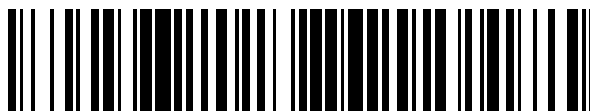


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 536**

51 Int. Cl.:

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/566 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2012 E 12761491 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2015 EP 2688570**

54 Título: **Derivados de estradiol sustituidos en posición 6 para uso en la remielinación de los axones nerviosos**

30 Prioridad:

21.03.2011 US 201161454873 P

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

26.02.2016

73 Titular/es:

**ENDECE, LLC (100.0%)
1001 West Glen Oaks Lane Suite 105b
Mequon, WI 53092, US**

72 Inventor/es:

**YARGER, JAMES G. y
NYE, STEVE**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 561 536 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 estradiol sustituidos en posición 6 para uso en la remielinación de los axones nerviosos.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a medios para remielinación de los axones con compuestos de estradiol sustituidos en posición 6 y sus sales o profármacos farmacéuticamente aceptables. Estos medios son útiles en el tratamiento de enfermedades desmielinantes, tales como la esclerosis múltiple.

10

Antecedentes de la invención

La mielina es un material eléctricamente aislante que reviste los axones de las neuronas formando una capa conocida como la vaina de mielina. El propósito primario de la mielina es aumentar la velocidad a la que se propagan los impulsos nerviosos a lo largo del axón neural. Por aumento de la resistencia eléctrica a través de la membrana celular, la mielina contribuye a prevenir que la corriente eléctrica abandona el axón.

15

La desmielinación neural es una afección caracterizada por una reducción de la proteína mielina en el sistema nervioso, y es la base de muchas enfermedades neurodegenerativas autoinmunes tales como esclerosis múltiple, encefalomiелitis experimental autoinmune, polineuropatía crónica inflamatoria desmielinante, leucoencefalopatía multifocal progresiva, mielitis transversa, Síndrome Guillain-Barré, mielinólisis central pontina, Enfermedad de Alzheimer, parálisis supranuclear progresiva, neuropatía motora multifocal, y leucodistrofias tales como Adrenoleucodistrofia (ALD), Enfermedad de Alexander, Enfermedad de Canavan, Enfermedad de Krabbe, Leucodistrofia Metacromática (MLD), Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, Enfermedad de Refsum, Síndrome de Cockayne, Síndrome de Van der Knapp, y Síndrome de Zellweger.

20

En particular, la esclerosis múltiple es la enfermedad desmielinante más común, causando discapacidad en muchos adultos jóvenes. Debido a la desmielinación y formación de cicatrices, la esclerosis múltiple afecta a la capacidad de las células nerviosas en el cerebro y la médula espinal para comunicarse unas con otras. Como tal, una persona que padece esclerosis múltiple puede exhibir una diversidad de síntomas neurológicos, que incluyen cambios en la sensación tales como pérdida de sensibilidad u hormigueo, debilidad muscular, pérdida de coordinación y parálisis. La enfermedad transcurre generalmente en dos etapas, una etapa de recidiva y una fase progresiva crónica.

30

Los tratamientos actuales para la esclerosis múltiple incluyen métodos anti-inflamatorios e inmuno-moduladores. Sin embargo, ambos son sólo parcialmente eficaces en la etapa de recidiva de la enfermedad, y producen poco a ningún efecto en la fase progresiva secundaria de la enfermedad. Recientemente, se ha demostrado que los β -moduladores de los receptores de estrógenos ralentizan dicha neurodegeneración. Carswell, H.V.O. et al., AJP-Heart Circ. Physiol., 2004, vol. 287, 1501-04; Crawford, D.K. et al., Brain, 2010, vol. 133, 2999-3016; Donzelli, A. et al., J. Pharmacol. Sci., 2010, vol. 114, 158-167.

35

Por tanto, persiste una necesidad de tratamiento eficaz para las enfermedades desmielinantes. Específicamente, se prefiere un compuesto que estimule la mielinación endógena y evite la degeneración de los axones.

40

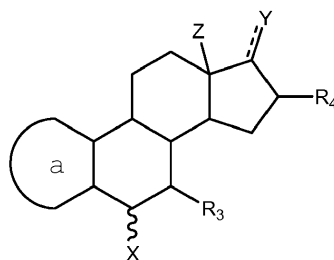
45 Campo de la invención

A la vista de lo anterior, es un objeto de la presente invención proporcionar medios para prevenir la desmielinación y/o mejorar la remielinación de un axón de una célula nerviosa que comprende poner en contacto la célula nerviosa con una cantidad eficaz de un derivado de estradiol sustituido en posición 6 conforme a las reivindicaciones adjuntas. Los expertos en la técnica comprenderán que uno o más aspectos de esta invención pueden satisfacer ciertos objetivos, mientras que uno o más aspectos pueden satisfacer ciertos otros objetivos. Cada objetivo puede no aplicarse por igual, en todos sus sentidos, a cualquier aspecto de esta invención. Como tales, los objetos siguientes pueden considerarse alternativamente con respecto a un aspecto cualquiera de esta invención.

50

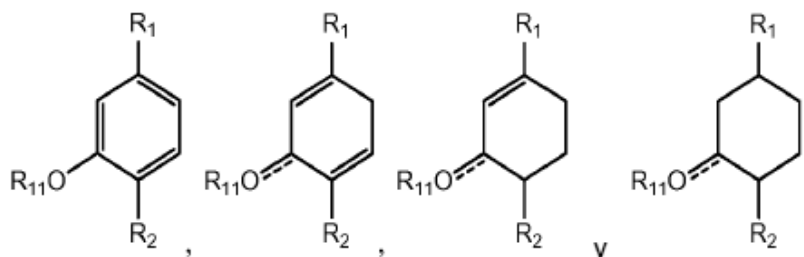
Los derivados de estradiol sustituidos en posición 6 utilizados en los métodos descritos en esta memoria son un compuesto de la fórmula I:

55



I

en la cual el anillo "a" se selecciona del grupo constituido por



- 5 R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno, C_1 - C_6 alquilo, halo, un sulfato, un glucurónido, -OH, un grupo voluminoso, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, $-N(CH_2)_n$; un grupo fosfato, y un grupo fosfinato; R_{11} se selecciona del grupo constituido por H, C_1 - C_6 alquilo, halógeno, un sulfato, un glucurónido, $-SO_2NH_2$, $-COOH$, $-CN$, $-CH_2CN$, $-NHCN$, $-CHO$, $=CHOCH_3$, sal $-CO$, $-OSO_2$ alquilo, $-NH_2$, y $-NHCO(CH_2)_n$; X se selecciona del grupo constituido por C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alqueno, C_2 - C_{12} alquino, halógeno, a glucurónido, $-NH_2$, $-SO_2NH_2$, $-COOH$, $-CN$, $-CH_2CN$, $-NHCN$, $-CHO$, sal $-COO$, $-OSO_2$ alquilo, $-SH$, $-SCH_3$, $-CH[(CH_2)_nCH_3]COOCH_3$, $-(CH_2)_mCOOCH_3$, $-(CH_2)_m-O-CH_3$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$, $(CH_2)_m-S-CH_3$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$, $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquenoil-O- $(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquenoil-S- $(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquenoil-N- $(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquinoil-O- $(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquinoil-S- $(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquinoil-N- $(CH_2)_nCH_3$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-NH_2$, $-(CH_2)_m-O-NH_2$, $-(CH_2)_m-S-NH_2$, $-NH(CH_2)_mCH_3$, $-NH(CH_2)_mOCH_3$, $-NH(CH_2)_mCHOH-COOH$, $-N(CH_3)_2$, $-(CH_2)_m(NH)CH_2OH$, $-NHCOOH$, $-(CH_2)_mNHCOOH$, $-NO_2$, $-SCN$, $-SO_2$ alquilo, $-B(OH)_2$, $-(CH_2)_m N(CH_3)-SO_2-NH_3$, $-(CH_2)_m-NH-SO_2-NH_2$, $-NHC(=S)CH_3$, y $-NHNH_2$; Y se selecciona de hidrógeno, $=O$, $-OCO(C_1-C_{20}$ alquilo) y $-OH$; y Z es H o metilo; en la cual m es un número entero entre 0 y 20, n es un número entero entre 0 y 8, el símbolo $---$ representa un enlace simple o doble capaz de formar un grupo ceto en posición 3 y/o 17; y el símbolo \sim representa cualquier tipo de enlace con indiferencia de la estereoquímica; y los enantiómeros, otros isómeros estereoquímicos, hidratos, solvatos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos respectivos.

Se describen también en esta memoria medios que proporcionan compuestos que se fijan a uno o ambos del receptor- α de estrógenos (ER- α) y el receptor $-\beta$ de estrógenos (ER- β). Tales medios pueden comprender la iniciación, mejora o aumento de la transcripción génica para genes RNA-codificantes implicados en caminos de señalización fundamentales para la diferenciación de células precursoras o progenitoras en células que forman mielina.

Otros objetos, características, beneficios y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de este resumen y las descripciones que siguen de ciertas realizaciones, y serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica que tengan conocimiento de diversos compuestos esteroideos y métodos terapéuticos afines. Dichos objetos, características, beneficios y ventajas serán evidentes a partir de lo que antecede considerado en asociación con los ejemplos, datos y figuras adjuntos.

Breve descripción de los dibujos

Fig. 1 muestra el número total de células precursoras de oligodendrocitos diferenciados (OPCs) en cultivo de ratón después de 96 horas de tratamiento con diversos derivados de estradiol sustituidos en posición 6.

Fig. 2. muestra la maduración de los oligodendrocitos en cultivo de ratón después de 96 horas de tratamiento con 10 μM de compuesto 21; a) tratamiento con control negativo (DMSO), b) tratamiento con control positivo (MEKi); c) tratamiento con el compuesto 21.

Fig. 3 proporciona una comparación de la capacidad de diversos derivados de estradiol sustituidos en posición 6 para diferenciar las OPCs en oligodendrocitos maduros, con la capacidad de fármaco de control, T3, CNTF y MEKi para diferenciar OPCs en oligodendrocitos maduros.

Fig. 4 muestra extensiones del proceso representativas de oligodendrocitos después de tratamiento con el compuesto 8.

Descripción detallada de la invención

A no ser que se definan de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en esta memoria tienen el mismo significado que es entendido comúnmente por una persona con experiencia en la técnica a la que pertenece esta invención y debe entenderse que tienen los significados descritos más adelante. A no ser que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto particular incluye la totalidad de dichas formas isómeras, con inclusión de

formas racémicas y otras mixturas de las mismas. A no ser que se especifique de otro modo, una referencia a un compuesto particular incluye también formas iónicas, salinas, de solvato (v.g. hidrato), protegidas, profármacos, y otros estereoisómeros de las mismas, por ejemplo, como se expone en esta memoria.

5 Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar, y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se exponen en Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts," J. Pharm. Sci., Vol. 66, pp. 1-19, y se discuten en esta memoria.

10 El término "tratamiento" o "terapia", como se utiliza en esta memoria en el contexto de tratamiento de una afección, se refiere en general al tratamiento y terapia de un animal mamífero, se trate de un animal humano o no humano (v.g., en aplicaciones veterinarias), en el que se alcanza cierto efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición de progreso de la afección, e incluye una reducción en la velocidad de progreso, una detención en la velocidad de progreso, mejora de la afección, y/o curación de la afección. Se incluye también el tratamiento como medida profiláctica. El tratamiento incluye tratamientos de combinación y terapias, en las cuales se combinan dos o más tratamiento o terapias, por ejemplo, secuencial o simultáneamente. Ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero sin carácter limitante, quimioterapia (la administración de agentes activos, con inclusión, v.g., de fármacos, anticuerpos (v.g., como en la inmunoterapia), anti-inflamatorios, profármacos (v.g., empleando grupos protectores que incluyen derivados de ácido fosfórico y fosfinatos en posiciones adecuadas tales como las posiciones 3 ó 17, otros compuestos utilizados para terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etc.), cirugía, terapia de radiación, y terapia génica. Tratamientos de combinación preferibles incluyen los usos de la invención en combinación con terapias existentes para esclerosis muscular, como por ejemplo, terapia anti-inflamatoria o terapia inmuno-moduladora.

25 El término "isómero estereoquímico" como se utiliza en esta memoria, se refiere a isómeros que difieren unos de otros sólo en la manera en que están orientados los átomos en el espacio. Los dos estereoisómeros particularmente importantes en la presente invención son enantiómeros y diastereoisómeros que dependen de si los dos isómeros son imágenes especulares uno de otro o no. En la realización preferida, las formulaciones reivindicadas comprenden compuestos de este tipo que se aíslan, se resuelven, y están "sustancialmente exentos de otros isómeros".

30 El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se utiliza en esta memoria, se refiere a la cantidad de un compuesto activo, o un material, composición o forma de dosificación que comprende un compuesto activo, que es eficaz para producir cierto efecto terapéutico deseado, conmensurable con una ratio razonable beneficio/riesgo. Por el término "cantidad eficaz" se entiende una cantidad que puede producir un efecto detectable generalmente.

35 El término "paciente" o "individuo" se refiere a animales, con inclusión de mamíferos, preferiblemente humanos.

40 El término "tejido" se refiere en general a células especializadas que pueden realizar una función particular. El término "tejido" puede referirse a una célula o una pluralidad o agregado de células individuales, por ejemplo, membranas, sangre u órganos. El término "tejido" incluye también referencia a una célula anormal o una pluralidad de células anormales. Tejidos ilustrativos incluyen tejido de mama, con inclusión de células mamarias, tejidos membranosos, con inclusión de endotelio y epitelio, láminas, tejido conectivo, con inclusión de tejido intersticial, y tumores.

45 Por "alquilo" en la presente invención se entiende un radical alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene 1-20, y preferiblemente de 1 a 12 átomos de carbono. Ejemplos incluyen, pero sin carácter limitante, metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, y 3-metilpentilo. Cada grupo alquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes tales como, por ejemplo, un grupo halo, cicloalquilo, arilo, alquenoilo o alcoxi, y análogos.

50 Por "arilo" se entiende un radical aromático carbocíclico que tiene un solo anillo (v.g. fenilo), anillos múltiples (v.g. bifenilo) o anillos múltiples condensados en los cuales al menos uno es aromático (v.g. 1,2,3,4-tetrahidronaftilo). El grupo arilo puede estar también opcionalmente mono-, di-, o trisustituido con, por ejemplo, halo, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo o alcoxi y análogos.

55 Por "heteroarilo" se entienden uno o múltiples sistemas condensados de anillos aromáticos de 5-, 6- o 7 miembros que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Ejemplos incluyen, pero sin carácter limitante, furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo y benzoxazolilo. El grupo heteroarilo puede estar también opcionalmente mono-, di-, o trisustituido con, por ejemplo, halo, alquilo, alquenoilo, cicloalquilo o alcoxi y análogos.

60 Por "cicloalquilo" se entiende un radical carbocíclico que tiene un solo anillo (v.g. ciclohexilo), anillos múltiples (v.g. biciclohexilo) o anillos múltiples condensados (v.g.). El grupo cicloalquilo puede contener opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos. Adicionalmente, el grupo cicloalquilo puede tener uno o más enlaces dobles. El grupo cicloalquilo puede estar también opcionalmente mono-, di-, o trisustituido con, por ejemplo, halo, alquilo, alquenoilo, arilo, o alcoxi y análogos.

