 al 20% de metanol en acetato de etilo (mezclado con 1% de ácido acético glacial). Se obtuvieron 42 mg del compuesto meta.

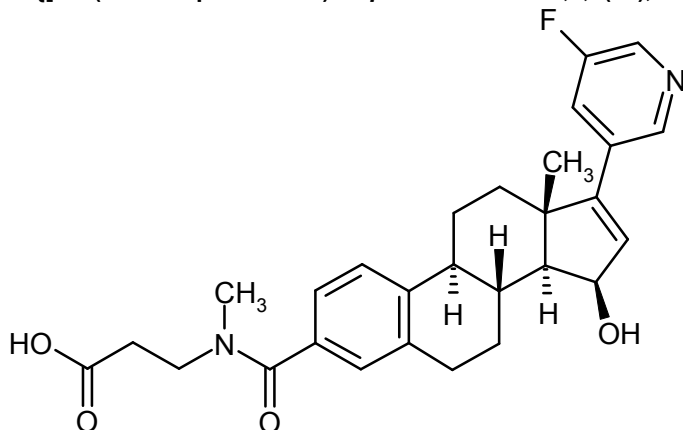
HPLC Rt = 4,8 min

Condiciones de HPLC: A: agua con 0,05% de ácido fórmico; B: acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico; gradiente: 0 min: 60:40 A/B; 12 min: 30:70 A/B; flujo: 0,8 ml/min; columna: Luna C18 (2) 5 μ 125x4,6; longitud de onda de detección: 244 nm

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,08 (s, 3 H), 1,50 – 1,58 (m, 2 H), 1,61 – 1,67 (m, 2 H), 1,76 – 1,85 (m, 1 H), 2,08 – 2,12 (m, 1 H), 2,30 – 2,35 (m, 2 H), 2,40 – 2,45 (m, 1 H), 2,55 (2H superpuesto por señal de DMSO), 2,85 – 2,89 (m, 2 H), 2,91 (s, 3 H), 3,45 (br. s, 1 H), 3,62 (br. s, 1 H), 4,62 (d, 1 H), 4,95 (br. s, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 7,11 (d, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 8,49 (d, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 12,1 (br. s, 1 H).

Ejemplo 27

***N*-{[17-(5-fluoropiridin-3-il)-15 β -hidroxiestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-*N*-metil- β -alanina:**



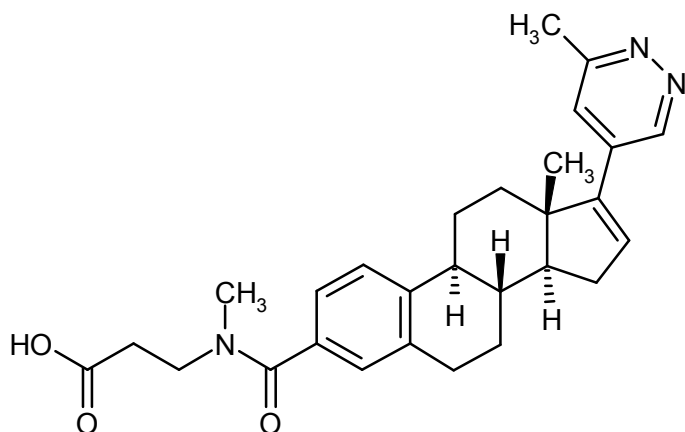
Un matraz de 100 ml de Erlenmeyer, que contenía 20 ml de una solución nutritiva acuosa esterilizada durante 20 minutos a 121 °C en autoclave de 3% de glucosa monohidrato, 1% de licor de maceración de maíz, 0,2% de nitrato de sodio, 0,1% de hidrógeno-fosfato de potasio, 0,2% de hidrógeno-fosfato dipotásico, 0,05% de cloruro de potasio, 0,05% de sulfato de magnesio heptahidrato y 0,002% de sulfato de hierro (II) heptahidrato (regulado a pH 6,0), se inoculó con 0,2 ml de cultivo helado de DMSO de la cepa *Mucor plumbeus* (CBS N.º 29563) y se agitó durante 65 horas a 27 °C en un agitador rotativo con 165 revoluciones por minuto. Con 8 ml de este precultivo se inoculó un matraz de 500 ml de Erlenmeyer, que se había recubierto con 100 ml de medio estéril de la misma composición final, tal como se describió para el precultivo. Este matraz se agitó durante 72 horas a 27 °C en un agitador rotativo con 165 revoluciones por minuto. Con 50 ml de este precultivo se inocularon dos matraces de 2 litros de Erlenmeyer, que contenían 1 litro de una solución nutritiva estéril de 3% de glucosa monohidrato, 1% de cloruro de amonio, 0,2% de nitrato de sodio, 0,1% de hidrógeno-fosfato de potasio, 0,2% de hidrógeno-fosfato dipotásico, 0,05% de cloruro de potasio, 0,05% de sulfato de magnesio heptahidrato y 0,002% de sulfato de hierro (II) heptahidrato. Después de una fase de crecimiento de 6 horas a 27 °C en un agitador rotativo con 165 revoluciones a una temperatura de 27 °C se distribuyó una solución de 50 mg de *N*-{[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-*N*-metil- β -alanina en 10 ml de DMF en ambos matraces. Los matraces se agitaron durante otras 43 horas y luego se elaboraron. Los dos caldos de cultivo se combinaron y se extrajeron con 1 litro de isobutilmetilcetona durante 19 horas a 40 revoluciones por minuto en un recipiente de agitación de vidrio de 5 litros. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta sequedad. El residuo se lavó con metanol, a fin de separar el aceite de silicona. Se obtuvieron 236 mg de producto crudo en forma de aceite marrón. El producto crudo se extrajo en tierra de diatomeas y se cromatografió: equipo Biotage isolera; columna de 10 g SNAP; solvente: gradiente del 2 a 20% de metanol en acetato de etilo (mezclado con 1% de ácido acético glacial). Se obtuvieron 35 mg del compuesto meta. HPLC Rt = 5,4 min

