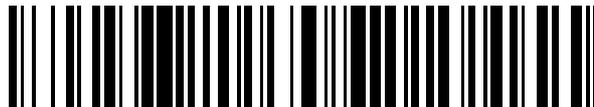


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 879**

51 Int. Cl.:

A61K 31/18 (2006.01)

A61P 15/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.07.2009** **E 12151276 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016** **EP 2484351**

54 Título: **Uso de inhibidores de la esteroide sulfatasa para el tratamiento del parto antes de término**

30 Prioridad:

28.07.2008 EP 08161229

28.07.2008 US 84082 P

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

20.05.2016

73 Titular/es:

PREGLEM S.A. (100.0%)

Chemin du Pré-Fleuri 3

1228 Plan-les-Ouates Geneva, CH

72 Inventor/es:

LOUMAYE, ERNEST;

CAYRON-ELIZONDO, VALÉRIE y

GOTTELAND, JEAN-PIERRE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 570 879 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

Uso de inhibidores de la esteroide sulfatasa para el tratamiento del parto antes de término

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere al uso de un inhibidor de la esteroide sulfatasa para la fabricación de un medicamento para la prevención o la inhibición de las contracciones uterinas prematuras. Específicamente, la presente invención se refiere a inhibidores sulfamato de la esteroide sulfatasa útiles para la preparación de una formulación farmacéutica para la prevención o el tratamiento del parto antes de término.

Antecedentes de la invención

El parto antes de término es un problema de salud importante (Slattery et al., *Lancet*, 2002, 360 (9344), 1489-97). Aunque el parto antes de término puede ser provocado deliberadamente por el interés bien de la madre o bien del bebé, hasta un 50 % de los partos antes de término son el resultado de un parto idiopático antes de término, que puede estar precedido o no por la rotura espontánea de la membrana (Barros et al., 2006, *Obstet. Gynecol.*, 107(5):1035-41). Dado que el parto antes de término es la causa principal de muerte perinatal, y que los costes asociados al cuidado de los bebés nacidos antes de término son inmensos (estimados en los Estados Unidos en 26.200 millones de dólares en total o más de 50.000 dólares por bebé nacido antes de término) (*Medicine Io.*, 2007, Institute of Medicine, 398-429).

La fisiología del parto humano implica la "maduración" del cuello del útero (el proceso por el cual éste cambia desde una estructura firme rígida que es capaz de retener al bebé en el útero, a una estructura blanda más flexible que puede ser abierta pasivamente por las contracciones del miometrio) y la iniciación de las contracciones miometriales. Una vez que el cuello del útero se ha abierto por las contracciones miometriales, el feto es expulsado por las contracciones miometriales ayudadas por el esfuerzo de la madre. El parto antes de término parece implicar un proceso similar, por lo que las estrategias terapéuticas para prevenir el parto antes de término se han centrado en la prevención de la iniciación de las contracciones miometriales (por ejemplo, la terapia profiláctica con progesterona), la inhibición de las contracciones miometriales después de haber llegado a ser clínicamente aparentes (tocólisis), la prevención de la dilatación prematura del cuello del útero (utilizando habitualmente una sutura: el cerclaje cervical) o estrategias para prevenir las secuelas adversas asociadas a la rotura de la membrana fetal (terapia con antibióticos). Aunque estos tratamientos son de cierta ayuda en la reducción del riesgo del parto antes de término, ninguno ha demostrado de modo concluyente que mejore la mortalidad o la morbilidad perinatal. De hecho, la "terapia" más eficaz disponible actualmente para el tratamiento del parto antes de término es la administración de glucocorticoides a fin de mejorar la maduración de los pulmones del feto antes del parto: aunque esto no tiene efecto alguno sobre la probabilidad del parto antes de término, reduce cada uno de los siguientes: la mortalidad perinatal, el síndrome de dificultad respiratoria y la hemorragia intraventricular, con oportunidades relativas normales de 0,45-0,6 en los bebés tratados en el útero comparados con los no tratados.

En muchos animales tales como ovejas y cabras, el momento del parto está regulado por el eje hipofisario suprarrenal del feto. Los niveles crecientes de glucocorticoides, producidos por las glándulas suprarrenales del feto en respuesta a la ACTH fetal creciente, provocan un aumento en la relación estrógeno/progesterona que conduce directamente a la estimulación de factores (tales como la prostaglandina F2 α) que causan contracciones uterinas y, por consiguiente, el parto. El papel crucial de la glándula suprarrenal en estos animales se ha demostrado mediante estudios que muestran que inyecciones fetales de ACTH inducen el parto, y que la hipofisectomía o la adrenalectomía fetal retardan el parto indefinidamente.

El control del parto humano está menos claro. Las teorías actuales sugieren que la iniciación del parto es el resultado de una "cascada" del parto en la cual los factores que mantienen la quietud uterina (tales como la progesterona, la prostaciclina, el óxido nítrico y la relaxina) se eliminan, y aquellos que promueven las contracciones uterinas (tales como los estrógenos, las prostaglandinas, la oxitocina y la conexina 43, la proteína principal de las uniones comunicantes miometriales) se incrementan (Norwitz et al., 1999, *The New England Journal of Medicine*, 341, 660-666). Si bien las glándulas suprarrenales del feto parecen importantes en el parto humano, su papel como organizador clave está menos claro, dado que el parto puede ocurrir de modo relativamente normal cuando la glándula hipófisis fetal está ausente (anencefalia) o bien las glándulas suprarrenales del feto son hipoplásicas. Adicionalmente, no se ha demostrado de modo consistente un aumento de los niveles de estrógeno/progesterona en el suero en el parto humano.

El parto antes de término puede surgir por la iniciación prematura de procesos fisiológicos normales, pero puede ser desencadenado también por una infección y/o una inflamación intrauterina.

La esteroide sulfatasa o esteril sulfatasa (STS) es una enzima microsomal que cataliza la hidrólisis de los sulfatos de aril-esteroides y alquil-esteroides (Reed et al., 2005, *Endocr. Rev.*, 26 (2), 171-202) y que tiene un papel esencial en la regulación de la formación de esteroides biológicamente activos. Esta es particularmente crucial para la producción local de estrógenos y andrógenos activos mediante la conversión de sus precursores sistémicos

circulantes sulfatados, principalmente el sulfato de estrona (E1S) y el sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS), respectivamente. Tanto la estrona como la deshidroepiandrosterona pueden convertirse en esteroides con propiedades estrogénicas (es decir, el estradiol y el androstenediol).

5 La STS ha sido clonada, expresada (Stein et al., 1987, *J. Biol. Chem.*, 264:13865-13872; Yen et al., 1987, *Cell*, 49:443-454) y se le ha sido asignado el número de enzima EC 3.1.6.2. Se ha identificado la implicación de la STS en una serie de patologías. Se ha encontrado que una deficiencia total de STS produce ictiosis. De acuerdo con algunos investigadores, la deficiencia de STS es bastante predominante en Japón. Sakura et al., (Sakura et al., 1997, *J. Inherit. Metab. Dis.*, 20 (6): 807-10) han comunicado también que enfermedades alérgicas - tales como el asma bronquial, la rinitis alérgica, o la dermatitis atópica - pueden estar asociadas a una deficiencia de esteroide sulfatasa. Además de las patologías causadas por una falta total de actividad de la STS, un aumento del nivel de actividad de la STS también puede provocar patologías. A modo de ejemplo, existe una evidencia sólida que confirma el papel de la STS en el crecimiento y la metástasis del cáncer de mama. Por tanto, se están desarrollando actualmente inhibidores de la STS (STS-I) para el tratamiento del cáncer de mama, endometrio y próstata, y para el tratamiento de enfermedades de la piel andrógeno-dependientes tales como el acné, la alopecia y el hirsutismo. Varias clases de quimiotipos de STS-I que se han desarrollado se revisan en Horvath et al., 2005, *Expert Opin. Ther. Patents*, 15 (11), 1541-1553.