65

Por "alcoxi" se entiende un radical que contiene oxígeno, teniendo una porción alquilo. Ejemplos incluyen, pero sin carácter limitante, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y *terc*-butoxi. El grupo alcoxi puede estar también opcionalmente mono-, di-, o trisustituido con, por ejemplo, halo, arilo, cicloalquilo o alcoxi y análogos.

5 Por "alquenilo" se entiende un radical hidrocarbonado lineal o ramificado que tiene de 2 a 20, y preferiblemente 2 a 6, átomos de carbono y de 1 a 3 enlaces dobles e incluye, por ejemplo, etenilo, propenilo, 1-but-3-enilo, 1-pent-3-enilo, 1-hex-5-enilo. El grupo alquenilo puede estar también opcionalmente mono-, di-, o trisustituido con, por ejemplo, halo, arilo, cicloalquilo o alcoxi y análogos.

10 "Halo" o "halógeno" es un radical halógeno de flúor, cloro, bromo o yodo.

Por "glucurónido" se entiende un radical glicosido de ácido glucurónico.

15 El término "sulfato" se refiere a un radical que tiene la fórmula general $-OS(O)_2-OR'$, en la cual R' es hidrógeno, un metal o un grupo alquilo.

El término "fosfato" se refiere a un radical que tiene la fórmula general $-OP(O)(OR')_2$, en la cual cada R' es independientemente hidrógeno, un metal o un grupo alquilo.

20 El término "fosfinato" se refiere a un radical que tiene la fórmula general $-OP(O)(R')_2$, en la cual cada R' es independientemente hidrógeno, un metal o un grupo alquilo.

Por "grupo voluminoso" se entiende un sustituyente que produce impedimento estérico alrededor del espacio al que está unido, v.g., un grupo *t*-butilo.

25 El término "aminoalquilo" como se utiliza en esta memoria se refiere a un grupo alquilo con un grupo amino en él, por ejemplo, H_2N-CH_2- , $H_2N-CH_2CH_2-$, Me_2NCH_2- , etc., en la cual el punto de unión es un carbono de la cadena alquilo; y el término "alquilamino" como se utiliza en esta memoria se refiere a un grupo amino o un grupo alquilo unido al átomo de nitrógeno, por ejemplo, CH_3NH- , $EtNH-$, $iPr-NH-$, etc., en la cual el punto de unión es por la vía del átomo de nitrógeno del grupo amino. Todos los restantes términos en los que se emplean radicales sucesivos se adherirán a una regla similar.

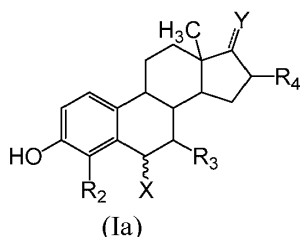
35 En una realización de la invención, se describen medios para prevenir la desmielinación y/o intensificar/estimular la remielinación de un axón de una célula nerviosa que comprenden poner en contacto la célula nerviosa con una cantidad eficaz de un derivado de estradiol sustituido en posición 6 de fórmula I. Preferiblemente, se emplea un compuesto que estimula la mielinación endógena (producción de la vaina de mielina) y evita la degeneración de los axones. En un ejemplo no limitante, la mielinación es estimulada por diferenciación de células precursoras, tales como por ejemplo, precursores de las células de Schwann o células progenitoras de oligodendrocitos (OPCs), en células gliales, tales como, por ejemplo, células de Schwann u oligodendrocitos, respectivamente.

40 En respuesta a la desmielinación, las células precursoras/progenitoras tienen que sufrir a un cambio desde un estado esencialmente en reposo a un fenotipo regenerativo. Esta activación es el primer paso en el proceso de remielinación que implica el paso fundamental de regulación creciente de varios genes, muchos de los cuales están asociados con la generación de, por ejemplo, oligodendrocitos durante el desarrollo. Ciertos ejemplos no limitantes de genes que se expresan diferencialmente ($p < 0,0001$) dentro de los caminos de señalización fundamentales para diferenciación de oligodendrocitos incluyen la repetición EFG semejante a la vía delta/muesca (DNER), factor 2 de transcripción del linaje de oligodendrocitos (OLIG2), proteína básica mielina (MBP), glicoproteína de los oligodendrocitos de mielina (MOG), receptor 23 de interleucina (IL23R), proteína transmembranal 108 (TMEM108), conexina (AF251047), receptor alfa de interleucina 20 (IL20RA), interleucina 28A (IL28A), proteína de la caja homeótica (NKX2.2), proteína afín al factor 1 de transcripción de mielina (MYT1), y caja 2 de la región Y de determinación del sexo (SOX2), y análogos. La fase de diferenciación abarca tres pasos distintos: establecimiento de contacto con el axón que debe remielinarse, expresión de genes de mielina y generación de una membrana de mielina, y finalmente envolvimiento y compactación de la membrana para formar la vaina. Los derivados de estradiol sustituidos en posición 6 de fórmula I regulan en sentido creciente estos genes en la señalización de los caminos implicados en la proliferación y diferenciación de OPCs de tal modo que pueda tener lugar la remielinación. Como tales, los compuestos de fórmula I pueden utilizarse para tratar afecciones que previenen la desmielinación y/o mejoran/estimulan la remielinación. Tales medios pueden incluir también la monitorización de la remielinación.

60 Conforme a ello, los trastornos desmielinantes que pueden ser tratados por los compuestos de fórmula I incluyen, pero sin carácter limitante, por ejemplo, esclerosis múltiple (v.g., esclerosis múltiple relapsante/remitente, esclerosis múltiple secundaria progresiva, esclerosis múltiple relapsante progresiva, esclerosis múltiple primaria progresiva, y esclerosis múltiple aguda fulminante), mielínólisis central pontina, encefalomiелitis experimental autoinmune, encefalomiелitis aguda diseminada, miелitis transversa, leucoencefalopatía multifocal progresiva; enfermedad de Alzheimer, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalomiелitis post-infecciosa, polineuropatía desmielinante inflamatoria crónica, parálisis supnuclear progresiva, neuropatía motora multifocal, Síndrome de Guillain-Barré, leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedad de Devic, esclerosis concéntrica de Baló, y una leucodistrofia

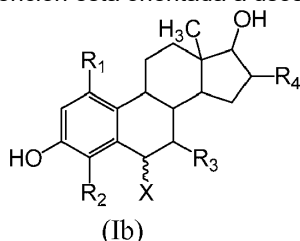
tal como leucodistrofia metacromática, Enfermedad de Krabbe, Adrenoleucodistrofia (ALD), enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, Enfermedad de Canavan, ataxia infantil con hipomielinación central, Enfermedad de Alexander, síndrome de Cockayne, síndrome de Van der Knapp, síndrome de Zellweger, y enfermedad de Refsum. Un paciente humano que padezca un trastorno desmielinante puede tener uno o más síntomas de un trastorno desmielinante tales como, pero sin carácter limitante, visión deteriorada, entumecimiento, debilidad en las extremidades, temblores o espasticidad, intolerancia al calor, deterioro del habla, incontinencia, mareo o propiocepción deteriorada (v.g. equilibrio, coordinación, sentido de posición de los miembros). Un humano (v.g., un paciente humano) con historia familiar de un trastorno desmielinante (v.g. una predisposición genética para un trastorno desmielinante), o que exhiba síntomas moderados o infrecuentes de un trastorno desmielinante arriba descrito puede considerarse, para los propósitos del método, en riesgo de desarrollar un trastorno desmielinante arriba descrito (v.g., esclerosis múltiple). El humano puede monitorizarse respecto a un resultado, v.g., una mejora en uno o más síntomas de un trastorno desmielinante (tal como remielinación incrementada), v.g., cualquiera de los síntomas de trastornos desmielinantes descritos en esta memoria.

En una realización de la presente invención, los compuestos de los métodos tienen la estructura general que se muestra en la fórmula (Ia) a continuación:



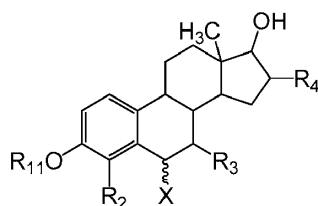
en la cual R_2 , R_3 , R_4 , X e Y son como se define arriba para la fórmula (I). Aún más preferiblemente, Y se selecciona de =O y -OH; R_4 se selecciona de hidrógeno, halo y C_1 - C_6 alquilo; R_2 se selecciona de hidrógeno, -OH y halo; R_3 se selecciona de hidrógeno, halo y -OH; y X se selecciona de C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alquenoilo, $-(CH_2)_mCOOCH_3$, $-(CH_2)_m-O-CH_3$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$, $(CH_2)_m-S-CH_3$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$, $-(CH_2)_m-N-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2$ - C_8 alquenoil-O- $(CH_2)_nCH_3$, $-C_2$ - C_8 alquenoil-S- $(CH_2)_nCH_3$, $-C_2$ - C_8 alquenoil-N- $(CH_2)_nCH_3$, $-C_2$ - C_8 alquinoil-O- $(CH_2)_nCH_3$, $-C_2$ - C_8 alquinoil-S- $(CH_2)_nCH_3$, $-C_2$ - C_8 alquinoil-N- $(CH_2)_nCH_3$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O-NH_2$, $-(CH_2)_m-S-NH_2$, $-NH(CH_2)_mCH_3$, $-NH(CH_2)_mOCH_3$, $-NH(CH_2)_mCHOH-COOH$, $-(CH_2)_m(NH)CH_2OH$, $-(CH_2)_mNHCOOH$, $-(CH_2)_mN(CH_3)-SO_2-NH_3$, y $-(CH_2)_m-NH-SO_2-NH_2$; m es un número entero de 1-20; n es un número entero de 0-8; y el símbolo representa un enlace simple o doble. Aún más preferiblemente, Y es (S)-OH; R_4 se selecciona de hidrógeno o alquilo; R_2 es hidrógeno; R_3 es hidrógeno; y X se selecciona de C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alquenoilo, $-(CH_2)_m-O-CH_3$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$, $(CH_2)_m-S-CH_3$, y $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$; m es un número entero de 1 a 12; n es un número entero de 0 a 4; y el metilo C-13 está en configuración (S).

Otra realización adicional de la presente invención está orientada a usos de compuestos de fórmula (Ib):



en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X son como se define arriba para la fórmula (I). Aún más preferiblemente, R_1 se selecciona de hidrógeno, -OH y halo; R_4 se selecciona de hidrógeno, halo y C_1 - C_6 alquilo; R_2 se selecciona de hidrógeno y halo; R_3 se selecciona de hidrógeno, halo y -OH; y X se selecciona de C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alquenoilo, $-(CH_2)_mCOOCH_3$, $-(CH_2)_m-O-CH_3$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$, $(CH_2)_m-S-CH_3$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$, $-(CH_2)_m-N-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2$ - C_8 alquenoil-O- $(CH_2)_nCH_3$, $-C_2$ - C_8 alquenoil-S- $(CH_2)_nCH_3$, $-C_2$ - C_8 alquenoil-N- $(CH_2)_nCH_3$, $-C_2$ - C_8 alquinoil-O- $(CH_2)_nCH_3$, $-C_2$ - C_8 alquinoil-S- $(CH_2)_nCH_3$, $-C_2$ - C_8 alquinoil-N- $(CH_2)_nCH_3$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O-NH_2$, $-(CH_2)_m-S-NH_2$, $-NH(CH_2)_mCH_3$, $NH(CH_2)_mOCH_3$, $-NH(CH_2)_mCHOH-COOH$, $-(CH_2)_m(NH)CH_2OH$, $-(CH_2)_mNHCOOH$, $-(CH_2)_mN(CH_3)-SO_2-NH_3$, y $-(CH_2)_m-NH-SO_2-NH_2$; m es un número entero de 1-20; y n es un número entero de 0-8. Aún más preferiblemente, R_1 es hidrógeno; R_4 se selecciona de hidrógeno o alquilo; R_2 es hidrógeno; R_3 es hidrógeno; y X se selecciona de C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alquenoilo, $-(CH_2)_m-O-CH_3$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$, $(CH_2)_m-S-CH_3$, y $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$; m es un número entero de 1 a 12; n es un número entero de 0 a 4; y tanto el metilo C-13 como el hidroxilo C-17 están en la configuración (S).

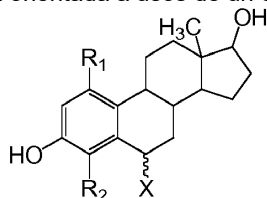
Otra realización adicional de la invención está orientada a usos de un compuesto de la fórmula (Ic):



(Ic)

en la cual R_{11} , R_2 , R_3 , R_4 y X son como se define arriba para la fórmula (I). Aún más preferiblemente, R_{11} es hidrógeno o C_1 - C_6 alquilo; R_4 se selecciona de hidrógeno, halo y C_1 - C_6 alquilo; R_2 se selecciona de hidrógeno y halo, R_3 se selecciona de hidrógeno, halo y $-OH$; y X se selecciona de C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alquenilo, $-(CH_2)_mCOOCH_3$, $-(CH_2)_m-O-CH_3$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$, $(CH_2)_m-S-CH_3$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$, $-(CH_2)_m-N-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquenil- $O-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquenil- $S-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquenil- $N-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquiniol- $O-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquiniol- $S-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquiniol- $N-(CH_2)_nCH_3$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O-NH_2$, $-(CH_2)_m-S-NH_2$, $-NH(CH_2)_mCH_3$, $NH(CH_2)_mOCH_3$, $-NH(CH_2)_mCHOH-COOH$, $-(CH_2)_m(NH)CH_2OH$, $-(CH_2)_mNHCOOH$, $-(CH_2)_mN(CH_3)-SO_2-NH_3$, y $-(CH_2)_m-NH-SO_2-NH_2$; m es un número entero de 1-20; y n es un número entero de 0-8. Aún más preferiblemente, R_{11} es hidrógeno; R_4 se selecciona de hidrógeno o alquilo; R_2 es hidrógeno; R_3 es hidrógeno; y X se selecciona de C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alquenilo, $-(CH_2)_m-O-CH_3$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$, $(CH_2)_m-S-CH_3$, y $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$; m es un número entero de 1 a 12; n es un número entero de 0 a 4; y tanto el metilo C-13 como el hidroxilo C-17 están en la configuración (S).

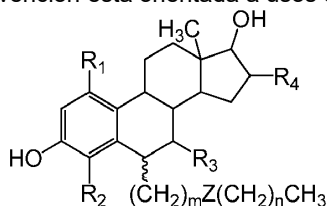
Otra realización adicional de la invención está orientada a usos de un compuesto de la fórmula (Id):



(Id)

en la cual R_1 , R_2 y X son como se define arriba para la fórmula (I). Aún más preferiblemente, R_1 se selecciona de hidrógeno, $-OH$ y halo; R_2 se selecciona de hidrógeno y halo; y X se selecciona de C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alquenilo, $-(CH_2)_mCOOCH_3$, $-(CH_2)_m-O-CH_3$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$, $(CH_2)_m-S-CH_3$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$, $-(CH_2)_m-N-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquenil- $O-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquenil- $S-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquenil- $N-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquiniol- $O-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquiniol- $S-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquiniol- $N-(CH_2)_nCH_3$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O-NH_2$, $-(CH_2)_m-S-NH_2$, $-NH(CH_2)_mCH_3$, $NH(CH_2)_mOCH_3$, $-NH(CH_2)_mCHOH-COOH$, $-(CH_2)_m(NH)CH_2OH$, $-(CH_2)_mNHCOOH$, $-(CH_2)_mN(CH_3)-SO_2-NH_3$, y $-(CH_2)_m-NH-SO_2-NH_2$; X se selecciona de C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alquenilo, $-(CH_2)_m-O-CH_3$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$, $(CH_2)_m-S-CH_3$, y $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$; m es un número entero de 1 a 20; y n es un número entero de 0 a 8. De modo todavía más preferible, R_1 y R_2 son hidrógeno; m es un número entero de 1 a 12; n es un número entero de 0 a 4; y tanto el metilo C-13 como el hidroxilo C-17 están en la configuración (S).