Condiciones de HPLC: A: agua con 0,05% de ácido fórmico; B: acetonitrilo con 0,1% de ácido fórmico; gradiente: 0 min: 60:40 A/B; 12 min: 30:70 A/B; flujo: 0,8 ml/min; columna: Luna C18 (2) 5 μ 125x4,6; longitud de onda de detección: 244 nm

¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,28 (s, 3 H); 1,38 – 1,60 (m, 4 H); 1,69 – 1,78 (m, 1 H); 2,01 – 2,08 (m, 1 H); 2,20 – 2,28 (m, 1 H); 2,30 – 2,40 (m, 1 H); 2,55 (2H superpuesto por señal de DMSO); 2,85 – 2,90 (m, 5 H); 3,10 (s, 1 H); 3,45 (br. s, 1 H); 3,57 (br. s, 1 H); 4,50 (s, 1 H); 4,69 (br. s, 1 H); 6,30 (s, 1 H); 7,05 (s, 1 H); 7,08 (d, 1 H); 7,28 (d, 1 H); 7,71 (d, 1 H); 8,47 (d, 1 H); 8,52 (s, 1 H); 12,1 (br. s, 1 H).

Ejemplo 28

***N*-metil-*N*-{[17-(6-metilpiridazin-4-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}- β -alanina**



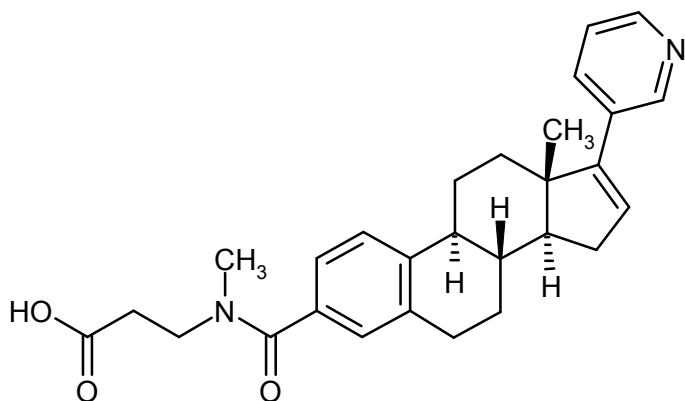
Se disolvieron 42 mg de ácido 17-(6-metilpiridazin-4-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico (contaminado) y 36 mg de N-metil-β-alaninato de ter-butilo (2 equiv.) en 2,5 ml de THF y 0,5 ml de DMF. Se añadieron 43 mg de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC), 17 mg de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol hidrato y 0,047 ml de trietilamina y se agitaron durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se mezcló con 2 ml de diclorometano y 0,5 ml de ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se concentró y se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 18 mg del compuesto del título.

10 $C_{28}H_{33}N_3O_3$ (459,59). MS-ES+ masa hallada: 459,25.

1H -RMN (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,02 (s, 3H), 1,35 – 1,77 (m, 5H), 1,84 – 1,95 (m, 1H), 2,07 – 2,42 (m, 6H), 2,58 (s, 3H), 2,78 – 2,95 (m, 5H), 3,41 (br. s), 3,57 (br. s), 6,54 – 6,59 (m, 1H), 7,02 – 7,13 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 9,10 (d, 1H), 12,3 (br. s, 1H).

Ejemplo 29

15 **N-metil-N-[[17-(piridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil]-β-alanina**



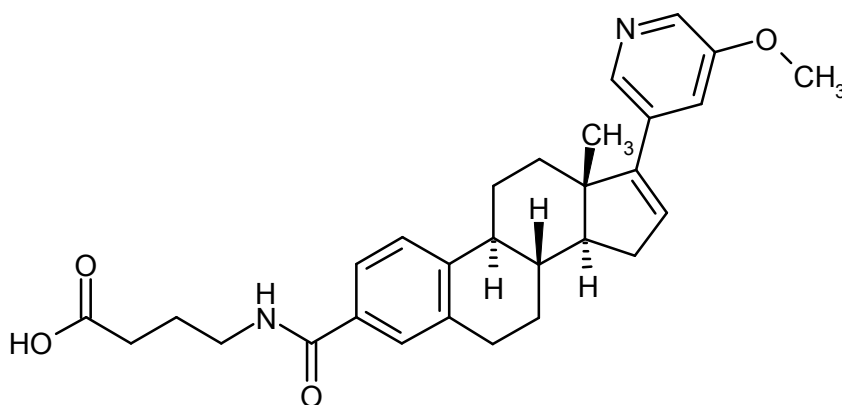
100 mg de ácido 17-(piridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico y 89 mg de N-metil-β-alaninato de ter-butilo (2 equiv.) se disolvieron en 3 ml de THF y 0,5 ml de DMF. Se añadieron 107 mg de clorhidrato de 1-[3-(dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida (EDC), 43 mg de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol hidrato y 0,116 ml de trietilamina y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se mezcló con 3 ml de diclorometano y 1 ml de ácido trifluoroacético y se agitó a temperatura ambiente 20 h. Se concentró y se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 78 mg del compuesto del título.