20 Debido a la grave amenaza para el embrión y a los considerables costes asociados al cuidado de los bebés nacidos antes de término, sería sumamente deseable desarrollar nuevos agentes activos que prevengan el parto antes de término. Esta necesidad se intensifica adicionalmente por datos recientes que sugieren un aumento en las tasas de parto antes de término en los países más desarrollados de hasta un 8-12 % (LanghrdT-Roos et al., 2006, *Bmj.* 332-(7547), 937-9). El documento WO 2006/129076 divulga un compuesto capaz de inhibir la enzima STS en la fabricación de un medicamento para la inhibición *in vivo* de la síntesis de al menos uno de los siguientes: androstenediona y testosterona.

Sumario de la invención

30 La presente invención se refiere a inhibidores de la esteroide sulfatasa útiles en el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos de las contracciones uterinas prematuras tales como el parto antes de término. Particularmente, la invención se refiere a inhibidores sulfamato de la esteroide sulfatasa útiles en la inhibición y/o reducción de las contracciones uterinas prematuras.

35 Un primer aspecto de la invención proporciona un uso de un inhibidor de la esteroide sulfatasa, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de los trastornos de las contracciones uterinas prematuras.

40 Otro aspecto de la invención se refiere a un inhibidor de la esteroide sulfatasa, así como a sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en la prevención y/o el tratamiento de los trastornos de las contracciones uterinas prematuras.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada que sigue.

Descripción detallada de la invención

45 Los párrafos siguientes proporcionan definiciones de los diversos restos químicos que constituyen los compuestos de acuerdo con la invención y se pretende que sean aplicados uniformemente a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones, a menos que una definición expuesta expresamente en otro sentido proporcione una definición más amplia.

50 El término "alquilo" cuando se utiliza solo o en combinación con otros términos, comprende un alquilo C₁-C₂₀ de cadena lineal o ramificada que se refiere a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 20 átomos de carbono. Este término se ilustra mediante grupos tales como el metilo, el etilo, el n-propilo, el i-propilo, el n-butilo, el s-butilo, el i-butilo, el t-butilo, el n-pentilo, el 1-etilpropilo, el 2-metilbutilo, el 3-metilbutilo, el 2,2-dimetilpropilo, el n-hexilo, el 2-metilpentilo, el 3-metilpentilo, el 4-metilpentilo, el n-heptilo, el 2-metilhexilo, el 3-metilhexilo, el 4-metilhexilo, el 5-metilhexilo, el n-heptilo, el n-octilo, el n-nonilo, el n-decilo, el tetrahidrogeranilo, el n-dodecilo, el n-tridecilo, el n-tetradecilo, el n-pentadecilo, el n-hexadecilo, el n-octadecilo, el n-nonadecilo, y el n-eicosanilo, y similares. Preferentemente, estos incluyen alquilo C₁-C₉, más preferentemente alquilo C₁-C₆, de modo especialmente preferente alquilo C₁-C₄, que, por analogía, se refieren respectivamente a grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 9 átomos de carbono, grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 6 átomos de carbono y grupos alquilo monovalentes que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Particularmente, aquellos incluyen alquilo C₁-C₆.

65 El término "alquenilo", cuando se utiliza solo o en combinación con otros términos, comprende un alquenilo C₂-C₂₀ de cadena lineal o ramificada. Particularmente, aquellos incluyen alquenilo C₂-C₆, que se refiere a grupos que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1 o 2 sitios de insaturación alquenilo. Pueden tener cualquier número disponible de dobles enlaces en cualquier posición disponible, y la configuración del doble enlace puede ser

- la configuración (E) o (Z). Este término se ilustra mediante grupos tales como el vinilo, el alilo, el isopropenilo, el 1-propenilo, el 2-metil-1-propenilo, el 1-butenilo, el 2-butenilo, el 3-butenilo, el 2-etil-1-butenilo, 3-metil-2-butenilo, el 1-pentenilo, el 2-pentenilo, el 3-pentenilo, el 4-pentenilo, el 4-metil-3-pentenilo, el 1-hexenilo, el 2-hexenilo, el 3-hexenilo, el 4-hexenilo, el 5-hexenilo, el 1-heptenilo, el 1-octenilo, el geranilo, el 1-decenilo, el 1-tetradecenilo, el 1-octadecenilo, el 9-octadecenilo, el 1-eicosenilo, y el 3,7,11,15-tetrametil-1-hexadecenilo, y similares. Preferentemente, estos incluyen alqueno C_2-C_8 , más preferentemente alqueno C_2-C_6 . Entre otros, se prefieren especialmente el vinilo o el etenilo ($-CH=CH_2$), el n-2-propenilo (alilo, $-CH_2CH=CH_2$), el isopropenilo, el 1-propenilo, el 2-metil-1-propenilo, el 1-butenilo, el 2-butenilo, y el 3-metil-2-butenilo y similares.
- 10 El término "alquinilo", cuando se utiliza solo o en combinación con otros términos, comprende un alquinilo C_2-C_{20} de cadena lineal o ramificada. Puede tener cualquier número disponible de triples enlaces en cualquier posición disponible. Este término se ilustra mediante grupos tales como grupos alquinilo que pueden tener un número de carbonos de 2-20, y opcionalmente un doble enlace, tales como el etinilo ($-C\equiv CH$), el 1-propinilo, el 2-propinilo (propargilo: $-CH_2C\equiv CH$), el 2-butinilo, el 2-penten-4-inilo, y similares. Particularmente, estos incluyen alquinilo C_2-C_8 , más preferentemente alquinilo C_2-C_6 y similares. Preferentemente, aquellos incluyen alquinilo C_2-C_6 que se refiere a grupos que tienen de 2 a 6 átomos de carbono y que tienen al menos 1 o 2 sitios de insaturación alquinilo.
- 15 El término "heteroalquilo" se refiere a un alquilo C_1-C_{12} , preferentemente un alquilo C_1-C_6 , en el que al menos un átomo de carbono ha sido reemplazado por un heteroátomo seleccionado entre O, N o S, que incluye el 2-metoxietilo y similares.
- 20 El término "arilo" se refiere a un grupo carbocíclico insaturado aromático con de 6 a 14 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, el fenilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, el indenilo, el naftilo). Arilo incluye el fenilo, el naftilo, el antrilo, el fenantrenilo y similares.
- 25 El término "alquil (C_1-C_6) arilo" se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente alquilo C_1-C_6 , que incluye el metilfenilo, el etil-fenilo y similares.
- 30 El término "aril-alquilo (C_1-C_6)" se refiere a grupos alquilo C_1-C_6 que tienen un sustituyente arilo, que incluye el 3-fenilpropanilo, el bencilo y similares.
- 35 El término "heteroarilo" se refiere a un grupo monocíclico heteroatómico, o un grupo bicíclico o tricíclico heteroatómico de anillos condensados. Ejemplos particulares de grupos heteroaromáticos incluyen el piridilo, el pirrolilo, el pirimidinilo, el furilo, el tienilo, el imidazolilo, el oxazolilo, el isoxazolilo, el tiazolilo, el isotiazolilo, el pirazolilo, el 1,2,3-triazolilo, el 1,2,4-triazolilo, el 1,2,3-oxadiazolilo, el 1,2,4-oxadiazolilo, el 1,2,5-oxadiazolilo, el 1,3,4-oxadiazolilo, el 1,3,4-triazinilo, el 1,2,3-triazinilo, el benzofurilo, el [2,3-dihidro]benzofurilo, el isobenzofurilo, el benzotienilo, el benzotriazolilo, el isobenzotienilo, el indolilo, el isoindolilo, el 3H-indolilo, el bencimidazolilo, el imidazo[1,2-a]piridilo, el benzotiazolilo, el benzoxazolilo, el quinolizínilo, el quinazolinilo, el ftalazinilo, el quinoxalinilo, el cinolinilo, el naftiridinilo, el pirido[3,4-b]piridilo, el pirido[3,2-b]piridilo, el pirido[4,3-b]piridilo, el quinolilo, el isoquinolilo, el tetrazolilo, el 5,6,7,8-tetrahydroquinolilo, el 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolilo, el purinilo, el pteridinilo, el carbazolilo, el xantenilo o el benzoquinolilo, opcionalmente sustituidos.
- 40 El término "alquil (C_1-C_6) heteroarilo" se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente alquilo C_1-C_6 , que incluyen el metil-furilo y similares.
- 45 El término "heteroaril-alquilo (C_1-C_6)" se refiere a grupos alquilo C_1-C_6 que tienen un sustituyente heteroarilo, que incluyen el furil-metilo y similares.
- 50 El término "alqueno (C_2-C_6) arilo" se refiere a un grupo arilo que tiene un sustituyente alqueno C_2-C_6 , que incluye el vinil-fenilo y similares.
- 55 El término "aril-alqueno (C_2-C_6)" se refiere a un grupo alqueno C_2-C_6 que tiene un sustituyente arilo, que incluye el fenil-vinilo y similares.
- 60 El término "alqueno (C_2-C_6) heteroarilo" se refiere a grupos heteroarilo que tienen un sustituyente alqueno C_2-C_6 , que incluyen el vinil-piridinilo y similares.
- 65 El término "heteroaril-alqueno (C_2-C_6)" se refiere a grupos alqueno C_2-C_6 que tienen un sustituyente heteroarilo, que incluyen el piridinil-vinilo y similares.
- El término "cicloalquilo (C_3-C_8)" se refiere a un grupo carbocíclico saturado con de 3 a 8 átomos de carbono que tiene un solo anillo (por ejemplo, el ciclohexilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo, el norbornilo). Cicloalquilo C_3-C_8 incluye el ciclopentilo, el ciclohexilo, el norbornilo y similares.
- El término "heterocicloalquilo" se refiere a un grupo cicloalquilo C_3-C_8 de acuerdo con la definición anterior, en el que hasta 3 átomos de carbono están reemplazados por heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O,