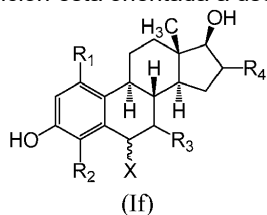
Otra realización adicional de la presente invención está orientada a usos de un compuesto de fórmula (Ie):



(Ie)

en la cual m , n , R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son como se define arriba para la fórmula (I), y Z se selecciona de $-O-$, $-S-$ y $-NH-$. Aún más preferiblemente, m es 1-12, n es 0-4; R_1 se selecciona de hidrógeno, $-OH$ y halo; R_4 se selecciona de hidrógeno, halo y C_1 - C_6 alquilo; R_2 se selecciona de hidrógeno y halo, R_3 se selecciona de hidrógeno, halo y $-OH$; Z se selecciona de $-O-$ y $-S-$; y tanto el metilo C-13 como el hidroxilo C-17 están en la configuración (S).

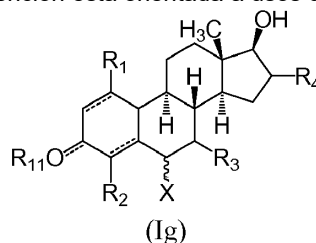
Otra realización adicional de la presente invención está orientada a usos de un compuesto de fórmula (If):



(If)

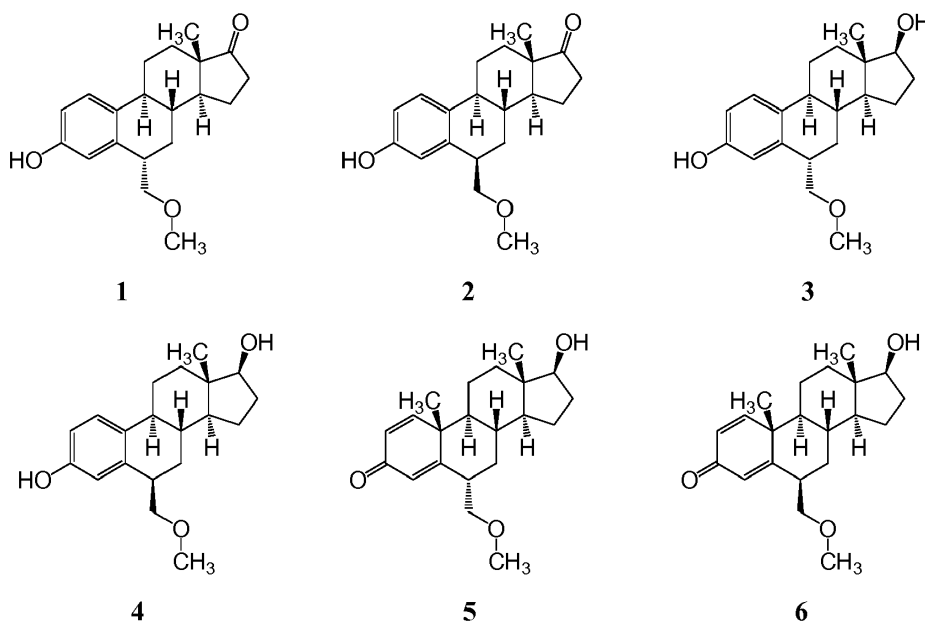
en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y X son como se define arriba para la fórmula (I). Aún más preferiblemente, R_1 se selecciona de hidrógeno, $-OH$ y halo; R_4 se selecciona de hidrógeno, halo y C_1 - C_6 alquilo; R_2 se selecciona de hidrógeno y halo; R_3 se selecciona de hidrógeno, halo y $-OH$; y X se selecciona de C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alquenilo, $-(CH_2)_mCOOCH_3$, $-(CH_2)_m-O-CH_3$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$, $(CH_2)_m-S-CH_3$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$, $-(CH_2)_m-N-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquenil- $O-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquenil- $S-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquenil- $N-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquinil- $O-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquinil- $S-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquinil- $N-(CH_2)_nCH_3$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O-NH_2$, $-(CH_2)_m-S-NH_2$, $-NH(CH_2)_mCH_3$, $NH(CH_2)_mOCH_3$, $-NH(CH_2)_mCHOH-COOH$, $-(CH_2)_m(NH)CH_2OH$, $-(CH_2)_mNHCOOH$, $-(CH_2)_m N(CH_3)SO_2-NH_3$, y $-(CH_2)_m-NH-SO_2-NH_2$; X se selecciona de C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alquenilo, $-(CH_2)_m-O-CH_3$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$, $(CH_2)_m-S-CH_3$, y $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$; m es un número entero de 1-20; y n es un número entero de 0-8. Todavía de modo más preferible, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son hidrógeno; m es un número entero de 1-12; y n es un número entero de 0-4.

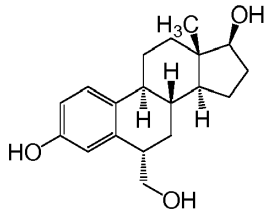
Todavía otra realización de la presente invención está orientada a usos de un compuesto de fórmula (Ig):



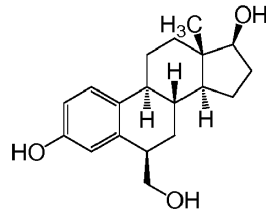
en la cual R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_{11} y X son como se define arriba para la fórmula (I). Aún más preferiblemente, R_1 se selecciona de hidrógeno, $-OH$ y halo; R_4 se selecciona de hidrógeno, halo y C_1 - C_6 alquilo; R_2 se selecciona de hidrógeno y halo; R_3 se selecciona de hidrógeno, halo y $-OH$; y X se selecciona de C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alquenilo, $-(CH_2)_mCOOCH_3$, $-(CH_2)_m-O-CH_3$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$, $(CH_2)_m-S-CH_3$, $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$, $-(CH_2)_m-N-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquenil- $O-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquenil- $S-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquenil- $N-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquinil- $O-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquinil- $S-(CH_2)_nCH_3$, $-C_2-C_8$ alquinil- $N-(CH_2)_nCH_3$, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_m-O-NH_2$, $-(CH_2)_m-S-NH_2$, $-NH(CH_2)_mCH_3$, $NH(CH_2)_mOCH_3$, $-NH(CH_2)_mCHOH-COOH$, $-(CH_2)_m(NH)CH_2OH$, $-(CH_2)_mNHCOOH$, $-(CH_2)_m N(CH_3)SO_2-NH_3$, y $-(CH_2)_m-NH-SO_2-NH_2$; X se selecciona de C_1 - C_{12} alquilo, C_2 - C_{12} alquenilo, $-(CH_2)_m-O-CH_3$, $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$, $(CH_2)_m-S-CH_3$, y $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$; m es un número entero de 1-20; OR_{11} es $=O$ u $-OH$; y n es un número entero de 0-8. De modo todavía más preferible, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son hidrógeno; m es un número entero de 1-12; y n es un número entero de 0-4.

Ejemplos específicos de compuestos de fórmula (I) y (Ia)-(If) se muestran a continuación:

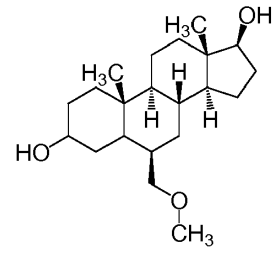




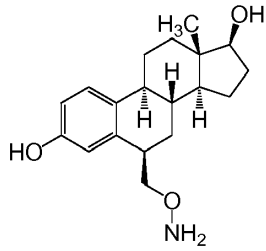
7



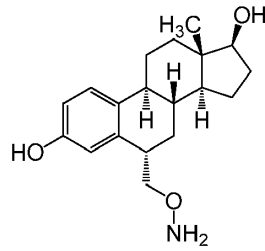
8



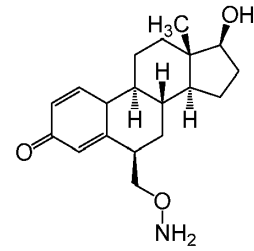
9



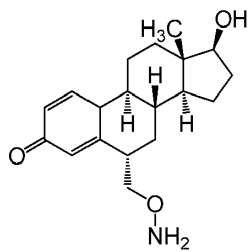
10



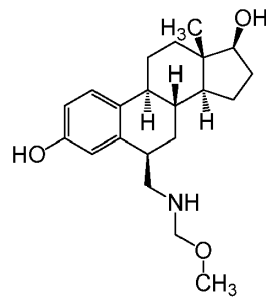
11



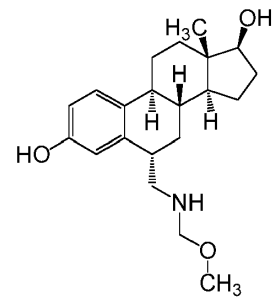
12



13

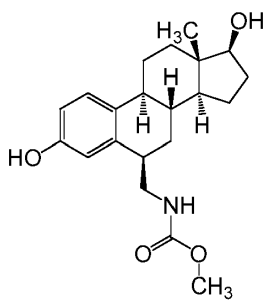


14

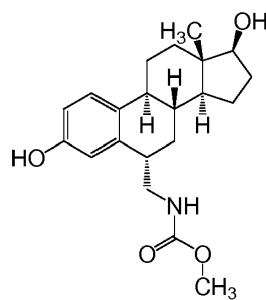


15

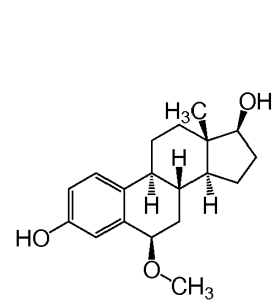
5



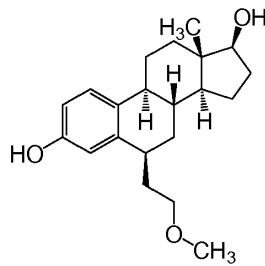
16



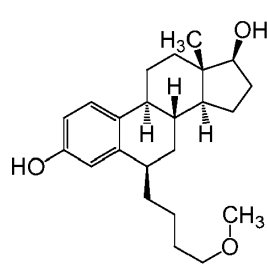
17



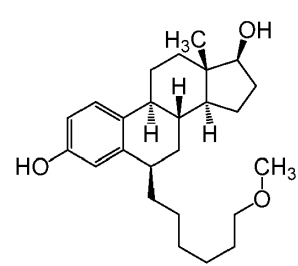
18



19

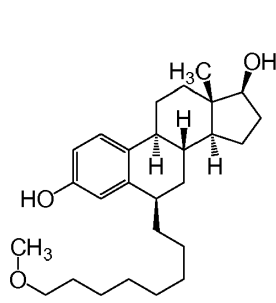


20

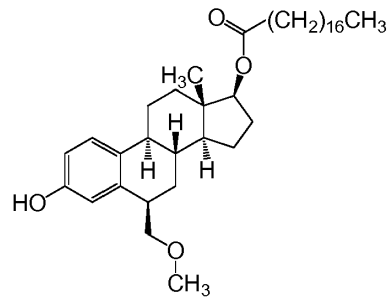


21

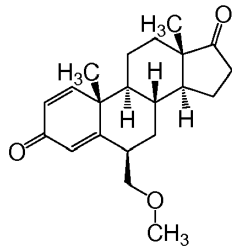
10



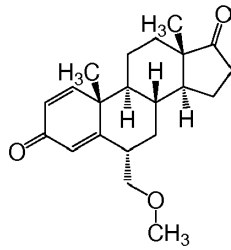
22



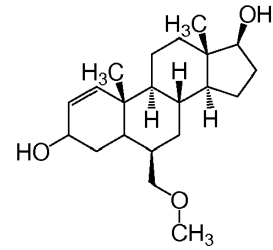
23



24

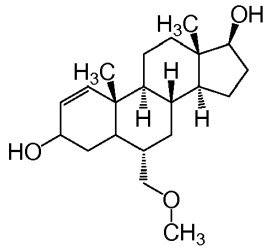


25

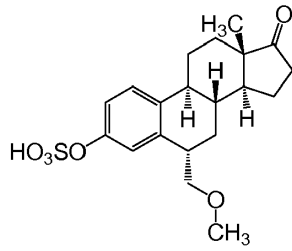


26

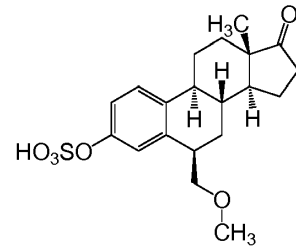
5



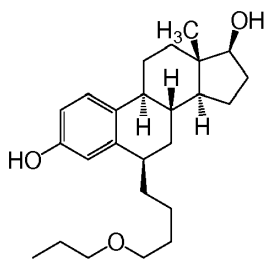
27



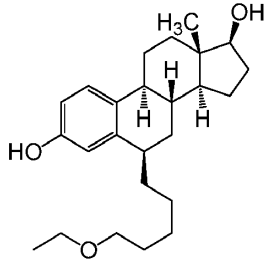
28



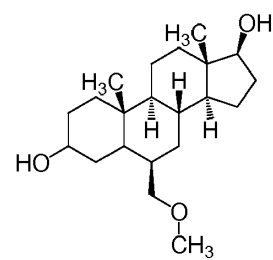
29



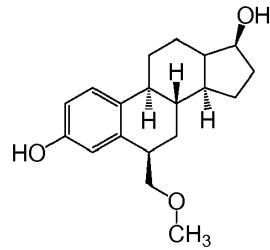
30



31



32



33

10

15

Los compuestos de realizaciones de la presente invención se pueden utilizar en una composición farmacéutica. Una composición de este tipo puede comprender uno o más compuestos seleccionados de los arriba expuestos, ilustrados más adelante o deducidos de cualquier otro modo en esta memoria, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, una composición de este tipo puede comprender un componente portador farmacéuticamente aceptable. Sin limitación, una composición de este tipo puede comprender una mezcla racémica de compuestos. En

ciertas realizaciones, un compuesto de este tipo puede estar presente como el enantiómero *S* y *R*, preferiblemente su forma aislada y purificada que está sustancialmente exenta del otro isómero.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos y pueden existir en forma de un racemato, una mixtura racémica o como diastereoisómeros o enantiómeros individuales y purificados tales como (nombrados según ChemDraw Ultra, Version 11.0(3) o 12.0) (6*S*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-3-hidroxi-6-(metoximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,15,16-octahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17(14*H*)-ona (compuesto 1); (6*R*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-3-hidroxi-6-(metoximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,15,16-octahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17(14*H*)-ona (compuesto 2); (6*S*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-6-(metoximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,17-diol (compuesto 3); (6*R*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-6-(metoximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,17-diol (compuesto 4); (6*S*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*)-17-hidroxi-6-(metoximetil)-10,13-dimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (compuesto 5); (6*R*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*)-17-hidroxi-6-(metoximetil)-10,13-dimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (compuesto 6); (6*S*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-6-(hidroximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,17-diol (compuesto 7); (6*R*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-6-(hidroximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,17-diol (compuesto 8); (6*R*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*)-6-(metoximetil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,17-diol (compuesto 9); (6*R*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-6-((aminooxi)metil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,17-diol (compuesto 10); (6*S*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-6-((aminooxi)metil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,17-diol (compuesto 11); (6*R*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-6-((aminooxi)metil)-17-hidroxi-13-metil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (compuesto 12); (6*S*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-6-((aminooxi)metil)-17-hidroxi-13-metil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ona (compuesto 13); (6*R*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-6-(((metoximetil)amino)metil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,17-diol (compuesto 14); (6*S*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-6-(((metoximetil)amino)metil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,17-diol (compuesto 15); 1-(((6*R*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-3,17-dihidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-6-il)metil)amino)propan-2-ona (compuesto 16); 1-(((6*S*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-3,17-dihidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-6-il)metil)amino)propan-2-ona (compuesto 17); (6*R*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-6-metoxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,17-diol (compuesto 18); (6*S*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-6-(2-metoxietil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantreno-3,17-diol (compuesto 19); (6*R*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-6-(4-metoxibutil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantreno-3,17-diol (compuesto 20); (6*R*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-6-(6-metoxihexil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantreno-3,17-diol (compuesto 21); (6*R*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-6-(6-metoxioctil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantreno-3,17-diol (compuesto 22); (6*R*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-3-hidroxi-6-(metoximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il estearato (compuesto 23); (6*R*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*)-6-(metoximetil)-10,13-dimetil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro-3*H*-ciclopenta[*a*]fenantreno-3,17(6*H*)-diona (compuesto 24); (6*R*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*)-6-(metoximetil)-10,13-dimetil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro-3*H*-ciclopenta[*a*]fenantreno-3,17(6*H*)-diona (compuesto 25); (6*R*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*)-6-(metoximetil)-10,13-dimetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-3*H*-ciclopenta[*a*]fenantreno-3,17-diol (compuesto 26); (6*S*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*)-6-(metoximetil)-10,13-dimetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-3*H*-ciclopenta[*a*]fenantreno-3,17-diol (compuesto 27); (6*S*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-6-(metoximetil)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-il-hidrógeno-sulfato (compuesto 28); (6*R*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-6-(metoximetil)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-il-hidrógeno-sulfato (compuesto 29); (6*R*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-13-metil-6-(4-propoxibutil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantreno-3,17-diol (compuesto 30); (6*R*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-13-metil-6-(5-etoxipentil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantreno-3,17-diol (compuesto 31); (6*R*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*)-6-(metoximetil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantreno-3,17-diol (compuesto 32); y (6*R*,8*S*,9*S*,14*S*,17*S*)-6-(metoximetil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantreno-3,17-diol (compuesto 33).