20 $C_{28}H_{32}N_2O_3$ (444,58). MS-ES+ masa hallada: 444,24.

1H -RMN (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,37 – 1,67 (m, 4H), 1,73 (td, 1H), 1,86 – 1,94 (m, 1H), 2,06 – 2,17 (m, 2H), 2,24 – 2,45 (m, 3H), 2,80 – 2,93 (m, 5H), 3,42 (br. s.), 3,57 (br. s.), 6,12 (dd, 1H), 7,02 – 7,11 (m, 2H), 7,26 – 7,35 (m, 2H), 7,77 (dt, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,59 (d, 1H), 12-3 (br. s., 1H).

Ejemplo 30

Ácido 4-([17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino)butanoico



100 mg (0,26 mmol) de ácido 17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico se hicieron reaccionar con 79 mg de clorhidrato de 4-aminobutanoato de metilo análogamente al Ejemplo 1 en 64 mg (53% d. t.) del compuesto del título.

5 $C_{29}H_{34}N_2O_4$ (474,61). MS-ES+ masa hallada: 474,25.

1H -RMN (300MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,38 – 1,78 (m, 7H), 1,86 – 1,96 (m, 1H), 2,04 – 2,43 (m, 7H), 2,83 – 2,92 (m, 2H), 3,15 – 3,26 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,16 (s, 1H), 7,23 – 7,34 (m, 2H), 7,51 – 7,59 (m, 2H), 8,16 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,33 (t, 1H), 12,0 (br. s., 1H).

10 **Ensayo farmacológico de los compuestos según la invención in vitro**
Ejemplo 31 (acción inhibitoria de AKR1C3)

La acción inhibitoria de AKR1C3 de las sustancias de esta invención se midió en el ensayo de AKR1C3 descrito en los siguientes párrafos.

15 Esencialmente se mide la actividad enzimática por cuantificación de coumberol formado a partir de coumberona (Halim, M., Yee, D. J., y Sames, D., J. AM. CHEM. SOC. 130, 14123–14128 (2008) y Yee, D. J., Balsanek, V., Bauman, D. R., Penning, T. M., y Sames, D., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 13304 – 13309 (2006)). En este ensayo, se puede determinar el aumento del coumberol muy fluorescente por reducción dependiente de NADPH (nicotinamida–adenina–dinucleótido fosfato) de la coumberona no fluorescente por AKR1C3.

20 Como enzima se usó AKR1C3 humano recombinante (familia 1 de aldo–ceto–reductasa 1 miembro C3) (N.º de acceso a GenBank NM_003739). Se expresó como proteína de fusión de GST (glutatió–S–transferasa) en *E. coli* y se purificó por medio de cromatografía por afinidad de glutatió–sefarosa. Por digestión de trombina con posterior cromatografía por exclusión de tamaño, se eliminó la GST (Dufort, I., Rheault, P., Huang, XF., Souci, P., and Luu–te, V., Endocrinology 140, 568–574 (1999)).

25 Para el ensayo, se pipetearon 50 nl de una solución contradaada 100 veces de la sustancia de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación de 384 cavidades negra de volumen bajo (Greiner Bio–One, Frickenhausen, Alemania), se añadieron 2,0 μ l de una solución de AKR1C3 en tampón de ensayo [50 mM de tampón de fosfato de potasio pH 7, 1 mM de DTT, 0,0022% (p/v) de Pluronic F–127, 0,01% de BSA (w/v) y cóctel de inhibidor de proteasa (Complete, cóctel inhibidor de proteasa libre de EDTA de Roche)] y la mezcla se incubó durante 15 min, a fin de permitir una unión previa de las sustancias con la enzima antes de la reacción enzimática. Luego se inició la reacción enzimática por adición de 3 μ l de una solución de NADPH (16,7 μ M \rightarrow concentración final en 5 μ l de volumen de ensayo es 10 μ M) y coumberona (0,5 μ M \rightarrow concentración final en 5 μ l de volumen de ensayo es 0,3 μ M) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se incubó durante el tiempo de reacción de 90 min a 22 °C. La concentración de AKR1C3 se adecuó a la correspondiente actividad del preparado enzimático y se reguló de forma tal que el ensayo trabajara en el intervalo lineal. Las concentraciones típicas estaban en el intervalo de 1 nM. La reacción se detuvo por adición de 5 μ l de una solución de detención compuesta por el inhibidor EM–1404 [F. Labrie et al., patente US 6.541.463, 2003] (2 μ M \rightarrow concentración final en 5 μ l de volumen de ensayo es 1 μ M). Luego se midió la fluorescencia de coumberol a 520 nm (excitación a 380 nm) con un medidor apropiado (Pherastar de BMG Labtechnologies). La intensidad de la fluorescencia se usó como magnitud para la cantidad del coumberol formado y con ello para la actividad enzimática de AKR1C3. Los datos se estandarizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición; como otros componentes de ensayo, pero sin enzima = 100% de inhibición). Usualmente, las sustancias de ensayo se ensayaron en las mismas placas de microtitulación con 11 diferentes concentraciones en el intervalo de 20 μ M a 96,8 pM (20 μ M, 5,9 μ M, 1,7 μ M, 0,5 μ M, 0,15 μ M, 44 nM, 12,9 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,3 nM y 96,8 pM, las series de dilución se prepararon antes del ensayo al nivel de la solución concentrada 100 veces por diluciones seriales 1:3 con 100% de DMSO) en valores dobles para cada concentración, y se calcularon los valores de IC_{50} con un fit de 4 parámetros.