S, NR, definiéndose R como hidrógeno o metilo. Heterocicloalquilo incluye el pirrolidinilo, el piperidinilo, el piperazinilo, el morfolinilo, el tetrahidrofurano y similares.

5 El término "alquil (C₁-C₆) cicloalquilo (C₃-C₈)" se refiere a grupos cicloalquilo C₃-C₈ que tienen un sustituyente alquilo C₁-C₆, que incluyen el metil-ciclopentilo y similares.

El término "cicloalquil (C₃-C₈) alquilo (C₁-C₆)" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente cicloalquilo C₃-C₈, que incluyen el 3-ciclopentil-propilo y similares.

10 El término "alquil (C₁-C₆) heterocicloalquilo" se refiere a grupos heterocicloalquilo que tienen un sustituyente alquilo C₁-C₆, que incluyen el 4-metil-piperidinilo y similares.

El término "heterocicloalquil-alquilo (C₁-C₆)" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente heterocicloalquilo, que incluyen el (1-metilpiperidin-4-il)-metilo y similares.

15 El término "carboxi" se refiere al grupo -C(O)OH.

El término "carboxi-alquilo (C₁-C₆)" se refiere a grupos alquilo C₁-C₆ que tienen un sustituyente carboxi, que incluyen el 2-carboxi-etilo y similares.

20 El término "acilo" se refiere al grupo -C(O)R en el que R incluye H, "alquilo", preferentemente "alquilo", "arilo", "heteroarilo", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "aril-alquilo", "heteroaril-alquilo", "cicloalquil (C₃-C₈) alquilo" o "heterocicloalquil-alquilo", que incluye el acetilo y similares.

25 El término "acil-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente acilo, que incluyen el 2-acetil-etilo y similares.

El término "acil-arilo" se refiere a grupos arilo que tienen un sustituyente acilo, que incluyen el 2-acetil-fenilo y similares.

30 El término "aciloxi" se refiere al grupo -OC(O)R en el que R incluye H, "alquilo", "alqueno", "alquino", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo", "heteroaril-alquilo", "aril-alqueno", "heteroaril-alqueno", "aril-alquino", "heteroaril-alquino", "cicloalquil (C₃-C₈) alquilo", o "heterocicloalquil-alquilo", que incluye el acetiloxi y similares.

35 El término "aciloxi-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente aciloxi, que incluyen el 2-(etilcarboniloxi)etilo y similares.

40 El término "alcoxi" se refiere al grupo -O-R en el que R incluye "alquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo" o "heteroaril-alquilo". Grupos alcoxi preferentes incluyen, por ejemplo, el metoxi, el etoxi, el fenoxi y similares.

El término "alcoxi-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente alcoxi, que incluyen el metoxietilo y similares.

45 El término "alcoxycarbonilo" se refiere al grupo -C(O)O en el que R incluye "alquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo", "heteroaril-alquilo" o "heteroalquilo".

El término "alcoxycarbonil-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente alcoxycarbonilo, que incluyen el 2-(benciloxycarbonil)etilo y similares.

50 El término "aminocarbonilo" se refiere al grupo -C(O)NRR' en el que R y R' son independientemente H, alquilo, arilo, heteroarilo, "aril-alquilo" o "heteroaril-alquilo", que incluye el N-fenilcarbonilo y similares.

55 El término "aminocarbonil-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente aminocarbonilo, que incluyen el 2-(dimetilaminocarbonil)etilo, el N-etilacetamidilo, el N,N-dietil-acetamidilo y similares.

60 El término "acilamino" se refiere al grupo -NRC(O)R' en el que R y R' incluyen independientemente H, "alquilo", "alqueno", "alquino", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo", "heteroaril-alquilo", "aril-alqueno", "heteroaril-alqueno", "aril-alquino", "heteroaril-alquino", "cicloalquil-alquilo", o "heterocicloalquil-alquilo", que incluye el acetilamino y similares.

El término "acilamino-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente acilamino, que incluyen el 2-(propionilamino)etilo y similares.

65 El término "ureido" se refiere al grupo -NRC(O)NR'R" en el que R, R' y R" incluyen independientemente H, "alquilo", "alqueno", "alquino", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo", "heteroaril-alquilo",

"aril-alqueno", "heteroaril-alqueno", "aril-alquino", "heteroaril-alquino", "cicloalquil-alquilo", o "heterocicloalquil-alquilo", y en el que R' y R" junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo con 3-8 miembros.

- 5 El término "ureido-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente ureido, que incluyen el 2-(N-metilureido)etilo y similares.