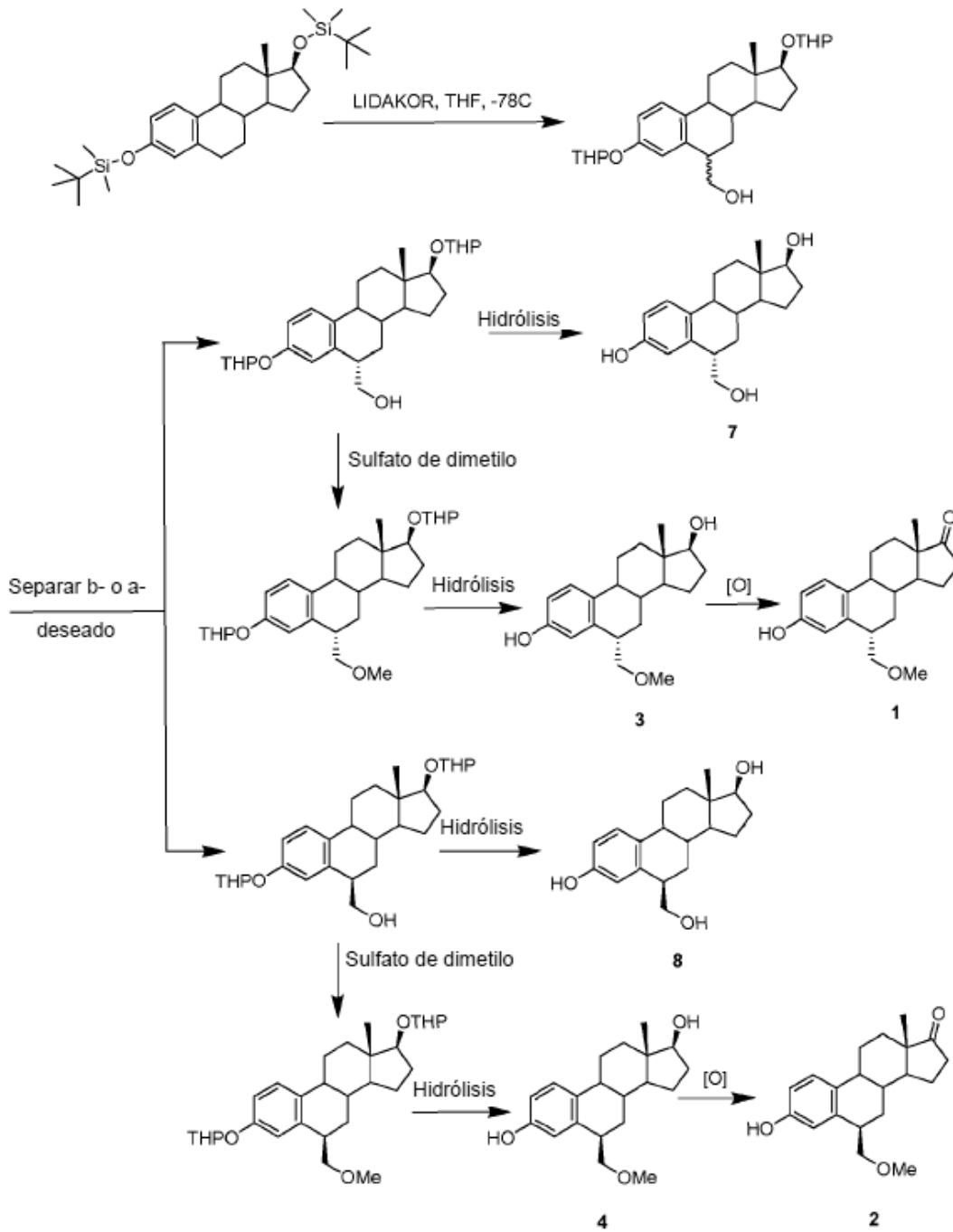
Los compuestos de los métodos de la invención se preparan como se describe en U.S.S.N. 12/627.874 y se refieren a un método para preparación de un derivado 6-hidroximetilo, 6-alcoxilquilo, 6-alquiltioalquilo, 6-aminometoxi, 6-metilaminometoxi, o 6-metoxiamina de estradiol. Esquemas de reacción para la preparación de derivados de estradiol se dan a continuación, Esquemas 1-3. Tales métodos pueden comprender la reacción de un derivado de *t*-butildimetilsililo de estradiol con LIDAKOR/THF/formaldehído para obtener un compuesto hidroxilado en posición 6 seguido por pasos tales como: (i) hidrólisis para obtener un derivado 6-hidroximetilado en posición 6 de estradiol; y/o (ii) tratamiento con dimetilsulfato seguido por hidrólisis para obtener un derivado 6-metiloximetilado de estradiol. El compuesto 1 puede obtenerse por oxidación ulterior del compuesto 3 en la posición del hidroxilo C-17. El compuesto 33 y otros compuestos dimetilílicos pueden prepararse de acuerdo con U.S.S.N. 13/232798.

En un enfoque alternativo, los compuestos de la presente invención se pueden preparar también por un método que comprende pasos tales como: (i) protección de un compuesto de estradiol, (ii) acilación del compuesto de estradiol protegido en la posición 6 del bencilo con LIDAKOR/butil-litio(diisopropilamina)terc-amilato de potasio, (iii) reducción del aldehído de la posición 6 con hidruro de aluminio y litio, (iv) desprotección de las regiones protegidas del

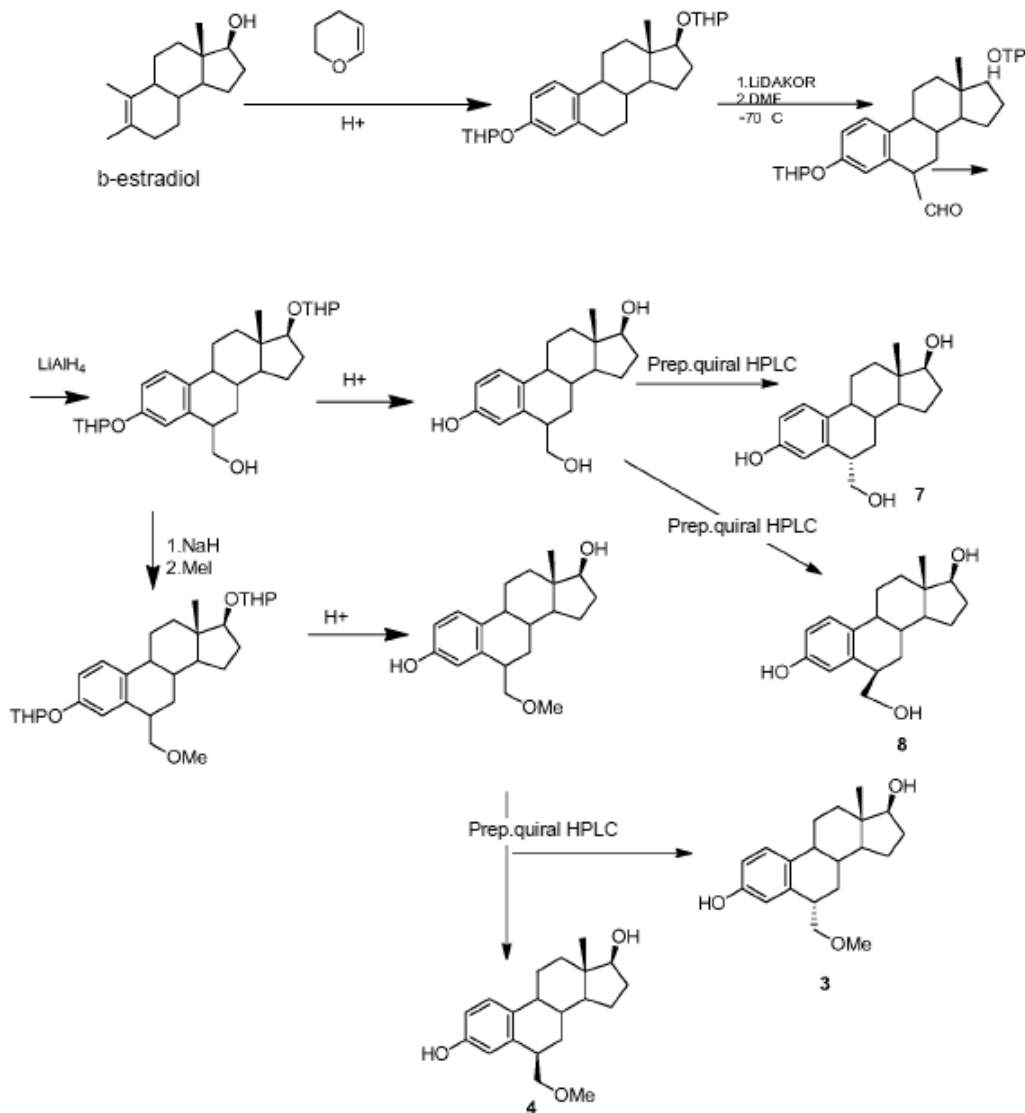
compuesto de estradiol. Un esquema de reacción para preparación de derivados de estradiol se proporciona a continuación en el Esquema 2.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar por los métodos siguientes representados en los esquemas que siguen:

Esquema 1

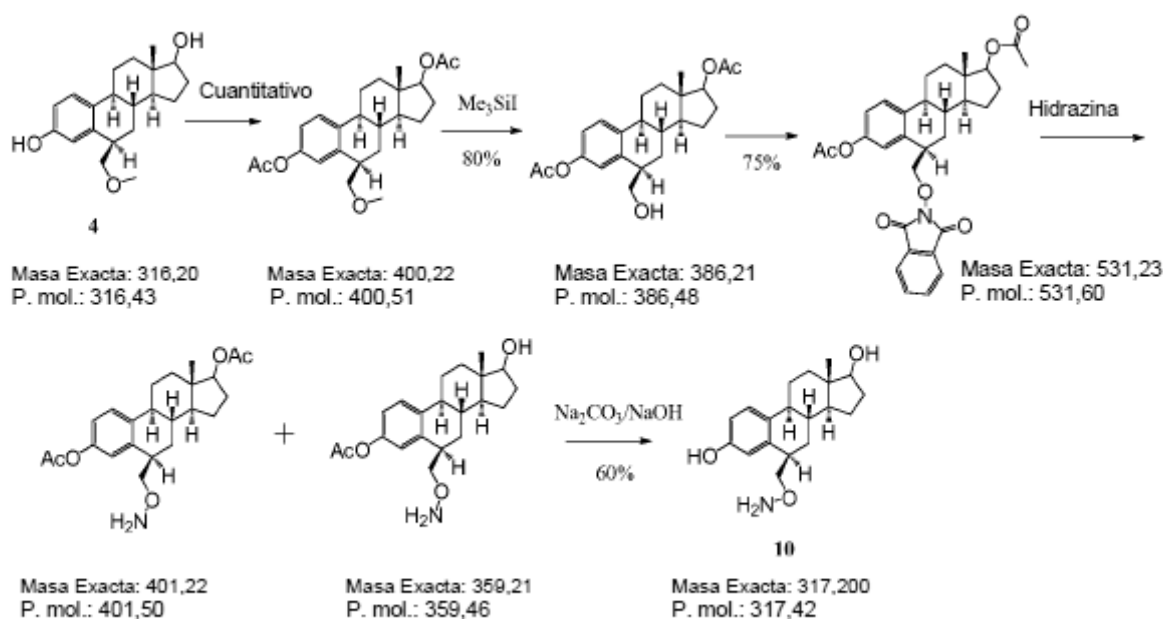


Esquema 2



5 Diversos derivados de alquioxialquilo, conforme a esta invención, implican la selección de agentes alquilantes. Tales derivados serían comprendidos por los expertos en la técnica conocedores de esta invención, y está disponible por procedimientos de síntesis de la clase descrita en esta memoria. De acuerdo con ello, y sin limitación, pueden utilizarse diversos reactivos C_1 a C_6 alquilo y alquilo sustituido, como se describe en esta memoria para preparar los derivados de alquioxialquilo correspondientes.

10 En otro aspecto de la invención, se dan a conocer métodos de fabricación de derivados 6-amino del estradiol en los esquemas de reacción que siguen. De acuerdo con ello, los estradiolos 6-metoxilados descritos en los Esquemas 1-2 se emplean y se convierten en sus aminoderivados respectivos.

Esquema
3

5 Se proporcionan medios y compuestos para prevención de la desmielinación y/o mejora de la remielinación. En un aspecto de la invención, se proporcionan medios para iniciar, intensificar o incrementar la transcripción génica para RNA codificante del gen de la proteína básica mielina y/o el gen de la glicoproteína de los oligodendrocitos de mielina en una célula, que comprenden la puesta en contacto de la célula con una cantidad eficaz de un derivado de estradiol sustituido en posición 6, seleccionado de las Fórmulas (I) y (Ia) a (If). Debe entenderse que dicha iniciación, 10 intensificación o incremento de la transcripción génica puede producirse para uno o más de estos genes.