Tal como se describió, se ensayaron las sustancias farmacológicas reivindicadas respecto de su acción inhibitoria sobre la enzima AKR1C3 (ver la Tabla 1). En la mayoría del rango estructural reivindicado, estos compuestos muestran una fuerte inhibición de AKR1C3 in vitro (valores de IC_{50} < 50 nM) y sobre todo incluso valores de IC_{50} < 20 nM.

50 **Tabla 1:** Inhibición de AKR1C3 de los compuestos según la invención (se indican para la mayoría de los compuestos los valores para dos determinaciones experimentales)

Compuesto de ejemplo	Inhibición de enzima AKR1C3 IC ₅₀ [nmol/l]	Compuesto de ejemplo	Inhibición de enzima AKR1C3 IC ₅₀ [nmol/l]	Compuesto de ejemplo	Inhibición de enzima AKR1C3 IC ₅₀ [nmol/l]
1	1,4	9	8,9	19	17,8
1	1,9	10	7,3	19	26,7
2	1,3	10	4,9	20	45,5
2	1,4	11	2,2	20	46,3
3	9,2	11	1,8	21	8,5
3	10,2	12	1,2	22	4,2
4	13,9	12	1,7	23	1,9
4	8,9	13	0,8	24	5,3
5	9,1	13	1,8	25	29,1
5	8,0	14	9,8	25	16,8
5	4,3	14	17,9	26	11,0
5	3,6	15	6,9	26	16,6
6	21,1	15	7,2	27	35,3
6	21,0	16	4,4	27	24,2
7	8,5	16	6,9	28	0,5
7	9,6	17	29,7	29	2,5
8	8,5	17	37,6	30	7,3
8	6,8	18	23,5	30	11,2
9	8,3	18	31,8		
9	8,9	19	26,7		

Ejemplo 32 (Inhibición de Cyp17A1)

CYP17A1 (sinónimo de 17 α -hidroxilasa/17,20 liasa) es una enzima que añade a la pregnenolona y progesterona un grupo hidroxilo en la posición 17 del anillo D esteroide, con lo cual se forma 17 α -hidroxiprogesterona y 17 α -hidroxipregnenolona. A continuación, se forma deshidroepiandrosterona y androstendiona. El inhibidor conocido de CYP17A1 *Abiraterona* se usa, por ejemplo, para la terapia de carcinoma de próstata metastatizado refractario de castración después de la falla de una quimioterapia a base de docetaxel (Urologe **2010**, 49, 64–68). La abiraterona bloquea la síntesis de andrógenos y la síntesis de estrógenos en todo el cuerpo y, conforme a ello, reduce la producción de hormonas de forma no específica de tejidos, lo cual lleva a efectos colaterales no deseados (comp. comunicado de prensa de la FDA, U.S. Food and Drug Administration del 28 de abril de 2011).

Sorprendentemente, se halló que los compuestos según la invención, a pesar de que muestran un heterociclo aromático con contenido de nitrógeno en la posición 17 de la estructura esteroide, no inhiben CYP17A1 o sólo lo inhiben de manera leve.

Descripción del ensayo:

La inhibición de CYP17A1 por medio de los compuestos de ensayo se evaluó por medio de enzima recombinante. CYP17A1 humano se expresó en *E. coli* (Ehmer, P. B. et al.; J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 75, 57–63 (2000)). La fracción microsomal y 140 μ L de tampón de fosfato (50 mM de fosfato de sodio, 1 mM de MgCl₂, 0,1 mM de EDTA, 0,1 mM de ditioneitol, pH 7,4) se preincubaron con una mezcla de progesterona (24,95 μ M) y ³H-progesterona (0,05 μ M, 101,3 Ci/mmol), 50 μ M de un sistema de regeneración de NADPH (en tampón de fosfato con 10 mM de NADP⁺, 100 mM de glucosa-6-fosfato y 2,5 U de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) y las sustancias de ensayo correspondientes (en 5 μ L de DMSO) a 37 °C durante 5 minutos. La reacción se inició por adición de la enzima y se detuvo después de 30 minutos de incubación a 37 °C por adición de 50 μ L de ácido clorhídrico 1 N.