10 El término "carbamato" se refiere al grupo-NRC(O)O' en el que R y R' son independientemente "alquilo", "alqueno", "alquino", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo", "heteroaril-alquilo", "aril-alqueno", "heteroaril-alqueno", "aril-alquino", "heteroaril-alquino", "cicloalquil-alquilo", o "heterocicloalquil-alquilo", y opcionalmente R puede ser también hidrógeno.

15 El término "amino" se refiere al grupo -NRR' en el que R y R' son independientemente H, "alquilo", "arilo", "heteroarilo", "alquil-arilo", "alquil-heteroarilo", "cicloalquilo", o "heterocicloalquilo", en el que R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo con 3-8 miembros.

20 El término "amino-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente amino, que incluyen el 2-(1-pirrolidinil)etilo y similares.

25 El término "amonio" se refiere a un grupo -N⁺RR'R" cargado positivamente en el que R, R' y R" son independientemente "alquilo", "alquil-arilo", "alquil-heteroarilo", "cicloalquilo", o "heterocicloalquilo", y en el que R y R', junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo con 3-8 miembros.

El término "amonio-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente amonio, que incluyen el 1-etilpirrolidinio y similares.

30 El término "halógeno" se refiere a átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

35 El término "sulfonilo" se refiere a un grupo -OSO₂-R en el que R se selecciona entre "alquilo", "alquilo" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -OSO₂-CF₃, "alqueno", "alquino", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo", "heteroaril-alquilo", "aril-alqueno", "heteroaril-alqueno", "aril-alquino", "heteroaril-alquino", "cicloalquil-alquilo", o "heterocicloalquil-alquilo".

40 El término "sulfamato" se refiere a un grupo -OSO₂-NRR' en el que R y R' se seleccionan independientemente entre H, "alquilo", "alqueno", "alquino", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo", "heteroaril-alquilo", "aril-alqueno", "heteroaril-alqueno", "aril-alquino", "heteroaril-alquino", "cicloalquil (C₃-C₈) alquilo", o "heterocicloalquil-alquilo", y similares.

El término "sulfonilo-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente sulfonilo, que incluyen el 2-(metilsulfonilo)etilo y similares.

45 El término "sulfonilo" se refiere un grupo "-SO₂-R" en el que R se selecciona entre "arilo", "heteroarilo", "alquilo", "alquilo" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO₂-CF₃, "alqueno", "alquino", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo", "heteroaril-alquilo", "aril-alqueno", "heteroaril-alqueno", "aril-alquino", "heteroaril-alquino", "cicloalquil-alquilo", o "heterocicloalquil-alquilo".

50 El término "sulfonil-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente sulfonilo, que incluyen el 2-(metilsulfonil)etilo y similares.

55 El término "sulfinilo" se refiere a un grupo "-S(O)-R" en el que R se selecciona entre "alquilo", "alquilo" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -SO-CF₃, "alqueno", "alquino", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo", "heteroaril-alquilo", "aril-alqueno", "heteroaril-alqueno", "aril-alquino", "heteroaril-alquino", "cicloalquil (C₃-C₈) alquilo", o "heterocicloalquil-alquilo".

El término "sulfinil-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente sulfinilo, que incluyen el 2-(metilsulfinil)etilo y similares.

60 El término "sulfanilo" se refiere a grupos -S-R en los que R incluye H, "alquilo", "alquilo" sustituido con halógenos, por ejemplo, un grupo -S-CF₃, "alqueno", "alquino", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo", "heteroaril-alquilo", "aril-alqueno", "heteroaril-alqueno", "aril-alquino", "alquil-heteroarilo", "cicloalquil-alquilo" o "heterocicloalquil-alquilo". Grupos sulfanilo preferentes incluyen el metilsulfanilo, el etilsulfanilo, y similares.

65

El término "sulfanil-alquilo" se refiere a grupos alquilo C₁-C₅ que tienen un sustituyente sulfanilo, que incluyen el 2-(etilsulfanil)etilo y similares.

5 El término "sulfonilamino" se refiere al grupo -NRSO₂-R' en el que R y R' son independientemente "alquilo", "alqueno", "alquino", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo", "heteroaril-alquilo", "aril-alqueno", "heteroaril-alqueno", "aril-alquino", "heteroaril-alquino", "cicloalquil (C₃-C₈) alquilo", o "heterocicloalquil-alquilo".

10 El término "sulfonilamino-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente sulfonilamino, que incluyen el 2-(etilsulfonilamino)etilo y similares.

15 El término "aminosulfonilo" se refiere al grupo -SO₂-NRR' en el que R y R' son independientemente H, "alquilo", "alqueno", "alquino", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "arilo", "heteroarilo", "aril-alquilo", "heteroaril-alquilo", "aril-alqueno", "heteroaril-alqueno", "aril-alquino", "heteroaril-alquino", "cicloalquil (C₃-C₈)-alquilo", o "heterocicloalquil-alquilo", y en el que R y R' junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar opcionalmente un anillo heterocicloalquilo con 3-8 miembros. Grupos aminosulfonilo incluyen el ciclohexilaminosulfonilo, el piperidinilsulfonilo y similares.

20 El término "aminosulfonil-alquilo" se refiere a grupos alquilo que tienen un sustituyente aminosulfonilo, que incluyen el 2-(ciclohexilaminosulfonil)etilo y similares.

25 A menos que esté limitado de otro modo por la definición del sustituyente individual, el término "sustituido" se refiere a grupos sustituidos con de 1 to 5 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en "alquilo", "alqueno", "alquino", "cicloalquilo C₃-C₈", "heterocicloalquilo", "alquil-arilo", "alquil-heteroarilo", "alquil-cicloalquilo", "alquil-heterocicloalquilo", "amino", "aminosulfonilo", "amonio", "acilamino", "amino-carbonilo", "arilo", "heteroarilo", "sulfonilo", "sulfonilo", "alcoxi", "alcoxycarbonilo", "carbamato", "sulfanilo", "halógeno", trihalometilo, ciano, hidroxilo, mercapto, nitro, y similares.

30 El término "sales o complejos farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales o complejos de los inhibidores de la esteroide sulfatasa especificados más adelante. Ejemplos de tales sales incluyen, di bien no se limitan a las mismas, sales de adición de base formadas mediante la reacción de los inhibidores de la esteroide sulfatasa con bases orgánicas o inorgánicas tales como hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de un catión metálico tales como los seleccionados en el grupo que consiste en metales alcalinos (sodio, potasio o litio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio o magnesio), o con una alquilamina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Se contempla que estén dentro del alcance de la presente invención sales de aminas derivadas de la metilamina, la dimetilamina, la trimetilamina, la etilamina, la dietilamina, la trietilamina, la morfolina, la n-Me-D-glucamina, la N,N'-bis(fenilmetil)-1,2-etanodiamina, la trometamina, la etanolamina, la dietanolamina, la etilendiamina, la n-metilmorfolina, la procaína, la piperidina, la piperazina y similares.

40 Están comprendidas también sales que se forman a partir de sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos (por ejemplo, el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido nítrico, y similares), así como sales formadas con ácidos orgánicos tales como el ácido acético, el ácido oxálico, el ácido tartárico, el ácido succínico, el ácido málico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido ascórbico, el ácido benzoico, el ácido tánico, el ácido pamoico, el ácido algínico, el ácido poliglútamico, el ácido naftaleno-sulfónico, el ácido naftaleno-disulfónico, y el ácido poli-galacturónico.