10 Como se indica en esta memoria, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables", no tóxicas. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos conforme a la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Cuando los compuestos de la presente invención contienen un grupo básico, las sales abarcadas en el término "sales farmacéuticamente 15 aceptables" se refieren a sales no tóxicas que se preparan generalmente por reacción de la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Sales representativas incluyen cualquiera de dichas sales conocida en la técnica. En el caso en que los compuestos de la presente invención llevan un resto ácido, sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, v.g., sales de sodio o de potasio; sales de metal alcalino-térreo, v.g., sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, v.g., 20 sales de amonio cuaternario.

20 Como se indica en esta memoria, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en combinación con otros agentes u otros agentes que mejorarán el régimen de tratamiento para el mamífero de que se trate. Por ejemplo, los compuestos de los métodos podrían utilizarse en combinación con otros moduladores de los 25 receptores-β de estrógenos. Los componentes individuales de tales combinaciones pueden administrarse por separado en momentos diferentes durante el curso de la terapia o simultáneamente en formas de combinación divididas o individuales a pacientes o regiones de tales pacientes que se encuentran en necesidad de dicha terapia. Por consiguiente, debe entenderse que la presente invención abarca la totalidad de dichos regímenes de tratamiento 30 simultáneo o alternativo y el término "administración" debe interpretarse de acuerdo con ello. Se comprenderá que el alcance de las combinaciones de los compuestos de esta invención con otros agentes útiles para tratar la enfermedad desmielinantes objetivo incluye en principio cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para el tratamiento de trastornos relacionados con el funcionamiento de los estrógenos.

35 Los ejemplos y datos no limitantes siguientes ilustran diversos aspectos y características relativas a los compuestos, composiciones y/o usos de la presente invención, con inclusión de la síntesis de derivados de estradiol sustituidos en posición 6, como están disponibles por las metodologías descritas en esta memoria. En comparación con la técnica anterior, los presentes compuestos y usos proporcionan resultados y datos que son sorprendentes, inesperados y contrarios a aquélla. Si bien la utilidad de esta invención se ilustra por la preparación y uso de varios compuestos, restos y/o sustituyentes de los mismos, será comprendido por los expertos en la técnica que pueden

obtenerse resultados comparables con diversos otros compuestos, restos y/o sustituyentes, que sean compatibles con el alcance de esta invención.

5 Como se ha indicado arriba, los compuestos de los métodos se preparan conforme a los procedimientos descritos en U.S.S.N. 12/627874 y U.S.S.N. 13/232798. Para ilustrar los esquemas de síntesis descritos anteriormente y en detalle en U.S.S.N. 12/627874, se proporciona la preparación del compuesto **21** en el Ejemplo 1.

Ejemplo 1

10 Métodos para preparación del compuesto 21

15 a) (8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-bis(metoximetoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]-fenantreno – Se añade éter clorometil metílico (7,0 ml, 92,0 milimoles) a una solución de β-estradiol (5 g, 18,4 milimoles) y diisopropiletilamina (16,0 ml, 92 milimoles) en 100 ml de THF. La mezcla de reacción se calienta a reflujo y se agita durante 18 horas. El THF se elimina a vacío, y el aceite amarillo/pardo se reparte entre agua y CH₂Cl₂. Se separa la capa orgánica, se lava con salmuera, se seca (Na₂SO₄), se filtra, y se evapora a vacío para dar un aceite de color dorado. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (10% EtOAc/Hex) proporciona el compuesto del título como un aceite viscoso de color claro (5,7 g, 86%).

20 b) (8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-bis(metoximetoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-6-ol - A una solución de terc-butóxido de potasio (8,87 g, 79,0 milimoles) y diisopropiletilamina (11,2 ml, 79,0 milimoles) en 80 ml de THF anhidro enfriado a -78°C bajo argón se añade *n*-butil-litio (49,4 ml, 79,0 milimoles, 1,6 M en hexano) gota a gota. La mezcla de reacción se agita a -78°C durante 30-45 minutos. Se añade luego gota a gota una solución del compuesto de a) (5,7 g, 15,8 milimoles) en 45 ml de THF, y la mezcla de reacción se agita durante 3 horas a -78°C. Durante la adición del compuesto de a), la reacción cambia a un color rojo intenso. Se añade luego lentamente borato de trimetilo (10,6 ml, 94,8 milimoles), y la mezcla se calienta a 0°C y se agita durante 2 horas. Se añade luego peróxido de hidrógeno (24 ml de una solución acuosa al 30%), y la mezcla de reacción se calienta a la temperatura ambiente y se agita durante 1 hora más. La reacción se enfría de nuevo a 0°C y se apaga cuidadosamente con una solución acuosa de Na₂SO₃ al 10% (70 ml). La mezcla resultante se extrae con EtOAc (2 x), y los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄), se filtran, y se evaporan a vacío para dar un aceite amarillo/pardo. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (25% EtOAc/Hex) proporciona el compuesto del título como un sólido blanco (3,5 g, 59%).

35 c) Se añade poco a poco (8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-bis(metoximetoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-6-ona - Se añade poco a poco peryodinano Dess-Martin (9,46 g, 22,3 milimoles) a una solución del compuesto de b) (7,0 g, 18,6 milimoles) en 300 ml de CH₂Cl₂. La mezcla de reacción resultante se agita a la temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vierte en agua y se separan las capas. La capa acuosa se extrae con CH₂Cl₂, y los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran, y se evaporan a vacío para dar un sólido pardo pegajoso. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (15% EtOAc/Hex) proporciona el compuesto del título como un aceite viscoso amarillo pálido (6,0 g, 86%).

45 d) 2-(((8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-bis(metoximetoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-6-ilideno)acetato de etilo - Se añade fosfonoacetato de trietilo (4,1 ml, 20,8 milimoles) a una mezcla de hidruro de sodio (832 mg, 20,8 milimoles) en 25 ml de THF a la temperatura ambiente. Después de aproximadamente 10 minutos, se añade gota a gota una solución del compuesto de c) (3,9 g, 10,4 milimoles) en 10 ml de THF. La mezcla de reacción resultante se calienta a reflujo en un tubo herméticamente cerrado durante 72 horas. La mezcla se concentra a vacío y se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente desde 5% EtOAc/Hex a 40% EtOAc/Hex) para dar el compuesto del título como un aceite viscoso claro (3,4 g, 74%).

50 e) 2-(((8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-bis(metoximetoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-6-ilideno)etanol - Una solución del compuesto de d) (3,1 g, 6,97 milimoles) en 65 ml de THF se trata con hidruro de litio y aluminio (5,2 ml, 10,46 milimoles, 2 M en THF) gota a gota a 0°C. Se retira el baño frío, y la mezcla de reacción se agita a la temperatura ambiente durante 15 minutos. La reacción se enfría de nuevo a 0°C y se apaga por adición cuidadosa de 1,3 ml de agua, seguido por 2,6 ml de NaOH 2 N, y luego 1,3 ml de agua. La mezcla se agita enérgicamente hasta que se forma un sólido blanco. Se filtra la mezcla, y el filtrado se concentra a vacío para dar el compuesto del título como un aceite claro (2,8 g, 99%).

60 f) 2-(((6*S*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-bis(metoximetoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-6-il)acetaldehído – Una mezcla del compuesto de e) (3,09 g, 7,68 milimoles) y Pd/C al 10% (500 mg) en 100 ml de acetato de etilo se agita bajo 40 psi (275,6 kPa) de H₂ (g) durante 5 horas a la temperatura ambiente. La mezcla se filtra a través de Celita, y la Celita se lava bien con acetato de etilo. El filtrado se concentra a vacío para dar un aceite amarillo pálido (3,1 g). El aceite se disuelve en 100 ml de diclorometano, y se añade poco a poco peryodinano Dess-Martin (3,9 g, 9,22 milimoles). La mezcla de reacción resultante se agita a la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se vierte en agua y se extrae con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran, y se evaporan a vacío para dar un sólido pardo.

La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (15% EtOAc/Hex) proporciona el compuesto del título como un aceite claro (2,0 g, 65%).

5 g) 4((6R,8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-bis(metoximetoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclo-
penta[a]fenantren-6-il)but-2-en-1-ol - Se añade gota a gota bis(trimetilsilil)amiduro de litio (18,4 ml, 18,4 milimoles,
1,0 M en THF) a una suspensión de bromuro de (2-hidroxi-etil)-trifenilfosfonio (3,37 g, 8,70 milimoles) en 60 ml de
10 THF a 0°C. Después de 1 hora, la solución de color pardo dorado se trata con una solución del compuesto de f) (1,4
g, 3,48 milimoles) en 10 ml de THF gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agita a 0°C durante 40 minutos
y se apaga luego con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se extrae con EtOAc (2 x), y los extractos
orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄), se filtran, y se evaporan para dar un aceite pardo. La purificación por
cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente desde 20% EtOAc/Hex a 65% EtOAc/Hex) proporciona el
compuesto del título como un aceite amarillo viscoso (680 mg, 45%).

15 h) 4((6R,8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-bis(metoximetoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclo-
penta[a]fenantren-6-il)but-2-enal - Se añade peryodinano Dess-Martin (437 mg, 1,03 milimoles) a una solución del
compuesto de g) (370 mg, 0,86 milimoles) en 15 ml de CH₂Cl₂ a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción
resultante se agita durante 10 minutos y se vierte luego en agua. Se separan las capas y la capa acuosa se extrae
con CH₂Cl₂ (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na₂SO₄), se filtran, y se
20 evaporan a vacío para dar un aceite pardo. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente
desde 5% EtOAc/CH₂Cl₂ a 10% EtOAc/CH₂Cl₂) proporciona el compuesto del título como un aceite viscoso, amarillo
pálido (358 mg, 86%).

25 i) 6((6R,8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-bis(metoximetoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclo-
penta[a]fenantren-6-il)hexa-2,4-dien-1-ol - Se añade gota a gota bis(trimetilsilil)amiduro de litio (4,3 ml, 4,29
milimoles, 1,0 M en THF) a una suspensión de bromuro de (2-hidroxi-etil)trifenilfosfonio (786 mg, 2,03 milimoles) en
14 ml de THF a 0°C. Después de 30 minutos, la solución de color pardo dorado se trata con una solución del
compuesto de h) (345 mg, 0,81 milimoles) en 2 ml de THF gota a gota. La mezcla de reacción resultante se agita a
0°C durante 20 minutos y se apaga con NH₄Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se extrae con EtOAc (2 x), y
los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄), se filtran, y se evaporan para dar un aceite pardo. La
30 purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente desde 5% EtOAc/CH₂Cl₂ a 40% EtOAc/CH₂Cl₂)
proporciona el compuesto del título como un aceite viscoso amarillo (140 mg, 38%).

35 j) ((6R,8R,9S,13S,14S,17S)-6-(6-metoxihexa-2,4-dien-1-il)-3,17-bis(metoximetoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,
15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno - Una solución del compuesto de i) (135 mg, 0,3 milimoles) se enfría
a 0°C, y se añade poco a poco hidruro de sodio (120 mg, 3,0 milimoles). Después de 5-10 minutos, se añade gota a
gota yodometano (0,19 ml, 3,0 milimoles), y la mezcla de reacción resultante se calienta a la temperatura ambiente y
se agita durante 4 horas. Se añade EtOAc y la mezcla de reacción se enfría cuidadosamente con agua. Se separan
las capas y la capa orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra, y se evapora para dar un residuo aceitoso pardo. La
40 purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente desde 5% EtOAc/Hex a 20% EtOAc/Hex)
proporciona el compuesto del título como un aceite claro (92 mg, 65%).

45 k) ((6R,8R,9S,13S,14S,17S)-6-(6-metoxihexil)-3,17-bis(metoximetoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-
decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno - Una mezcla del compuesto de j) (90 mg, 0,19 milimoles) y 10% Pd/C (100
mg), en 5-10 ml de acetato de etilo se agita bajo un balón de H₂ (g) durante 16 horas a la temperatura ambiente. La
mezcla se filtra a través de Celita, y la Celita se lava bien con acetato de etilo. El filtrado se concentra a vacío para
dar el compuesto del título como un aceite claro (90 mg, 99%).

50 l) (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(6-metoxihexil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]-
fenantreno-3,17-diol (Compuesto 21) - Una solución del compuesto de k) (90 mg, 0,19 milimoles) en 1,5 ml de cada
uno de HCl 6 N y THF se agita durante 5 horas a la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con
agua y se extrae con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secan (Na₂SO₄), se filtran, y se evaporan
a vacío para dar un residuo aceitoso claro. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente
desde CH₂Cl₂ a 30% EtOAc/CH₂Cl₂) proporcionó el Compuesto 21 como una espuma sólida blanca (38 mg, 52%).

55 Ejemplo 2

Métodos para Preparación de los Compuestos 3 y 4

60 Como se ha reseñado en el Esquema 2, los compuestos derivados de estradiol 3 y 4 se sintetizan de la manera
siguiente. El compuesto de estradiol protegido se prepara por reacción de β-estradiol con dihidropirano en THF,
utilizando ácido toluenosulfónico o ácido canfosulfónico como catalizador. Como una persona con experiencia
ordinaria en la técnica podría apreciar, esta reacción es una reacción de equilibrio y no llega a completarse en tales
condiciones. Así, ambos estradiolos monoprotectados pueden encontrarse en la mezcla de reacción. Dicha mezcla
de reacción bruta se somete a un paso de trituración con acetonitrilo, con lo que el bis-THP-estradiol deseado
65 cristaliza con un rendimiento aproximado de 70%.

Como se muestra en el Esquema 2, el compuesto intermedio principal se obtiene por acilación en la posición bencílica 6 con la mezcla de base fuerte a la que se hace referencia como LiDAKOR: butil-litio, diisopropilamina y terc-amilato de potasio. En tales condiciones a -70°C , una persona con experiencia ordinaria en la técnica puede apreciar la abstracción de un protón en una posición bencílica. El compuesto intermedio se purifica luego por cromatografía en columna para dar un jarabe con un rendimiento aproximado de 50%, que contiene todavía pequeñas cantidades de impurezas y disolventes de la columna. La reducción del aldehído con un exceso de hidruro de litio y aluminio da como resultado rendimientos elevados del compuesto racémico hidroximetil-estradiol.

Para los propósitos de preparación de los Compuestos **3** y **4**, el compuesto de metoximetilo se prepara por metilación del compuesto hidroximetil-estradiol con hidruro de sodio y yoduro de metilo. El compuesto de metoximetilo se purifica por cromatografía en columna para dar una espuma vítrea. La desprotección de los grupos protegidos proporciona el compuesto 6-metoximetil-estradiol racémico. La separación de los enantiómeros se realiza utilizando HPLC preparativa quiral para dar los Compuestos **3** y **4**. Para el Compuesto **4**, se obtiene una pureza quiral de $> 95:5$ R:S. Para el Compuesto **3**, se obtiene una pureza quiral de 86:14 S:R. Está plenamente dentro del nivel de una persona con experiencia ordinaria en la técnica el empleo de NMR para determinación de la estereoquímica absoluta de la posición 6, donde los protones 4 y 6 son diagnósticos.

Ejemplo 3

Determinación del Perfil de Expresión de los Compuestos en Linajes de Células Tumorales de Pulmón, Páncreas, y Ovario

El estudio incluye tres linajes de células de tumor humano: A59, Panc-1, y SK-OV-3. Los linajes de células se dejan crecer cada uno en dos matraces cultivados hasta aproximadamente 40% de confluencia. Uno de los matraces se trata por adición del compuesto al medio de cultivo en varias concentraciones, a saber 10 μM , 20 μM , 50 μM , 100 μM o 200 μM . El otro matraz, sometido a tratamiento falso, se trata sólo con el vehículo utilizado para solubilizar y suministrar el fármaco. El RNA extraído de los pares de muestras tratadas y sin tratar se somete a análisis de microrredes en Microrredes Agilent de Genoma Humano número entero (G4112F). Cada análisis indica la diferencia en abundancia de RNAs mensajeros para cada uno de los 41.000 detectores de mRNA específicos en la red. Esta comparación directa de las muestras tratadas frente a las no tratadas para cada linaje de células proporciona una detección extremadamente sensible de los cambios en abundancia de mRNA resultante del tratamiento con el fármaco. Dado que cada comparación de linaje de células está auto-normalizada, los resultados pueden compararse a lo largo de las muestras con alta confianza.