Los esteroides se extrajeron con acetato de etilo. Después de evaporar la fase orgánica, se extrajeron los esteroides en acetonitrilo. La 16 α -hidroxiprogesterona, 17 α -hidroxiprogesterona y progesterona se separaron con acetonitrilo/agua (45:55) como fase móvil en una columna de cromatografía en fase inversa C18 (Nucleodur C18 Gravity, 3 μ m, Macherey–Nagel, Düren) en un sistema de HPLC (Agilent 1100 Series, Agilent Technologies, Waldbronn). La detección y la cuantificación de los esteroides se realizaron por medio de un detector Radioflow (Berthold Technologies, Bad Wildbad). La inhibición se calculó de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de inhibición} = \frac{\% (17\alpha\text{-hidroxiprogesterona} + 16\alpha\text{-hidroxiprogesterona})}{\% (17\alpha\text{-hidroxiprogesterona} + 16\alpha\text{-hidroxiprogesterona}) + \text{progesterona}} \cdot 100$$

Cada valor se calculó a partir de al menos tres experimentos independientes. El valor de IC₅₀ final se calculó como valor medio de 3 ó 4 valores de IC₅₀ independientes.

Los compuestos según la invención no muestran o sólo muestran una inhibición ligeramente marcada de Cyp17A1 (Tabla 2) con valores de IC₅₀ mayores de 10 µM en comparación con el conocido inhibidor de Cyp17A1 abiraterona (empleada como base libre).

Tabla 2: Inhibición de CYP17 humano

Compuesto de ejemplo	IC ₅₀ ± SD (µM)
	CYP17
Abiraterona	0,029 ± 0,004
5	85,5 ± 7,7
2	~ 200 (49%) ^a
9	Sin inhibición
10	15,19 ± 1,58

5 ^a% de inhibición con una concentración de 200 µM de sustancia

Ejemplo 33 (solubilidad en tampón acuoso pH 6,5):

Determinación de la solubilidad termodinámica en tampón acuoso pH 6,5 (método de agitación de recipiente)

La solubilidad termodinámica se determinó por medio del método de agitación del recipiente. [Literatura: Edward H. Kerns y Li Di (2008) Solubility methods in: Drug-like properties: Concepts, Structure Design and Methods, p. 276–286. Burlington, MA, Academic Press].

En este caso, se preparó una solución saturada del principio activo en tampón pH 6,5 y se agitó durante 24 h, a fin de asegurar que se había ajustado el equilibrio entre la sustancia sólida y la sustancia en solución. A continuación, se centrifugó la solución y se cuantificó la concentración de la solución obtenida con ayuda de una recta de calibración.

15 Para la muestra, se pesaron 2 mg de sustancia sólida en un tubito de 4 ml de forma precisa. 1 ml de tampón de fosfato pH 6,5 se añadió. Esta suspensión se deja bajo agitación durante 24 h en un agitador a temperatura ambiente. Luego se centrifugó la solución. Para confeccionar una comparación para la calibración, se pesaron exactamente 2 mg de sustancia sólida y se disolvieron en 30 ml de acetonitrilo. Después de un breve tratamiento con ultrasonido, la solución se diluyó con agua a 50 ml.

20 La muestra y la comparación se cuantificaron por medio de HPLC con detección UV. Cada muestra se inyectó tres veces por volumen de inyección (5 y 50 µl). Para la comparación, se inyectaron tres volúmenes de inyección (5 µl, 10 µl y 20 µl).

Se seleccionaron las siguientes condiciones de cromatografía:

25 Columna de HPLC: Xterra MS C18 2,5 µm 4,6 x 30 mm
 Volúmenes de inyección: muestra: 3x5µl y 3x50µl
 comparación: 5 µl, 10 µl, 20 µl
 Tasa de flujo: 1,5 ml/min
 Fase móvil: gradiente ácido:
 30 A: agua / 0,01% de ácido trifluoroacético (TFA)
 B: acetonitrilo / 0,01% de TFA
 0 min → 95% de A 5% de B
 0–3 min → 35% de A 65% de B, gradiente lineal
 3–5 min → 35% de A 65% de B, isocrático
 5–6 min → 95% de A 5% de B, isocrático

35 Detector UV: una longitud de onda en la proximidad del máximo de absorción (entre 200 y 400 nm)

Las superficies de las inyecciones de muestra y comparativa, así como el cálculo de la solubilidad (en mg/l) se determinaron con el software de HPLC (Waters Empower 2 FR).

Para el compuesto del Ejemplo 2 según la invención, se midió una solubilidad de 354 mg/l, el conocido inhibidor de AKR1C3 EM–1404 mostró una solubilidad de 0,1 mg/l.