50 "Derivado farmacéuticamente activo" se refiere a cualquier compuesto que, después de su administración al receptor, es capaz de proporcionar directa o indirectamente la actividad descrita en el presente documento. El término "indirectamente" engloba también profármacos que se pueden convertir en la forma activa del fármaco mediante el metabolismo o enzimas endógenas. El profármaco es un derivado de los compuestos de acuerdo con la invención que presentan una actividad inhibidora de las contracciones uterinas prematuras, que tiene un grupo que se puede descomponer químicamente o metabólicamente, y un compuesto que se puede convertir en un compuesto farmacéuticamente activo *in vivo* mediante solvólisis en condiciones fisiológicas.

55 El término "contracción uterina prematura" incluye "parto antes de término", lo que significa una enfermedad o una afección en la cual el inicio del parto se produce tras la viabilidad de la gestación y antes de que se completen 37 semanas de embarazo. Se caracteriza por la presencia de contracciones uterinas de frecuencia e intensidad suficientes para efectuar el borramiento y la dilatación progresivos del cuello del útero antes del embarazo a término (normalmente entre 20 y 37 semanas). Varios factores pueden conducir al parto antes de término o constituyen predisposiciones condicionantes del parto antes de término tales como por ejemplo la preeclampsia (conocida también como toxemia o hipertensión del embarazo), infecciones en el cuello del útero o el útero (tales como estreptococos del grupo B, infecciones del tracto urinario, infecciones vaginales, infecciones de los tejidos fetales/placentarios), incompetencia cervical (incapacidad del cuello del útero para permanecer cerrado durante el embarazo), gestación múltiple (gemelos, trillizos, etc...), la edad de la madre (superior a 35 años). Por consiguiente, las contracciones uterinas prematuras se corresponden con la manifestación de una enfermedad o una afección en las que los mecanismos de expulsión del feto se inician con posterioridad a la viabilidad del feto. Esta enfermedad o

afección es fisiológicamente, clínicamente y patológicamente distinta del aborto que, opuestamente, ocurre espontáneamente antes de la viabilidad del feto. Adicionalmente, el aborto es inducido usualmente por una malformación genética y/o por afecciones autoinmunes. Por consiguiente, el mecanismo específico subyacente y el grupo de pacientes para las contracciones uterinas prematuras consisten en un perfil de enfermedad o afección estrictamente distinto a una condición de aborto.

El término "inhibidor de la esteroide sulfatasa" (STS-I) significa un compuesto capaz de inhibir una enzima esteroide sulfatasa (E.C.3.1.6.2). En particular, un inhibidor de la sulfatasa (STS-I) se define como un compuesto que previene la formación de estrógenos activos a partir de sus formas sulfatadas biológicamente inactivas, y la formación de andrógenos activos a partir de sus formas sulfatadas biológicamente inactivas mediante la inhibición de la enzima esteroide sulfatasa. Normalmente, cuando se incuba con una enzima esteroide sulfatasa (E.C.3.1.6.2) a un pH 7,4 y 37 °C, un inhibidor de la sulfatasa de acuerdo con la invención proporcionaría un valor de la constante de afinidad (Km) inferior a 50 mM. La actividad inhibidora de la STS se puede ensayar utilizando sulfato de ³H estrona tal y como se describe en el documento WO 96/15257, por ejemplo. Adicionalmente, la actividad inhibidora de la STS se puede ensayar por la capacidad para inhibir la actividad de la estrona sulfatasa usando células de coriocarcinoma JEG3 o bien microsomas placentarios tal y como se describe en Purohit et al., 1999, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 69 (1-6):227-238. Cabe señalar que se podrían usar otros ensayos para determinar la actividad de la STS y por tanto la inhibición de la STS. Por ejemplo, se puede hacer referencia también a las enseñanzas del documento WO 99/50453.

El término "inhibidor" usado en el contexto de la invención se define como una molécula que inhibe completamente o parcialmente las contracciones uterinas antes de término (reduciendo la frecuencia y/o la amplitud de las contracciones, por ejemplo).

Tal y como se utiliza en el presente documento, "tratamiento" y "tratar" y similares significan generalmente la obtención de un efecto farmacológico y fisiológico deseado. El efecto puede ser profiláctico, en términos de prevención o prevención parcial de una enfermedad, un síntoma o una afección de la misma, y/o puede ser terapéutico, en términos de una curación parcial o completa de una enfermedad, una afección, un síntoma o un efecto adverso atribuido a la enfermedad. El término "tratamiento", tal y como se utiliza en el presente documento, engloba cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, particularmente un humano, e incluye: (a) prevenir la aparición de la enfermedad en un individuo que puede estar predispuesto a la enfermedad pero a quien no se le ha diagnosticado todavía la misma; (b) inhibir enfermedad, es decir, detener su progreso; o aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de la enfermedad y/o sus síntomas o afecciones.

El término "individuo" tal y como se utiliza en el presente documento se refiere a mamíferos. Por ejemplo, los mamíferos contemplados por la presente invención incluyen humanos, primates, animales domesticados tales como vacas, ovejas, cerdos, caballos y similares.

Compuestos

El inhibidor de la esteroide sulfatasa usado en la fabricación de un medicamento para la prevención o el tratamiento de las contracciones uterinas prematuras, es capaz de inhibir una enzima esteroide sulfatasa (E.C.3.1.6.2). El inhibidor de la esteroide sulfatasa de acuerdo con la invención puede ser cualquier compuesto adecuado. Ejemplos de inhibidores de la esteroide sulfatasa se presentan en Horvath et al., 2005, véase más arriba; Nussbaumer et al., 2004, *Medicinal Research Reviews* 24(4), 529-576; Poirier et al., 1999, *Expert Opin. Ther. Patents*, 9(8), 1083-1099; Nussbaumer et al., 2003, *Expert Opin. Ther. Patents*, 13(5), 605-625 y Reed et al., 2005, *Endocrine Rev.*, 26(2), 171-202; Purohit et al., 1998, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 64 (5):269-275.

En una realización, el inhibidor de la esteroide sulfatasa de acuerdo con la invención comprende un grupo sulfamato. En este aspecto, el inhibidor de la esteroide sulfatasa se denomina un compuesto sulfamato. El término "sulfamato" incluye un éster del ácido sulfámico, o un éster de un derivado N-sustituido del ácido sulfámico, o una sal de los mismos. Ejemplos de sulfamatos se proporcionan en Winum et al., 2005, *Medicinal Research Reviews*, 25 (2), 186-228. El grupo sulfamato tiene preferentemente la Fórmula (I) que se describe más adelante.

Composiciones

La invención proporciona composiciones farmacéuticas de inhibidores de la esteroide sulfatasa útiles para el tratamiento de las contracciones uterinas prematuras. La invención proporciona adicionalmente métodos para el tratamiento de un paciente mamífero, y más preferentemente un paciente humano, que está sufriendo contracciones uterinas prematuras.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener uno o más inhibidores de la esteroide sulfatasa en cualquier forma descrita en el presente documento. Las composiciones de esta invención pueden comprender adicionalmente uno o más ingredientes adicionales farmacéuticamente aceptables, tales como el alumbre, estabilizantes, agentes antimicrobianos, tampones, agentes colorantes, agentes saborizantes, adyuvantes, y similares.