Preparación de las Células

Tres linajes de células de tumores humanos, #549, pAEC-1, y SK-OV-3, se dejan crecer cada uno en dos matraces cultivados hasta aproximadamente 40% de confluencia. Uno de los matraces se trata por adición de compuesto al medio de cultivo a concentraciones de 10 μM , 50 μM y 100 μM . El otro matraz, sometido a tratamiento falso, se trata sólo con el vehículo utilizado para solubilizar y suministrar el fármaco. Todos los matraces se cultivan durante 24 horas más, y después de ello las células se liberan por raspado y se lavan en PBS enfriado en hielo, después de lo cual se recogen por centrifugación. Las células cosechadas se congelan inmediatamente, y se guardan a -80°C o temperatura inferior.

Purificación del RNA

Se prepara RNA total a partir de las muestras de tejido congeladas utilizando lisis de las células basada en Trizol, seguida por extracción con fenol caliente a 65°C y purificación por cromatografía RNeasy. Las muestras de RNA purificado se analizan espectrofotométricamente. La concentración de RNA se determina por medida de la absorbancia a 260 nm (A260). Dada una absorbancia de 1 unidad a 260 nm corresponde a 35 μg de RNA por ml cuando se mide a pH 11.

Evaluación de la Calidad del RNA - Ratios de Absorbancia A260/A280

La ratio de las lecturas a 260 nm y 280 nm (A260/A280) proporciona una estimación de la pureza del RNA con respecto a contaminantes que absorben UV, tales como proteína. El RNA tiene una ratio A260/A280 teórica (Tris-Cl 10 mM, pH 7,5) de aproximadamente 2,1. Los RNAs extraídos que tienen una ratio A260/A280 de 1,8 o mayor proporcionan resultados excelentes en este ensayo.

Evaluación de la Calidad del RNA - Electroforesis Capilar

El RNA se testa respecto a integridad relativa por determinación de la ratio de RNAs ribosómicos 28S y 18S intactos, utilizando electroforesis capilar (BioAnalyzer Agilent). El RNA completamente intacto tiene una ratio 28S/18S de 2,2. Todos los RNAs aceptados para análisis de redes tienen ratios que exceden de 1, la ratio 28S/18S mínima para resultados de microrredes fiablemente reproducibles como se determina por revisión de la reproducibilidad interna entre muestras con ratios 28S/18S variables.

Producción Prose e Hibridación de Chips

Todos los RNAs se marcan utilizando 1 microgramo de RNA como entrada a una reacción de Marcación de Capacidad Agilent Baja.

El RNA de test se marca con Cy5 (emisor a 650 nm) y el RNA de referencia se marca con nucleótidos Cy3 (emisor a 550 nm). La marcación, las hibridaciones y los lavados subsiguientes se realizan sobre chips de expresión humana Agilent H1Av2. Los chips hibridados resultantes se escanean en un escáner de microrredes Agilent, y la información de intensidad para cada mancha de detección se extrae de la imagen escaneada utilizando software de extracción de características Agilent.

El test más revelador de la calidad de la hibridación es el nivel de varianza en las ratios comunicadas a partir del gran número de duplicados de genes impresos en estos chips. Una serie de sondas génicas se imprime 10 veces cada una en posiciones aleatorias a lo largo de la red. El valor mediano de la desviación estándar de la ratio \log_2 a lo largo de todas las series se utiliza como estimación de la desviación estándar global a través de toda la red.

Datos y Análisis

Los datos fundamentales para las tres hibridaciones se recogen en una base de datos relacionada FileMaker Pro para permitir una formulación fácil de búsquedas que pueden identificar genes que exhiben patrones de transcripción particulares. Los datos consignados son las señales roja (tratada) y verde (sin tratar) después de sustracción del ruido de fondo. Esta es la forma menos modificada de los datos. Se estima una "superficie" de ruido de fondo a lo largo del portaobjetos, basada en numerosas sondas que no son complementarias a DNA humano. Éstas sirven como estimaciones tanto de la fijación inespecífica del cRNA marcado a las superficies de la red como de la fijación inespecífica de cRNA marcado a los oligómeros de DNA inmovilizados. Utilizando esta información, se estima el ruido local alrededor de cada sonda y se sustrae éste de la señal encontrada en el área de deposición de los oligonucleótidos para cada característica de sonda particular en la red (gBGSubSignal, rBGSubSignal). La ratio de señal del RNA de la célula tratada y el RNA de la célula sin tratar se consigna a la vez como ratio directa y como la ratio \log_2 (Ratio, \log_2 Ratio). Las ratios se determinan en un proceso iterativo que normaliza las intensidades en cada canal, a fin de encontrar un escalar que maximiza la semejanza de intensidades del gran número de genes que tienen niveles de transcripción prácticamente idénticos, y por tanto deberían tener ratios muy próximas a 1.

Después que se han calculado las ratios para los datos normalizados, se analizan las diversas muestras de control y duplicadas para construir un modelo del grado de reproducibilidad de los resultados, y el modo en que varía esta reproducibilidad dependiendo de la intensidad de señal y el ruido. Con estos parámetros, se realiza una estimación de la probabilidad de que cada ratio pudiera haberse presentado si las intensidades roja y verde se extraen aleatoriamente de un solo proceso que produjera la misma distribución de intensidades. Esta probabilidad se consigna para cada muestra y es una medida de la probabilidad de que la ratio indique una diferencia entre las intensidades de señal tratada y sin tratar (PValLogRatio). Esta probabilidad puede utilizarse como umbral de los resultados en genes modificados y sin modificar. En la base de datos, se utiliza un umbral de $p \leq 0,001$ como el punto de corte para cambio significativo en la abundancia de mRNA entre las muestras tratada y sin tratar ($\text{Sig}0,001$). Este umbral reduce el número de positivos falsos esperados hasta un nivel razonable dadas las ~ 40.000 ratios que se inspeccionan en cada ensayo. Un campo que indica cambio significativo y la dirección del cambio con relación a las muestras sin tratar reduce el resultado del ensayo a una terna categórica: 1, sobrerregulada con relación a la muestra sin tratar, 0, sin cambios con relación a la muestra sin tratar y -1, infrarregulada con relación a la muestra sin tratar (Tri). Utilizando esta representación, se construyen fácilmente búsquedas que identifican genes que han cambiado en cualesquiera series de experimentos simples o múltiples.

Los datos de expresión génica encontrados en la Tabla 1 siguiente muestran que el Compuesto 4 y el Compuesto 21 sobrerregulan genes en caminos de señalización implicados en la proliferación y diferenciación de OPCs, y finalmente la síntesis de vainas de mielina en axones nerviosos. Los valores de expresión génica que se muestran en la Tabla 1 son valores \log_2 y un valor medio de datos obtenidos a partir de tres linajes de células de tumores humanos (SKOV-3, A549 y Panc-1). Un cambio significativo en la expresión génica es $p \leq 0,0001$. Los IDs de los genes son conforme a estándares desarrollados en el National Center for Biotechnology Information (NCBI) para la base de datos de genes Entrez.

Tabla 1

Gen	Símbolo	Base de Datos de Genes Entrez ID	Comp. 4 (50 μ M)	Comp. 4 (100 μ M)	Comp. 21 (10 μ M)	Comp. 21 (50 μ M)
Repetición EFG semejante a la muesca Delta	DNER	92737	5,16	5,51	6,20	4,79
Factor 2 de transcripción del linaje de oligodendrocitos	OLIG2	10215	4,98	4,59	6,16	5,32

Gen	Símbolo	Base de Datos de Genes Entrez ID	Comp. 4 (50 µM)	Comp. 4 (100 µM)	Comp. 21 (10 µM)	Comp. 21 (50 µM)
Proteína básica mielina (variante 7)	MBP	4155	4,72	4,80	6,07	5,04
Glicoproteína de oligodendrocitos de mielina (variante alfa 4)	MOG	4340	3,99	4,28	5,23	5,55
Receptor de interleucina 23	IL23R	149233	3,62	4,86	5,31	5,46
Proteína transmembranal 108	TMEM108	66000	3,59	3,62	3,92	3,96
Conexina	AF251047	100128922	3,38	3,56	2,74	3,08
Receptor alfa de interleucina 20	IL20RA	53832	3,17	3,38	4,42	4,39
Interleucina 28A	IL28A	282616	1,35	1,96	1,44	2,59

Ejemplo 4

Ensayo de Diferenciación de Oligodendrocitos

5 Se preparan cultivos de OPC como se describe en Pedraza, C.E. et al., *Glia* 56(12), 1339-52 (2008). Se extirpan los cerebros de ratones E14.5 C57B16/J (que expresan PLP-EGFP) (Mallon, B.S. et al., *J. Neurosci.* 22 (3), 876-85 (2002)), se limpian y se aíslan los hemisferios corticales. El tejido se tritura luego y se siembra en matraces T-25 cm² a una densidad de 1 cerebro (dos hemisferios corticales) por matraz. Las neuroesferas se someten a pasos una vez cada 3 días. Las células procedentes del paso 2 se utilizan para preparar dos placas de 96 pocillos para el cribado primario. Después de la incubación inicial de 48 horas en medio de OPC, las OPCs se tratan con 10 µM de 17β-estradiol, Compuesto 4 y compuesto 21, junto con control de vehículo DMSO y compuestos de control positivo que incluyen 10 µM de factor neutrófico ciliar (CNTF) y 1 µM de inhibidor de las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK) (MEKi). Las células se tratan durante un total de 4 días y el medio se reemplaza una sola vez en la marca de 48 horas con compuestos nuevos. Después del tratamiento de 4 días las células se fijan con paraformaldehído al 4% y se tiñen con Hoechst 33342 para visualizar los núcleos. Las células se tiñen también con anticuerpos anti-GFAP (GFAP = proteína ácida fibrilar glial) para identificar los astrocitos. Las células se bloquean con suero normal de cabra al 3% seguido por incubación durante una noche de anticuerpo GFAP anti-conejo (1:500). Las células se marcan con una concentración 1:1000 de anticuerpo secundario anticonejo de cabra Alexa 647 fluorocromo. Las imágenes se adquieren utilizando el instrumento Cellomics Arrayscan VTI. Se adquieren 20 campos con aumento 10 x por pocillo y las células que expresan EGFP (proteína fluorescente verde intensificada; oligodendrocitos maduros) y GFAP (astrocitos) se evalúan por algoritmo de determinación del perfil neuronal.

25 La extensión de maduración de los oligodendrocitos se mide por el nivel de la señal informadora PLP-EGFP, junto con la extensión de formación de proceso (FIGS 1-4; la leyenda para FIGS 1 y 3 se presentan a continuación en la Tabla 2). Se utiliza proteína proteolípida (PLP) como biomarcador dado que se sabe que la misma se expresa en los oligodendrocitos maduros y es un componente de la vaina de mielina. Como se muestra en FIGS 1 y 3, ambos Compuestos 4 y 21 son análogos potentes sustituidos en posición 6, teniendo el compuesto 21 3 veces más actividad para diferenciar los oligodendrocitos comparado con DMSO y 1,5 a 2,0 veces más actividad que los controles positivos CNTF (Stankoff, B. et al., *J Neurosci* 22(21), 9221-27 (2002)) y MEKi Younes-Rapozo, V. et al., *Int J Dev Neurosci*, 27(8), 757-68 (2009)), respectivamente. Comparado con DMSO y todos los restantes compuestos testados, con inclusión de CNTF, la extensión de la formación de proceso es también máxima para el Compuesto 21 (FIGS 2 y 4).

35

Tabla 2 - Leyenda para FIGS 1 y 3

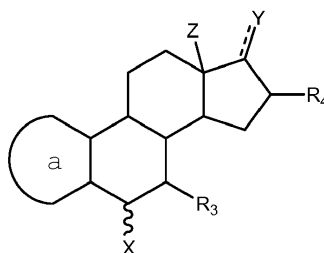
Letra en FIGS. 1 y 3	Compuesto#
A	24
B, O	4
C	8
D	Estradiol
E, M	21
F	32
G	23

ES 2 561 536 T3

Letra en FIGS. 1 y 3	Compuesto#
H	Estriol
I	10
J	18
K	20
L	Exemestano
N	33

REIVINDICACIONES

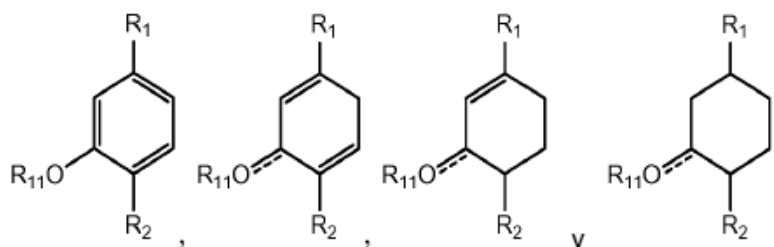
1. Un derivado de estradiol sustituido en posición 6 de la fórmula:



5

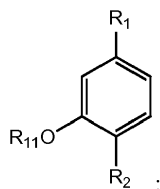
I

en la cual el anillo "a" se selecciona del grupo constituido por



10 R₁, R₂, R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, halo, un sulfato, un glucurónido, -OH, un grupo voluminoso, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -N(CH₂)_n; un grupo fosfato, y un grupo fosfinato; R₁₁ se
 15 selecciona del grupo constituido por H, C₁-C₆ alquilo, halógeno, un sulfato, un glucurónido, -SO₂NH₂, -COOH, -CN, -CH₂CN-, -NHCN-, -CHO, =CHOCH₃, sal -CO, -OSO₂alquilo, -NH₂, y -NHCO(CH₂)_n; X se selecciona del grupo constituido por C₁-C₁₂ alquilo, C₂-C₁₂ alquenoilo, C₂-C₁₂ alquinilo, halógeno, a glucurónido, -NH₂, -SO₂NH₂, -COOH, -
 20 CN, -CH₂CN, -NHCN, -CHO, sal -COO, -OSO₂alquilo, -SH, -SCH₃, -CH[(CH₂)_nCH₃]COOCH₃, -(CH₂)_mCOOCH₃, -(CH₂)_m-O-CH₃, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_nCH₃, (CH₂)_m-S-CH₃, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-NH-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ alquenoil-O-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ alquenoil-S-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ alquenoil-N-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ alquenoil-O-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ alquenoil-S-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ alquenoil-N-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-NH₂, -(CH₂)_m-O-NH₂, -(CH₂)_m-S-NH₂, -
 25 NH(CH₂)_mCH₃, -NH(CH₂)_mOCH₃, -NH(CH₂)_mCHOH-COOH, -N(CH₃)₂, -(CH₂)_m(NH)CH₂OH, -NHCOOH, -(CH₂)_mNHCOOH, -NO₂, -SCN, -SO₂alquilo, -B(OH)₂, -(CH₂)_mN(CH₃)-SO₂-NH₃, -(CH₂)_m-NH-SO₂-NH₂, -NHC(=S)CH₃, y -NHNH₂; Y se selecciona de hidrógeno, =O, -OCO(C₁-C₂₀ alquilo) y -OH; y Z es H o metilo; en la cual m es un número entero entre 0 y 20, n es un número entero entre 0 y 8, el símbolo - - - representa un enlace simple o
 30 doble capaz de formar un grupo ceto en posición 3 y/o 17; y el símbolo representa cualquier tipo de enlace con indiferencia de la estereoquímica; y los enantiómeros, otros isómeros estereoquímicos, hidratos, solvatos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos,
 para uso en la prevención de la desmielinación y/o intensificación de la remielinación de un axón de una célula nerviosa en un individuo.