40

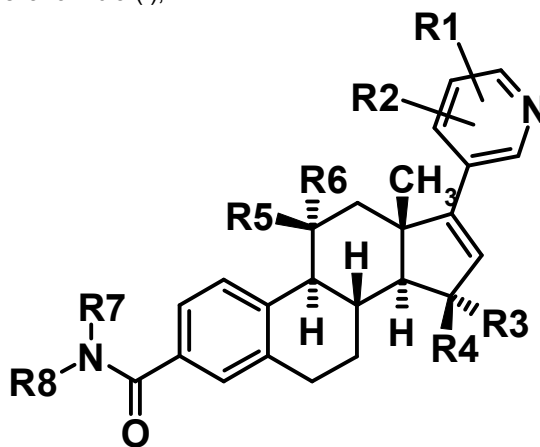
Ejemplo 34 (modelo de endometriosis)

Para ensayar la eficacia in vivo del compuesto de ejemplo del Ejemplo 2 se usó un modelo de endometriosis en micos de copete blanco. En este caso, se usaron micos de copete blanco hembras de 4 y 8 años de edad (peso corporal de entre 340 y 460 g). En estos animales, se indujo endometriosis haciendo una punción en el útero durante una laparotomía y enjuagando con el medio estéril, de modo que las células uterinas pasan al abdomen a través de las trompas de Falopio [Einspanier et al., MolHum Reprod 2006]. El procedimiento se repite después de 3 meses. Antes del inicio real del tratamiento, los animales de sometieron a una laparotomía y se ensayó en cuanto a la presencia de lesiones en el endometrio en la vejiga, el útero y los ovarios. 6 semanas después, era el inicio del tratamiento. Se usaron dos grupos de tratamiento con un tamaño de grupo de n = 6 animales por grupo. El grupo 1 se trató sólo con vehículo (jugo de fresas / plátano), el grupo 2 con la sustancia de ensayo administrado en vehículo. Se administraron 30 mg/kg de sustancia de ensayo una vez por día de forma oral. La duración del tratamiento era de 6 semanas. Inmediatamente al final del tratamiento, se realizó una segunda laparoscopia y se determinó la cantidad y el tamaño de las lesiones en el útero, los ovarios y la vejiga. Como en los ovarios no se hallaron lesiones tanto antes como después del tratamiento, no se consideró el ovario como tipo de lesión en la evaluación.

55

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I),



(I)

5 en donde
R1 y R2

son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, flúor, cloro, nitrilo, trifluorometilo, pentafluoretilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, CH_3SO_2- , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SO}_2-$, $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$, carboxilo, alquilo C1-C4, hidroxilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CONH}_2$, $-(\text{C}=\text{O})\text{NHalquilo}$, $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_3)$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ o el reemplazo de un grupo C-H en el anillo piridina por un átomo de nitrógeno y

10 R3 y R4

son hidrógeno o
R3 es hidroxilo, flúor, metoxi o etoxi y R4 es hidrógeno o
R3 es hidrógeno y R4 es hidroxilo, flúor, metoxi o etoxi y

15 R5 y R6

son hidrógeno o
R5 es flúor, hidroxilo, metoxi o etoxi y R6 es hidrógeno o
R5 es hidrógeno y R6 es flúor y

R7

20 es hidrógeno, alquilo C1-C4, cicloalquilo C3-C6, ciclopropilmetilo, trifluorometilo o 2,2,2-trifluoroetilo y

R8

es $-\text{CR}^a\text{R}^b-\text{COOH}$, en donde

R^a y R^b son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo o

25 R^a y R^b son juntos $-(\text{CH}_2)_n-$ con $n = 2, 3, 4$ ó 5 , en donde hasta 4 átomos de hidrógeno de los grupos CH_2 pueden estar reemplazados por átomos de flúor o

R^a y R^b son juntos $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o

R^a es hidrógeno, metilo o etilo y R^b es junto con R7 $-(\text{CH}_2)_n-$ con $n = 1, 2, 3, 4$, en donde hasta 4 átomos de hidrógeno de los grupos CH_2 pueden estar reemplazados por átomos de flúor o

30 R^a es junto con R7 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y R^b es hidrógeno, metilo o etilo o

$-\text{CR}^c\text{R}^d-\text{CR}^e\text{R}^f-\text{COOH}$, en donde

R^c , R^d , R^e y R^f es hidrógeno o,

R^c , R^d son, de modo independiente entre sí, metilo, etilo o son juntos $-(\text{CH}_2)_n-$ con $n = 2, 3, 4, 5$ o

35 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y R^e , R^f son hidrógeno o

R^c , R^d son hidrógeno y R^e , R^f son, de modo independiente entre sí, metilo, etilo o son juntos $-(\text{CH}_2)_n-$ con $n = 2, 3, 4, 5$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ o

R^c es metilo, etilo, trifluorometilo y R^d , R^e y R^f son hidrógeno o

R^c , R^d y R^f son hidrógeno y R^e es metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo o metoxi o

40 R^c y R^e son juntos $-(\text{CH}_2)_n-$ con $n = 1, 2, 3$ ó 4 y R^d y R^f hidrógeno o

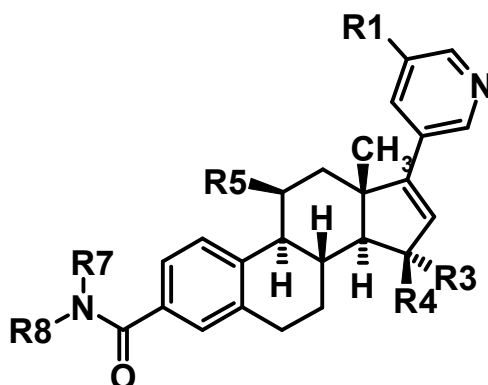
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHR}^g-\text{COOH}$, en donde