Los compuestos de la invención, junto con un adyuvante, vehículo, diluyente o excipiente empleado convencionalmente se les puede dar la forma de composiciones farmacéuticas y dosis unitarias de las mismas, y en tal forma se pueden emplear como sólidos, tales como comprimidos o cápsulas llenas, o líquidos tales como soluciones, suspensiones, emulsiones, elixires, o cápsulas llenas con los mismos, todas ellas para uso oral, o en
5 forma de soluciones estériles inyectables para uso parenteral (que incluye el subcutáneo). Tales composiciones farmacéuticas y formas unitarias de dosificación de las mismas pueden comprender ingredientes en proporciones convencionales, con o sin compuestos o principios activos adicionales, y tales formas de dosis unitaria pueden contener cualquier cantidad eficaz del principio activo proporcional al intervalo diario de dosificación que se va a emplear. Las composiciones de acuerdo con la invención son preferentemente inyectables.

10 Las composiciones de esta invención pueden ser también formulaciones líquidas, que incluyen, si bien no se limitan a las mismas, suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes, y elixires acuosos u oleosos. Formas líquidas adecuadas para administración oral pueden incluir un vehículo adecuado acuoso o no acuoso con tampones, agentes de suspensión y dosificación, colorantes, saborizantes y similares. Las composiciones se pueden formular también como un producto seco para su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales
15 preparaciones líquidas pueden contener aditivos que incluyen, si bien no se limitan a los mismos, agentes de suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos y conservantes. Los agentes de suspensión incluyen, si bien no se limitan a los mismos, el jarabe de sorbitol, la metilcelulosa, el jarabe glucosa/azúcar, la gelatina, la hidroxietilcelulosa, la carboximetilcelulosa, el gel de estearato de aluminio, y grasas hidrogenadas comestibles. Los
20 agentes emulsionantes incluyen, si bien no se limitan a los mismos, la lecitina, el monooleato de sorbitán, y la goma arábiga. Los vehículos no acuosos incluyen, si bien no se limitan a los mismos, aceites comestibles, el aceite de almendras, el aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos, el propilenglicol, y el alcohol etílico. Los conservantes incluyen, si bien no se limitan a los mismos, el p-hidroxibenzoato de metilo o propilo y el ácido sórbico. Materiales adicionales así como técnicas de procesamiento y similares se exponen en la Parte 5 de *Remington's
25 Pharmaceutical Sciences*, 21ª Edición, 2005, Universidad de las Ciencias en Filadelfia, Lippincott Williams & Wilkins, que se incorpora en esta memoria por referencia.

Las composiciones sólidas de esta invención pueden estar en forma de comprimidos o pastillas para chupar formulados de manera convencional. Por ejemplo, los comprimidos y cápsulas para administración oral pueden
30 contener excipientes convencionales que incluyen, si bien no se limitan a los mismos, agentes aglomerantes, cargas, lubricantes, disgregantes y agentes humectantes. Los agentes aglutinantes incluyen, si bien no se limitan a los mismos, el jarabe, la goma arábiga, la gelatina, el sorbitol, la goma tragacanto, el mucilago de almidón y la polivinilpirrolidona. Las cargas incluyen, si bien no se limitan a las mismas, la lactosa, el azúcar, la celulosa microcristalina, el almidón de maíz, el fosfato de calcio, y el sorbitol. Los lubricantes incluyen, si bien no se limitan a
35 los mismos, el estearato de magnesio, el ácido esteárico, el talco, el polietilenglicol, y la sílice. Los disgregantes incluyen, si bien no se limitan a los mismos, el almidón de patata y el almidón glicolato sódico. Los agentes humectantes incluyen, si bien no se limitan al mismo, el lauril-sulfato de sodio. Los comprimidos se pueden recubrir de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

40 Las composiciones inyectables se basan normalmente en la solución salina inyectable estéril o la solución salina tamponada con fosfato u otros vehículos inyectables conocidos en la técnica.

Las composiciones de esta invención se pueden formular también como supositorios, que pueden contener bases de supositorio que incluyen, si bien no se limitan a los mismos, la manteca de cacao o glicéridos. Las composiciones
45 de esta invención se pueden formular también para inhalación, las cuales pueden estar en una forma que incluye, si bien no se limita a las mismas, una solución, suspensión, o emulsión que se puede administrar en forma de polvo seco o en forma de un aerosol utilizando un propulsor, tal como el diclorodifluorometano o el triclorofluorometano. Las composiciones de esta invención pueden ser también formulaciones transdérmicas formuladas que comprenden vehículos acuosos o no acuosos que incluyen, si bien no se limitan a los mismos, cremas, ungüentos, lociones,
50 pastas, emplastos medicinales, parches, o membranas.

Las composiciones de esta invención se pueden formular también para administración parenteral que incluye, si bien no se limitan a las mismas, mediante inyección o infusión continua. Las formulaciones para inyección pueden encontrarse en forma de suspensiones, soluciones, o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden
55 contener agentes de formulación que incluyen, si bien no se limitan a los mismos, agentes de suspensión, estabilizantes y dispersantes. La composición se puede proporcionar también en forma de polvo para su reconstitución con un vehículo adecuado que incluye, si bien no se limitan a la misma, el agua estéril exenta de pirógenos.

60 Las composiciones de esta invención se pueden formular también como una preparación de tipo depósito, que se puede administrar mediante implantación o mediante inyección intramuscular. Las composiciones se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (en forma de una emulsión en un aceite aceptable, por ejemplo), resinas de intercambio iónico, o en forma de derivados muy poco solubles (en forma de una sal muy poco soluble, por ejemplo).

65

Las composiciones de esta invención se pueden formular también en forma de preparación de liposomas. La preparación de liposomas puede comprender liposomas que penetran en las células de interés o en el estrato córneo, y se fusionan con la membrana celular, dando como resultado el suministro del contenido del liposoma a la célula. Otras formulaciones adecuadas pueden emplear niosomas. Los niosomas son vesículas lipídicas similares a los liposomas, con membranas que consisten principalmente en lípidos no iónicos, algunas formas de los cuales son eficaces para el transporte de compuestos a través del estrato córneo. Los compuestos de esta invención se pueden administrar también en formas de liberación sostenida o a partir de sistemas de administración de fármacos de liberación sostenida. Una descripción de materiales representativos de liberación sostenida se puede encontrar también en los materiales incorporados en *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

Modo de administración

Las composiciones de esta invención se pueden administrar de cualquier manera que incluye, si bien no se limita a las mismas, las vías oral, parenteral, sublingual, transdérmica, vaginal, rectal, transmucosa, tópica, mediante inhalación, mediante administración bucal o intranasal, o combinaciones de las mismas. La administración parenteral incluye, si bien no se limita a las mismas, la intravenosa, la intraarterial, la intraperitoneal, la subcutánea, la intramuscular, la intratecal, y la intraarticular. Las composiciones de esta invención se pueden administrar también en forma de un implante, que permite la liberación lenta de las composiciones, así como de una infusión i.v. lenta controlada. En una realización preferente, los inhibidores de la esteroide sulfatasa de acuerdo con la invención se administran por vía oral.

Esta invención se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos que siguen, los cuales no se pretende que limiten en modo alguno el alcance de la invención.

La dosificación administrada, en forma de dosis únicas o múltiples, a un individuo variará dependiendo de diversos factores, que incluyen las propiedades farmacocinéticas, las condiciones y características del paciente (sexo, edad, peso corporal, estado de salud, tamaño), la extensión de los síntomas, los tratamientos concurrentes, la frecuencia de tratamiento y el efecto deseado.