2. Un derivado de estradiol sustituido en posición 6 para uso en la prevención de la desmielinación y/o
 30 intensificación de la remielinación de un axón de una célula nerviosa en un individuo conforme a la reivindicación 1 en la cual el anillo "a" es



Y es -OH;

Z es metilo;

35 R₁₁ es H;

R₄ se selecciona del grupo constituido por H, halo y C₁-C₆ alquilo;

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, -OH y halo; R₃ se selecciona del grupo constituido por H, halo y -OH;

m es un número entero de 1-12; y

40 n es un número entero de 0-4.

3. Un derivado de estradiol sustituido en posición 6 para uso en la prevención de la desmielinación y/o intensificación de la remielinación de un axón de una célula nerviosa en un individuo conforme a la reivindicación 2 en la cual

X se selecciona del grupo constituido por C₁-C₁₂ alquilo; C₂-C₁₂ alqueno, -(CH₂)_m-O-CH₃, -(CH₂)_m-(CH₂)_nCH₃,
5 -(CH₂)_m-S-CH₃, y -(CH₂)_m-S-(CH₂)_nCH₃.

4. Un derivado de estradiol sustituido en posición 6 para uso en la prevención de la desmielinación y/o intensificación de la remielinación de un axón de una célula nerviosa en un individuo conforme a la reivindicación 1, en la cual el compuesto se selecciona del grupo constituido por (6S,8R,9S,13S,14S)-3-hidroxi-6-(metoximetil)-13-
10 metil-7,8,9,11,12,13,15,16-octahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17(14H)-ona;

(6R,8R,9S,13S,14S)-3-hidroxi-6-(metoximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,15,16-octahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-
17(14H)-ona;

(6S,8R,9S,13S,14S)-6-(metoximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-
diol;

15 (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(metoximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-
diol; (6S,8R,9S,10R,13S,14S)-17-hidroxi-6-(metoximetil)-10,13-dimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-
3H-ciclopenta[a]fenantren-3-ona;

(6R,8R,9S,10R,13S,14S)-17-hidroxi-6-(metoximetil)-10,13-dimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-
ciclopenta[a]fenantren-3-ona; (6S,8R,9S,13S,14S)-6-(hidroximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-
20 6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol;

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(hidroximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-
diol; (6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(metoximetil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol;

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-((aminooxi)metil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-
3,17-diol;

25 (6S,8R,9S,13S,14S)-6-((aminooxi)metil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-
3,17-diol;

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-((aminooxi)metil)-17-hidroxi-13-metil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-
ciclopenta[a]fenantren-3-ona;

30 (6S,8R,9S,13S,14S)-6-((aminooxi)metil)-17-hidroxi-13-metil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-
ciclopenta[a]fenantren-3-ona;

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(((metoximetil)amino)metil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta-
[a]fenantreno-3,17-diol;

(6S,8R,9S,13S,14S)-6-(((metoximetil)amino)metil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta-
[a]fenantreno-3,17-diol;

35 1-(((6R,8R,9S,13S,14S)-3,17-dihidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-6-
il)metil)amino)propan-2-ona;

1-(((6S,8R,9S,13S,14S)-3,17-dihidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-6-
il)metil)amino)propan-2-ona;

40 (6R,8R,9S,13S,14S)-6-metoxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol;

(6S,8R,9S,13S,14S)-6-(2-metoxietil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-
diol;

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(4-metoxibutil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-
3,17-diol;

45 (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(6-metoxihexil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-
3,17-diol;

(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(6-metoxioctil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-
3,17-diol;

(6R,8R,9S,13S,14S)-3-hidroxi-6-(metoximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]-
fenantren-17-il estearato;

50 (6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(metoximetil)-10,13-dimetil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro-3H-ciclopenta[a]-
fenantreno-3,17(6H)-diona;

(6S,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(metoximetil)-10,13-dimetil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro-3H-ciclopenta[a]-
fenantreno-3,17(6H)-diona;

55 (6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(metoximetil)-10,13-dimetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-3H-
ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol;

(6S,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(metoximetil)-10,13-dimetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-3H-
ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol;

(6S,8R,9S,13S,14S)-6-(metoximetil)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]-
fenantren-3-il-hidrogenosulfato;

60 (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(metoximetil)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]-
fenantren-3-il-hidrogenosulfato;

(6R,8R,9S,13S,14S)-13-metil-6-(4-propoxibutil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-
3,17-diol;

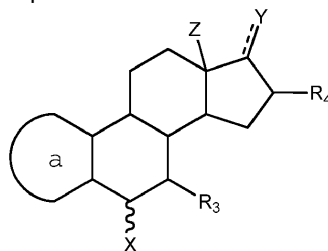
65 (6R,8R,9S,13S,14S)-13-metil-6-(5-etoxipentil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-
3,17-diol;

(6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(metoximetil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol;

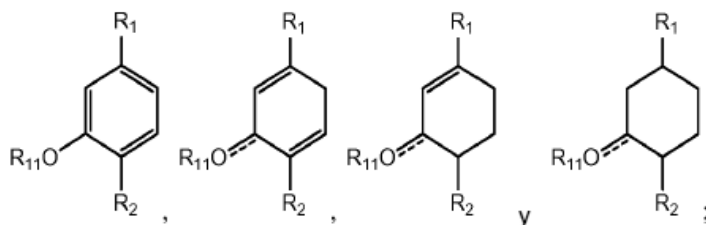
y
(6*R*,8*S*,9*S*,14*S*,17*S*)-6-(metoximetil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantreno-3,17-diol.

5. Un derivado de estradiol sustituido en posición 6 para uso en la prevención de la desmielinación y/o intensificación de la remielinación de un axón de una célula nerviosa en un individuo conforme a la reivindicación 4, en la cual el compuesto se selecciona del grupo constituido por (6*R*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-6-(metoximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantreno-3,7-diol y (6*R*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*)-6-(6-metoxihexil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantreno-3,17-diol.

10 6. Un derivado de estradiol sustituido en posición 6 de la fórmula:

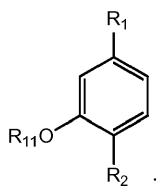


en la cual el anillo "a" se selecciona del grupo constituido por



15 R₁, R₂, R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno, C₁-C₆ alquilo, halo, un sulfato, un glucurónido, -OH, un grupo voluminoso, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -N(CH₂)_n; un grupo fosfato, y un grupo fosfinato; R₁₁ se selecciona del grupo constituido por H, C₁-C₆ alquilo, halógeno, un sulfato, un glucurónido, -SO₂NH₂, -COOH, -CN, -CH₂CN-, -NHCN-, -CHO, =CHOCH₃, sal -CO, -OSO₂alquilo, -NH₂, y -NHCO(CH₂)_n; X se selecciona del grupo
20 constituido por C₁-C₁₂ alquilo, C₂-C₁₂ alquenilo, C₂-C₁₂ alquinilo, halógeno, a glucurónido, -NH₂, -SO₂NH₂, -COOH, -CN, -CH₂CN, -NHCN, -CHO, sal -COO, -OSO₂alquilo, -SH, -SCH₃, -CH[(CH₂)_nCH₃]COOCH₃, -(CH₂)_mCOOCH₃, -(CH₂)_m-O-CH₃, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_nCH₃, (CH₂)_m-S-CH₃, -(CH₂)_m-S-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-NH-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ alquenil-O-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ alquenil-S-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ alquenil-N-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ alquinil-O-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ alquinil-S-(CH₂)_nCH₃, -C₂-C₈ alquinil-N-(CH₂)_nCH₃, -(CH₂)_m-OH, -(CH₂)_m-NH₂, -(CH₂)_m-O-NH₂, -(CH₂)_m-S-NH₂, -NH(CH₂)_mCH₃, -NH(CH₂)_mOCH₃, -NH(CH₂)_mCHOH-COOH, -N(CH₃)₂, -(CH₂)_m(NH)CH₂OH, -NHCOOH, -(CH₂)_mNHCOOH, -NO₂, -SCN, -SO₂alquilo, -B(OH)₂, -(CH₂)_m N(CH₃)-SO₂-NH₃, -(CH₂)_m-NH-SO₂-NH₂, -NHC(=S)CH₃, y -NHNH₂; Y se selecciona de hidrógeno, =O, -OCO(C₁-C₂₀ alquilo) y -OH; y Z es H o metilo; en la cual m es un
25 número entero entre 0 y 20, n es un número entero entre 0 y 8, el símbolo representa un enlace simple o doble capaz de formar un grupo ceto en posición 3 y/o 17; y el símbolo representa cualquier tipo de enlace con indiferencia de la estereoquímica; y los enantiómeros, otros isómeros estereoquímicos, hidratos, solvatos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos;
30 para uso en el tratamiento de un trastorno desmielinante.

7. Un derivado de estradiol sustituido en posición 6 para uso en el tratamiento de un trastorno desmielinante conforme a la reivindicación 6 en la cual el anillo "a" es



35 Y es -OH;
Z es metilo;
R₁₁ es H;
R₄ se selecciona del grupo constituido por H, halo y C₁-C₆ alquilo;
R₁ y R₂ se seleccionan independientemente del grupo constituido por H, -OH y halo; R₃ se selecciona del grupo
40 constituido por H, halo y -OH;
m es un número entero de 1-12; y
n es un número entero de 0-4.

8. Un derivado de estradiol sustituido en posición 6 para uso en el tratamiento de un trastorno desmielinante conforme a la reivindicación 7, en la cual X se selecciona del grupo constituido por C₁-C₁₂ alquilo, C₂-C₁₂ alquenilo, -(CH₂)_m-O-CH₃, -(CH₂)_m-O-(CH₂)_nCH₃, (CH₂)_m-S-CH₃, y -(CH₂)_m-S-(CH₂)_nCH₃.

- 5 9. Un derivado de estradiol sustituido en posición 6 para uso en el tratamiento de un trastorno desmielinante conforme a la reivindicación 6, en la cual el compuesto se selecciona del grupo constituido por
- 10 (6S,8R,9S,13S,14S)-3-hidroxi-6-(metoximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,15,16-octahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17(14H)-ona;
- 10 (6R,8R,9S,13S,14S)-3-hidroxi-6-(metoximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,15,16-octahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17(14H)-ona;
- (6S,8R,9S,13S,14S)-6-(metoximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol;
- 15 (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(metoximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol; (6S,8R,9S,10R,13S,14S)-17-hidroxi-6-(metoximetil)-10,13-dimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3-ona;
- 15 (6R,8R,9S,10R,13S,14S)-17-hidroxi-6-(metoximetil)-10,13-dimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3-ona;
- 20 (6S,8R,9S,13S,14S)-6-(hidroximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol;
- (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(hidroximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol;
- (6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(metoximetil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol;
- 25 (6R,8R,9S,13S,14S)-6-((aminooxi)metil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol;
- (6S,8R,9S,13S,14S)-6-((aminooxi)metil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol;
- (6R,8R,9S,13S,14S)-6-((aminooxi)metil)-17-hidroxi-13-metil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3-ona;
- 30 (6S,8R,9S,13S,14S)-6-((aminooxi)metil)-17-hidroxi-13-metil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3-ona;
- (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(((metoximetil)amino)metil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol;
- 35 (6S,8R,9S,13S,14S)-6-(((metoximetil)amino)metil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol;
- 1-(((6R,8R,9S,13S,14S)-3,17-dihidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-6-il)metil)amino)propan-2-ona;
- 40 1-(((6S,8R,9S,13S,14S)-3,17-dihidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-6-il)metil)amino)propan-2-ona;
- (6R,8R,9S,13S,14S)-6-metoxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol;
- 40 (6S,8R,9S,13S,14S)-6-(2-metoxietil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol;
- (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(4-metoxibutil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol;
- 45 (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(6-metoxihexil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol;
- (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(6-metoxioctil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol;
- 50 (6R,8R,9S,13S,14S)-3-hidroxi-6-(metoximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-il-estearato;
- (6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(metoximetil)-10,13-dimetil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro-3H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17(6H)-diona;
- (6S,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(metoximetil)-10,13-dimetil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro-3H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17(6H)-diona;
- 55 (6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(metoximetil)-10,13-dimetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol;
- (6S,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(metoximetil)-10,13-dimetil-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol;
- (6S,8R,9S,13S,14S)-6-(metoximetil)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3-il-hidrogenosulfato;
- 60 (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(metoximetil)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3-il-hidrogenosulfato;
- (6R,8R,9S,13S,14S)-13-metil-6-(4-propoxibutil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol;
- 65 (6R,8R,9S,13S,14S)-13-metil-6-(5-etoxipentil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-

3,17-diol;

(6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(metoximetil)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol; y
(6R,8S,9S,14S,17S)-6-(metoximetil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol.

5 10. Un derivado de estradiol sustituido en posición 6 para uso en el tratamiento de un trastorno desmielinante conforme a la reivindicación 9, en la cual el compuesto se selecciona del grupo constituido por
(6R,8R,9S,13S,14S)-6-(metoximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol y

10 (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(6-metoxihexil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol.

11. Un derivado de estradiol sustituido en posición 6 para uso en el tratamiento de un trastorno desmielinante conforme a la reivindicación 10, en la cual el trastorno se selecciona del grupo constituido por esclerosis múltiple, mielínolisis central pontina, encefalomiелitis experimental autoinmune, encefalomiелitis aguda diseminada, miелitis transversa, leucoencefalopatía multifocal progresiva; Enfermedad de Alzheimer, panencefalitis esclerosante subaguda, encefalomiелitis post-infecciosa, polineuropatía desmielinante inflamatoria crónica, parálisis supernuclear progresiva, neuropatía motora multifocal, Síndrome Guillain-Barré, leucoencefalopatía multifocal progresiva, enfermedad de Devic, esclerosis concéntrica de Balo, Enfermedad de Krabbe, Adrenoleucodistrofia (ALD), Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, Enfermedad de Canavan, ataxia infantil con hipomielinación central, Enfermedad de Alexander, Síndrome de Cockayne, Síndrome de Van der Knapp, Síndrome de Zellweger y Enfermedad de Refsum.

12. Un derivado de estradiol sustituido en posición 6 para uso en el tratamiento de un trastorno desmielinante conforme a la reivindicación 11, en la cual el trastorno es esclerosis múltiple.

13. Un derivado de estradiol sustituido en posición 6 para uso en el tratamiento de un trastorno desmielinante conforme a la reivindicación 12, en la cual la remielinación se monitoriza por una mejora de un síntoma de un trastorno desmielinante.

14. Un derivado de estradiol sustituido en posición 6 para uso en el tratamiento de un trastorno desmielinante conforme a la reivindicación 13, en la cual el compuesto se administra en combinación con un anti-inflamatorio o un inmunomodulador.