R^g es hidrógeno o

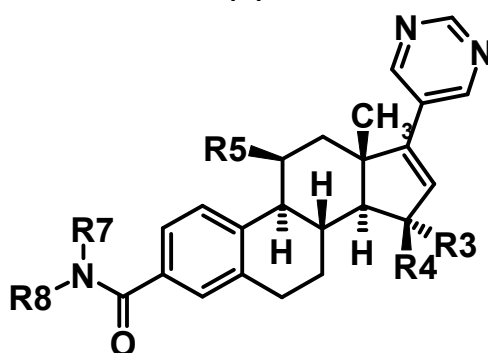
R^g y R7 son juntos $-\text{CH}_2-$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

45 2. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 de la fórmula (II) y de la fórmula (III)



(II)



(III)

en donde

R1

5 es hidrógeno, flúor, cloro, nitrilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metilo, etilo, trifluorometilo, $-(C=O)CH_3$ y R3 y R4

son hidrógeno o

R3 es hidroxilo y R4 es hidrógeno o

R3 es hidrógeno y R4 es hidroxilo y

10 R5

es hidrógeno o flúor y

R7

es hidrógeno o alquilo C1-C4 y

R8

es $-CR^aR^b-COOH$, en donde

R^a y R^b son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, metilo o etilo o

R^a y R^b son juntos $-(CH_2)_n-$ con $n = 2, 3, 4$ ó 5 o

R^a es hidrógeno y R^b es junto con R7 $-(CH_2)_n-$ con $n = 3$ ó 4 o

20

$-CR^cR^d-CR^eR^f-COOH$, en donde

R^c, R^d, R^e, R^f son hidrógeno o

R^c, R^d son hidrógeno y R^e, R^f son, de modo independiente entre sí, metilo, etilo o juntos $-(CH_2)_n-$

con $n = 2, 3, 4, 5$ o $-CH_2CH_2-O-CH_2CH_2-$ o

R^c es metilo o etilo y R^d, R^e y R^f son hidrógeno o

R^c y R^e son juntos $-(CH_2)_n-$ con $n = 1, 2, 3$ ó 4 y R^d y R^f son hidrógeno o

25

$-CH_2-CH_2-CHR^g-COOH$, en donde

R^g es hidrógeno o

R^g y R7 son juntos $-CH_2CH_2-$

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

3. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2 de la fórmula (II) y de la fórmula (III), en donde

30

R1

es hidrógeno, flúor, cloro, nitrilo, metoxi, trifluorometilo y

R3 y R4

son hidrógeno o

R3 es hidroxilo y R4 es hidrógeno o

35

R3 es hidrógeno y R4 es hidroxilo y

R5

- es hidrógeno o flúor y
- R7 es hidrógeno, metilo o etilo y
- R8 es $-\text{CR}^a\text{R}^b-\text{COOH}$, en donde R^a y R^b son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, metilo o etilo o R^a es hidrógeno y R^b es junto con R7 $-(\text{CH}_2)_n-$ con $n = 3$ ó 4 o $-\text{CR}^c\text{R}^d-\text{CR}^e\text{R}^f-\text{COOH}$, en donde $\text{R}^c, \text{R}^d, \text{R}^e, \text{R}^f$ son hidrógeno o R^c, R^d son hidrógeno y R^e, R^f son, de modo independiente entre sí, metilo o etilo o juntos $-(\text{CH}_2)_n-$ con $n = 2, 4, 5$ o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o R^c es metilo y R^d, R^e y R^f son hidrógeno o R^c y R^e son juntos $-(\text{CH}_2)_n-$ con $n = 3$ ó 4 y R^d y R^f son hidrógeno o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHR}^g-\text{COOH}$, en donde R^g es hidrógeno o R^g y R7 son juntos $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
- 5
10
15
- y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.
4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, 2 ó 3 de la fórmula (II) y de la fórmula (III), en donde
- R1 es hidrógeno, flúor, metoxi, trifluorometilo y
- R3 y R4 son hidrógeno o R3 es hidroxilo y R4 es hidrógeno o R3 es hidrógeno y R4 es hidroxilo y
- R5 es hidrógeno o flúor y
- R7 es hidrógeno o metilo y
- R8 es $-\text{CR}^a\text{R}^b-\text{COOH}$, en donde R^a y R^b son, de modo independiente entre sí, hidrógeno o metilo o R^a es hidrógeno y R^b es junto con R7 $-(\text{CH}_2)_3-$ o $-\text{CR}^c\text{R}^d-\text{CR}^e\text{R}^f-\text{COOH}$ $\text{R}^c, \text{R}^d, \text{R}^e, \text{R}^f$ son hidrógeno, o R^c y R^d son hidrógeno y R^e y R^f son metilo o juntos $-(\text{CH}_2)_n-$ con $n = 2$ ó 4 o $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ o R^c es metilo y R^d, R^e y R^f son hidrógeno o R^c y R^e son juntos $-(\text{CH}_2)_3-$ y R^d y R^f son hidrógeno o $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CHR}^g-\text{COOH}$ R^g es hidrógeno o R^g y R7 son $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$
- 30
35
40
- y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.
5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1 a 4 con la designación
- ácido 4-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino) metil]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico
- N*-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)-*N*-metil-β-alanina
- ácido 1-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino) metil]ciclopropan-1-carboxílico
- ácido 1-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino)metil] ciclopentan-1-carboxílico
- ácido 3-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino)-2,2-dimetilpropanoico
- ácido 1-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)piperidin-4-carboxílico
- N*-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)-2-metilalanina
- ácido 4-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino)butanoico
- N*-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)-β-alanina
- N*-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)glicina
- ácido (1*R**,2*S**)-2-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil) amino)ciclopentan-1-carboxílico
- ácido (S)-3-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino) butanoico
- ácido (R)-3-([17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino) butanoico
- ácido 3-([17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino)-2,2-dimetilpropanoico
- N*-([17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)-β-alanina
- N*-([17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)-*N*-metil-β-alanina
- N*-([17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)-β-alanina
- ácido 4-([17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)amino)butanoico
- N*-metil-*N*-([17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)-β-alanina
- 65