Combinación

De acuerdo con la invención, el inhibidor de la esteroide sulfatasa y formulaciones farmacéuticas del mismo se pueden administrar solos o combinados con un co-agente útil en el tratamiento de las contracciones uterinas prematuras, tales como sustancias útiles en el tratamiento y/o la prevención del parto antes de término, por ejemplo un co-agente seleccionado entre agentes tocolíticos tales como los inhibidores del receptor de oxitocina (por ejemplo, el atosibán) y progesterona o progestinas, agonistas beta-2 (por ejemplo, la ritodrina), inhibidores de la ciclo-oxigenasa (por ejemplo, la indometacina), bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, la nifedipina) o antibióticos.

La invención engloba la administración de un inhibidor de la esteroide sulfatasa o de una formulación farmacéutica del mismo, en la que el inhibidor de la esteroide sulfatasa o la formulación farmacéutica del mismo se administra a un individuo anteriormente, simultáneamente o posteriormente a otros regímenes o co-agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de las contracciones uterinas prematuras (por ejemplo, regímenes multifármaco), en una cantidad terapéuticamente eficaz. Los inhibidores de la esteroide sulfatasa o las formulaciones farmacéuticas de los mismos que se administran simultáneamente con dichos co-agentes se pueden administrar en la misma o en diferentes composiciones y por la misma o por diferentes vía de administración.

Pacientes

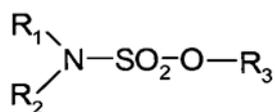
En una realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren contracciones uterinas prematuras.

En una realización adicional, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes que sufren parto antes de término.

En otra realización, los pacientes de acuerdo con la invención son pacientes con alto riesgo de presentar un parto antes de término tales como los pacientes con gestaciones múltiples, historia de parto antes de término, rotura prematura de la membrana, trastornos de hipertensión en el embarazo, restricción del crecimiento intrauterino, hemorragia anteparto, hidramnios, incompetencia cervical y malformación uterina.

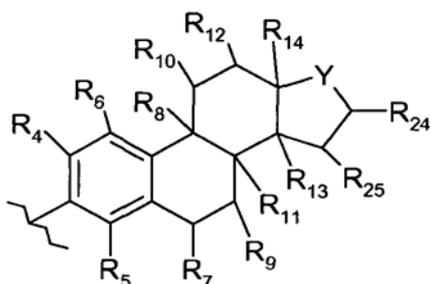
Uso de acuerdo con la invención

En una realización, la invención proporciona un uso del inhibidor de la esteroide sulfatasa, así como de sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o una afección asociadas a las contracciones uterinas prematuras, en la que el inhibidor de la esteroide sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I):



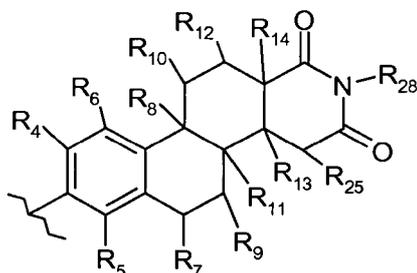
(I)

en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil (C₁-C₆) arilo opcionalmente sustituido, alquil (C₁-C₆) heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil (C₁-C₆) cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido, alquil (C₁-C₆) heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquil (C₃-C₈) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y heterocicloalquil-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, o R¹ y R² forman juntos un grupo alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido; R³ es un grupo seleccionado entre un grupo de Fórmulas (II'), (II''), (III') y (IV'):



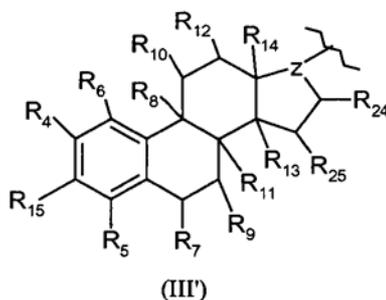
(II')

R²⁴ y R²⁵ se seleccionan independientemente entre H; OH; halógeno; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; acilamino opcionalmente sustituido; amino opcionalmente sustituido y sulfonilo opcionalmente sustituido; Y se selecciona entre acilo opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; -C(O)-; alquilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido; alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido; alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido; alquileno C₂-C₆ opcionalmente sustituido; C=NOR²⁹ y CR²⁶R²⁷ opcionalmente sustituidos; R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente entre H; OH; nitrilo; sulfamato opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; carbonilo opcionalmente sustituido; amino opcionalmente sustituido; nitrilo opcionalmente sustituido; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido tal como fenil-alquilo C₁-C₆ (por ejemplo, un alquilfenil-metilo tal como 4-terc-butilfenil-metilo, un halogenofenil-metilo tal como 3-bromofenil-metilo; fenil-metilo); aminocarbonilo opcionalmente sustituido; acilamino opcionalmente sustituido; alcocarbonilo opcionalmente sustituido; y sulfonilo opcionalmente sustituido; R²⁹ se selecciona entre H; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, y carbonilo opcionalmente sustituido,

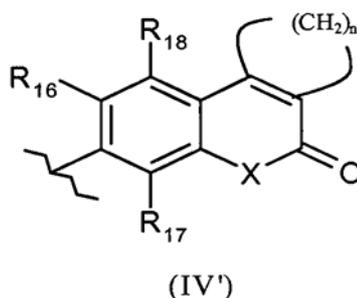


(II'')

R²⁸ se selecciona entre H; OH; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; tal como metilo opcionalmente sustituido, etilo opcionalmente sustituido, propilo opcionalmente sustituido, pentilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, n-pentilo, bromo-pentilo), hexilo opcionalmente sustituido; alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido tal como propilenilo; aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido tal como bencilo opcionalmente sustituido (bencilo, 4-t-butilbencilo); heteroaril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido tal como piridin-metilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, (3-piridinil)-metilo); cicloalquil (C₃-C₈) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido tal como ciclopropil-metilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido; y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,



Z es CR³⁰; R³⁰ se selecciona entre H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido,



5

n es un número entero seleccionado de entre 3 y 14, particularmente entre 3 y 10, tal como entre 3 y 5 en la que R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente entre H; halógeno; nitro; amino opcionalmente sustituido; sulfanilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, SCH₃ o SC₂H₅); acilo opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido tal como metoxi opcionalmente sustituido; tioalquilo opcionalmente sustituido; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido tal como etilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, C₂H₅), metilo opcionalmente sustituido tal como metilo sustituido con halógeno (por ejemplo, CF₂H); alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido; alcoxi-alquilo opcionalmente sustituido tal como metoximetilo opcionalmente sustituido; amino-alquilo opcionalmente sustituido; cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido; y arilo opcionalmente sustituido; R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ se seleccionan independientemente entre H; OH; halógeno y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido tal como metilo opcionalmente sustituido; R¹⁵ se selecciona entre H; OH; halógeno; sulfamato y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido tal como metilo opcionalmente sustituido; R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ se seleccionan independientemente entre H; OH; halógeno; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; acilamino opcionalmente sustituido; amino opcionalmente sustituido y sulfonilo opcionalmente sustituido; R¹⁹ y R²⁰ se seleccionan independientemente entre H; OH; halógeno; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido tal como metilo opcionalmente sustituido (por ejemplo, 4-metilo, 3,4-dimetilo) y propilo opcionalmente sustituido; alquenilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; acilamino opcionalmente sustituido; amino opcionalmente sustituido y sulfonilo opcionalmente sustituido; o R¹⁹ y R²⁰ forman juntos un anillo cicloalquilo C₃-C₁₄ opcionalmente sustituido; R²¹ se selecciona entre H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; R²² y R²³ se seleccionan independientemente entre H; OH; halógeno; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; D es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado entre cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; X se selecciona entre O; NR²¹ y CR²²R²³

En una realización particular, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en el que el inhibidor de la esteroide sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en la que R¹ y R² se seleccionan independientemente entre H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido.