FIG 1

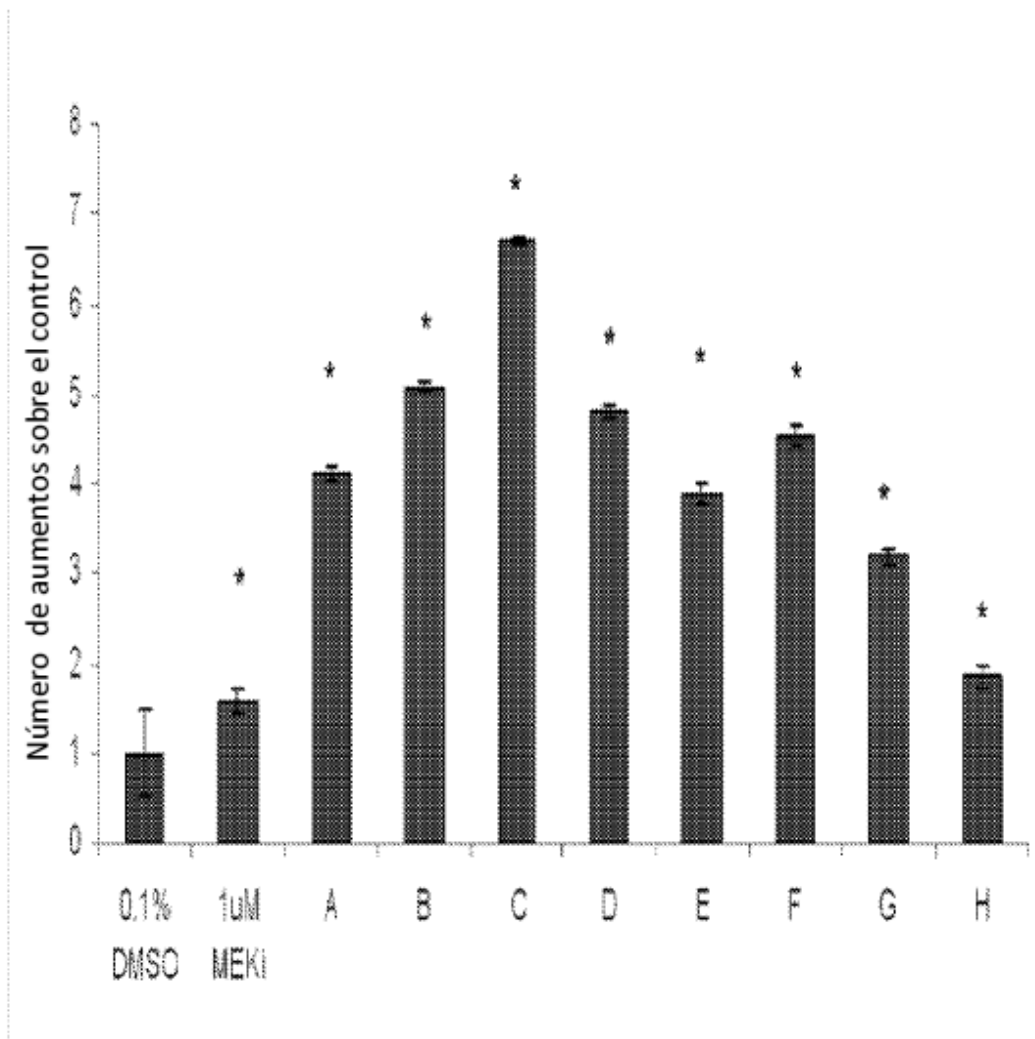


FIG 2

a)

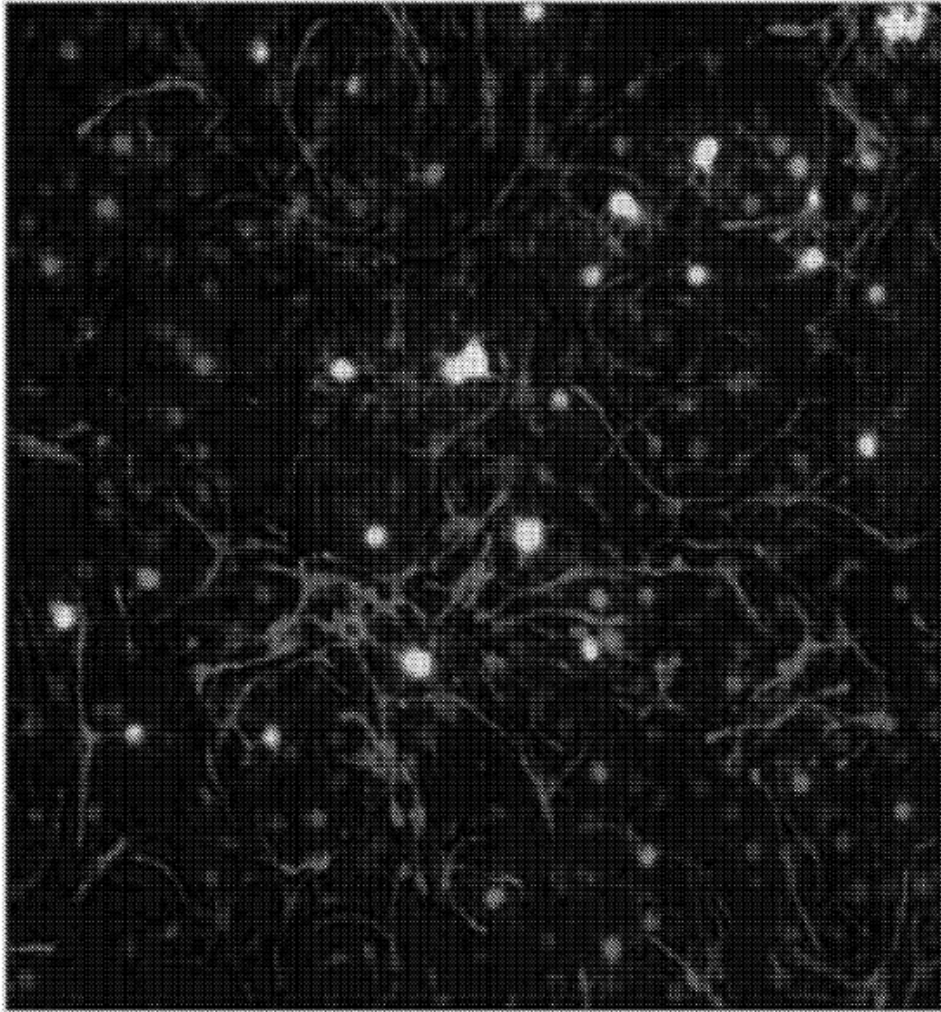


FIG 2 - Cont.

b)

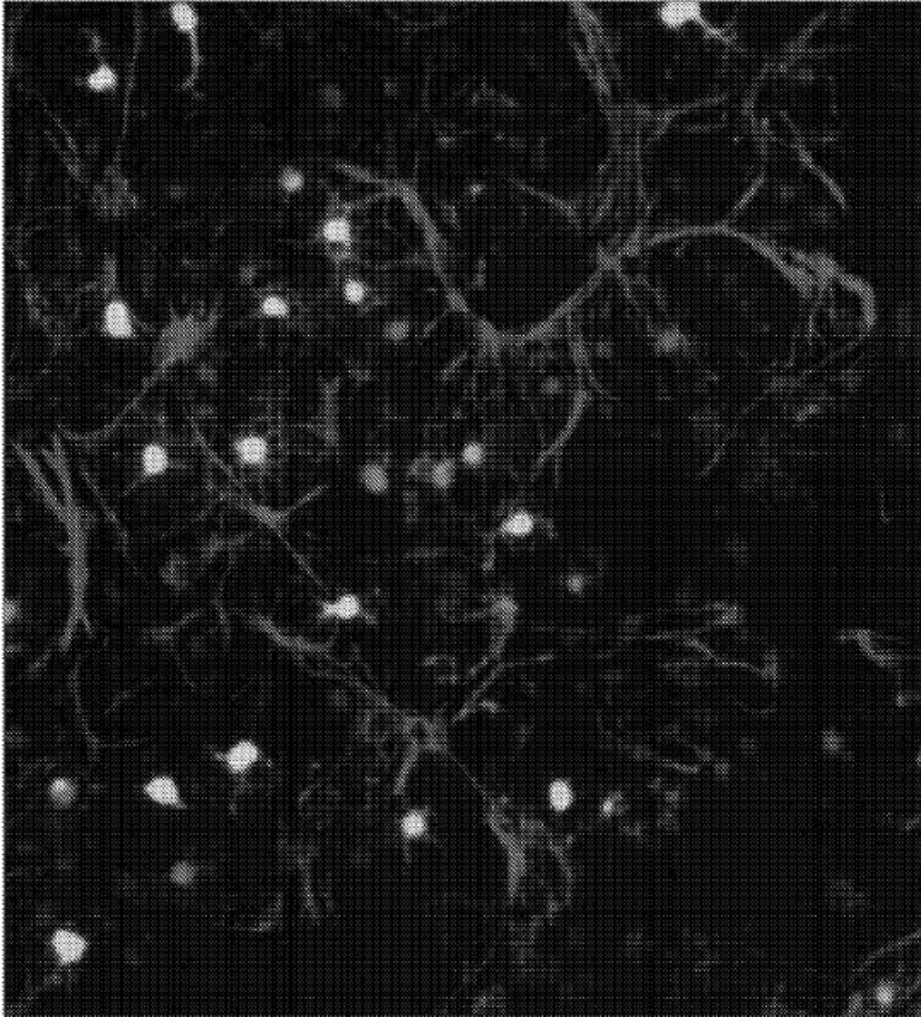


FIG 2 - Cont.

c)

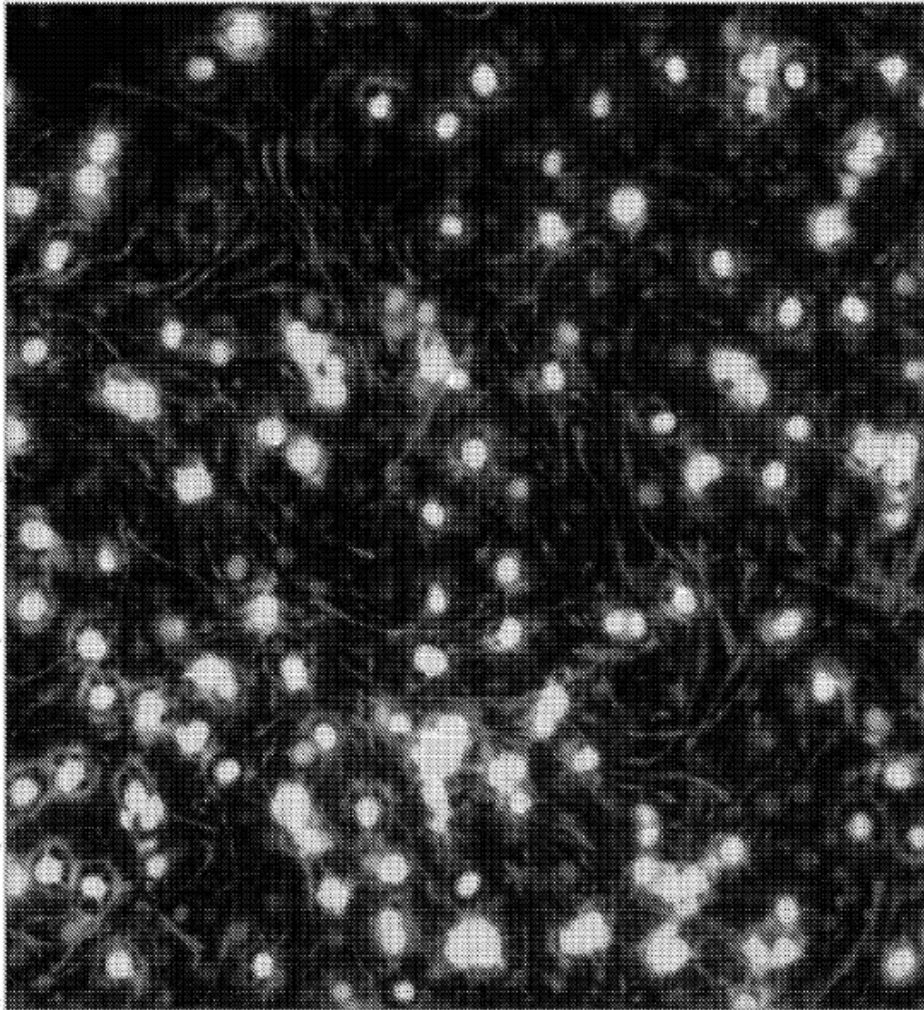


FIG 3

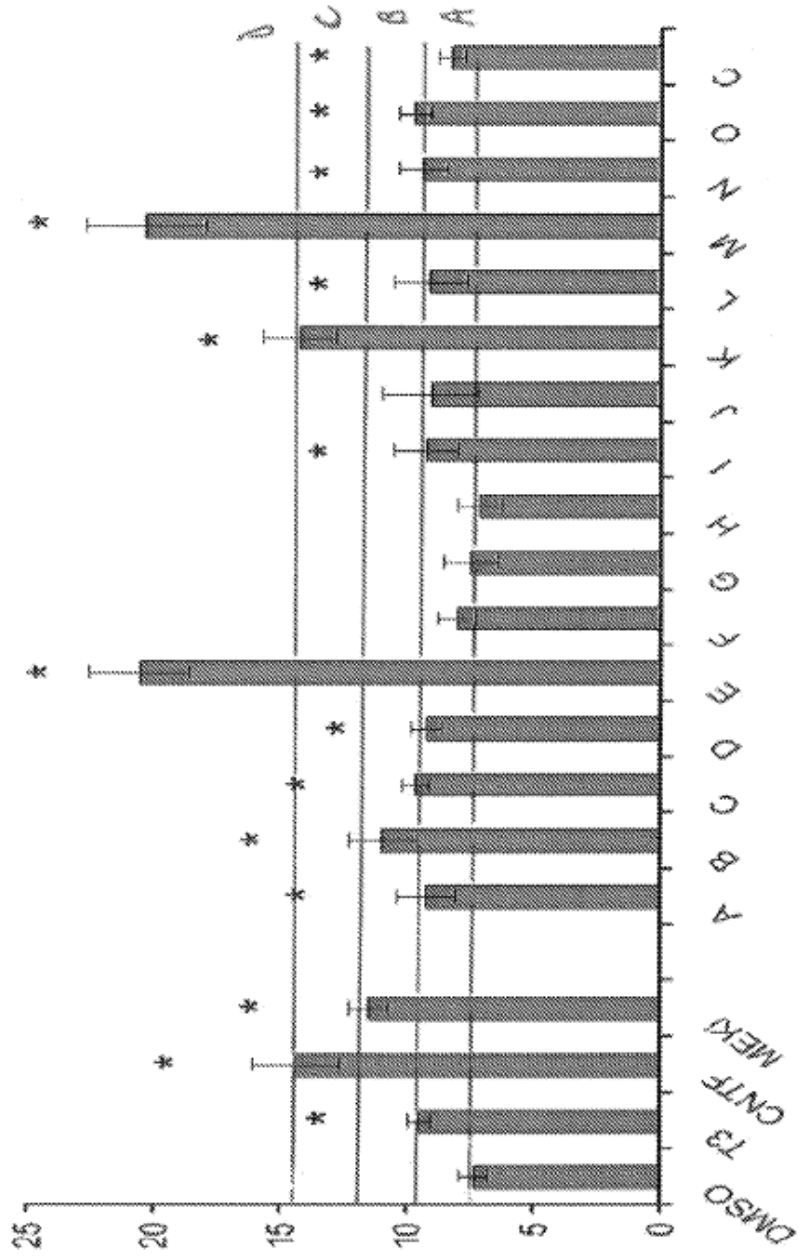


FIG 4