ácido 2,2-dimetil-3-({[17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}amino) propanoico
N-({17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil)- β -alanina
N-metil-*N*-({17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il] carbonil)- β -alanina
 5 *N*-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil]-L-prolina
N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil]-D-prolina
 ácido 4-({[11 β -fluoro-17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil} amino)butanoico
N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)-15 α -hidroxiestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil]-*N*-metil- β -alanina
N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)-15 β -hidroxiestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil]-*N*-metil- β -alanina
 10 *N*-metil-*N*-[17-(6-metilpiridazin-4-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil]- β -alanina
N-metil-*N*-[17-(3-piridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil]- β -alanina
 ácido 4-({[17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}amino)butanoico

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5 para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

15 7. Uso de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5 para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades.

8. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5 para el tratamiento y/o la prevención de endometriosis, de leiomiomas uterinos, de trastornos de sangrado uterinos, de dismenorrea, de carcinoma de próstata, de hiperplasia de próstata, de acné, de seborrea, de alopecia, de madurez sexual precoz, de síndrome ovárico poliquístico, de cáncer de mama, de cáncer de pulmón, de carcinoma de endometrio, de carcinoma de células renales, de carcinoma de vejiga, de linfoma no Hodgkin, de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), de obesidad o de dolor inflamatorio.

9. Medicamentos que contienen un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, 2, 3, 4 ó 5 en combinación con uno o varios principios activos, en especial con moduladores de receptores de estrógeno selectivos (SERM), antagonistas de receptores de estrógeno (ER), inhibidores de aromatasa, inhibidores de 17 β -HSD1, inhibidores de esteroide sulfatasa (STS), agonistas y antagonistas de GnRH, antagonistas del receptor de kisspeptina (KISSR), moduladores selectivos del receptor de andrógeno (SARM), andrógenos, inhibidores de 5 α -reductasa, moduladores selectivos del receptor de progesterona (SPRM), gestágenos, antigestágenos, anticonceptivos orales, inhibidores de las proteína quinasas activadas por mitógenos (MAP), así como inhibidores de las MAP quinasas (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2), inhibidores de las proteína quinasas B (PKB $\alpha/\beta/\gamma$; Akt1/2/3), inhibidores de las fosfoinositida-3-quininas (PI3K), inhibidores de la quinasa dependiente de ciclina (CDK1/2), inhibidores de la vía de señales inducida por hipoxia (inhibidores HIF1 α , activadores de las prolilhidroxilasas), inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), antagonistas del receptor de prostaglandina F (FP) (PTGFR), e inhibidores inflamatorios no esteroides (NSAID)

35

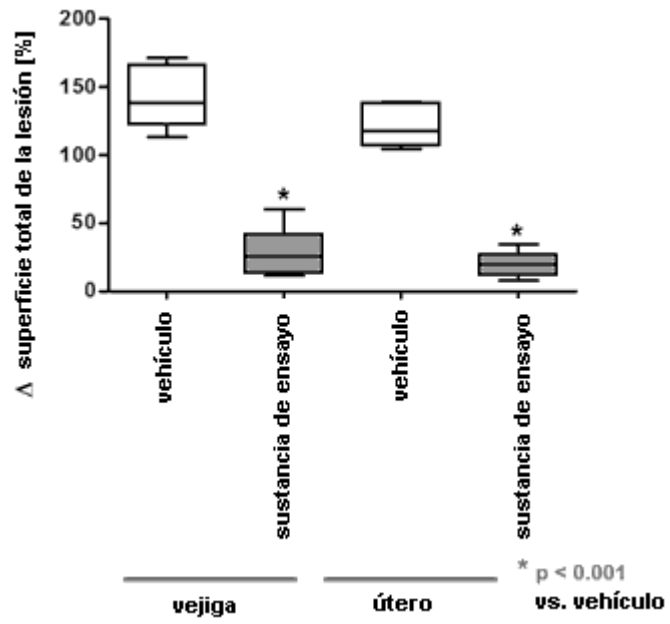


Fig. 1 Diferencia de las superficies de lesión de las lesiones que se hallan en el útero o la vejiga en porcentaje.