En una realización particular, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en el que el inhibidor de la esteroide sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en la que al menos uno de R¹ y R² es H.

En una realización particular adicional, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en el que el inhibidor de la esteroide sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en la que cada uno de R¹ y R² es H.

En otra realización particular, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en el que el inhibidor de la esteroide sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en la que R³ tiene la Fórmula (II).

En una realización particular adicional, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en el que el inhibidor de la esteroide sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en la que R³ tiene la Fórmula (IV') y en la que R¹⁶, R¹⁷ y R¹⁸ son tal como se han definido anteriormente; n es 5.

45

En otra realización particular, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en el que el inhibidor de la esteroide sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en la que R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} y R^{13} son H.

5 En otra realización particular, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en el que el inhibidor de la esteroide sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en la que R^3 tiene la Fórmula (II') e Y se selecciona entre -C(O)-; C(OH) R^{27} y CHR 27 .

10 En otra realización particular, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en el que el inhibidor de la esteroide sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en la que R^3 tiene la Fórmula (II'') y R^{28} se selecciona entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido y alqueniilo C₂-C₆ opcionalmente sustituido.

En otra realización particular, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en el que el inhibidor de la esteroide sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en la que R^3 tiene la Fórmula (II'') y R^{28} es H.

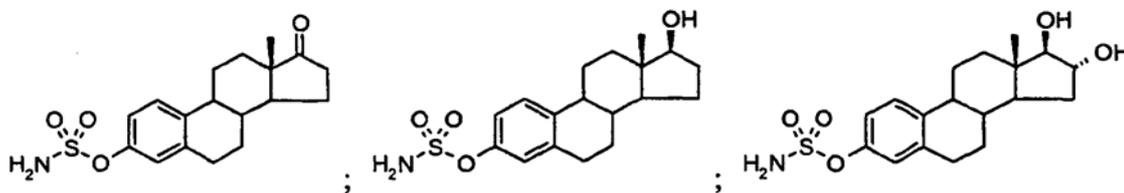
15 En otra realización particular, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en el que el inhibidor de la esteroide sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en la que R^3 tiene la Fórmula (III') y R^{15} es alcoxi opcionalmente sustituido.

20 En otra realización particular, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en el que el inhibidor de la esteroide sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en la que R^3 tiene la Fórmula (III') y R^{15} es metoxi.

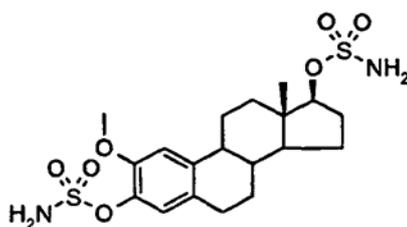
En otra realización particular, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en el que el inhibidor de la esteroide sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en la que R^3 tiene la Fórmula (IV') y n se selecciona de entre 3 y 7.

25 En una realización particular adicional, la invención proporciona un uso de acuerdo con la invención en el que el inhibidor de la esteroide sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I) en la que R^3 tiene la Fórmula (IV') y n se selecciona de entre 3 y 5.

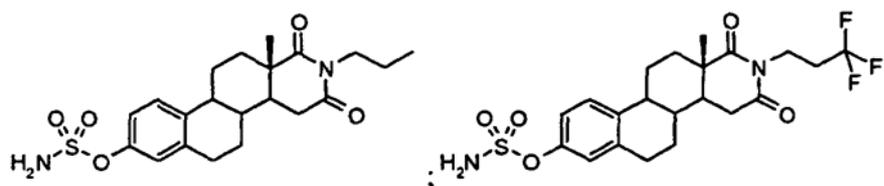
30 En una realización particular, los inhibidores de la esteroide sulfatasa de la invención incluyen en particular aquellos de Fórmula (I) en la que R^3 tiene la Fórmula (II') y se seleccionan entre el siguiente grupo:



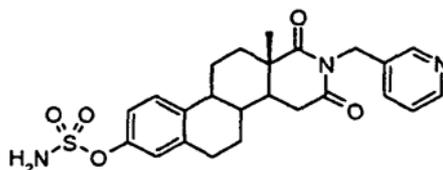
35 y



40 En otra realización particular, los inhibidores de la esteroide sulfatasa de la invención incluyen en particular aquellos de Fórmula (I) en la que R^3 tiene la Fórmula (II'') y se seleccionan entre el siguiente grupo:

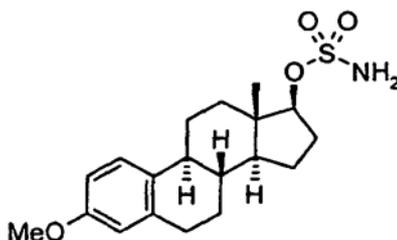


y



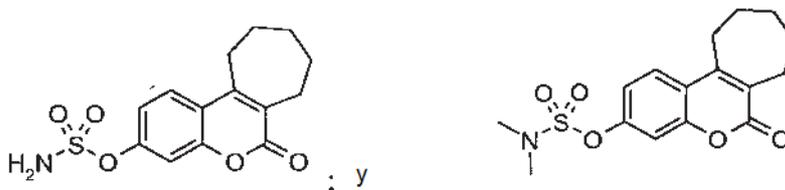
En otra realización particular, los inhibidores de la esteroide sulfatasa de la invención incluyen en particular aquellos de Fórmula (I) en la que R³ tiene la Fórmula (III') tal como el siguiente compuesto:

5



En otra realización particular, los inhibidores de la esteroide sulfatasa de la invención incluyen en particular aquellos de Fórmula (I) en la que R³ tiene la Fórmula (IV') y se seleccionan entre el siguiente grupo:

10



En otra realización, la invención proporciona un inhibidor de la esteroide sulfatasa, así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de las contracciones uterinas prematuras.

15

En otra realización, la invención proporciona un uso, un inhibidor de la esteroide sulfatasa de acuerdo con la invención en el que la condición de las contracciones uterinas prematuras es el parto antes de término.

20

En otra realización, la invención proporciona un uso, un inhibidor de la esteroide sulfatasa de acuerdo con la invención en el que el inhibidor de la esteroide sulfatasa se ha de administrar en combinación con un co-agente útil en el tratamiento de las contracciones uterinas.

25

Los inhibidores de la esteroide sulfatasa de acuerdo con la presente invención comprenden también sus tautómeros, sus isómeros geométricos, sus formas ópticamente activas como enantiómeros, diastereoisómeros y sus formas racemato, así como sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Síntesis de los inhibidores de la esteroide sulfatasa:

30

Los inhibidores de la esteroide sulfatasa se pueden preparar a partir de materias primas fácilmente disponibles utilizando métodos y procedimientos conocidos por los expertos. Se apreciará que en los casos en los que se dan condiciones experimentales normales o preferentes (es decir, temperaturas de reacción, tiempo, moles de reactivos, disolventes, etc.), se pueden usar también otras condiciones experimentales, a menos que se indique lo contrario. Las condiciones de reacción óptimas pueden variar con los reactivos o disolventes particulares usados, si bien tales condiciones pueden ser determinadas por el experto en la materia, usando procedimientos de optimización rutinarios. Métodos de síntesis para la obtención de compuestos inhibidores de la esteroide sulfatasa, y particularmente sulfamatos, se describen en los documentos WO 2007/099304; WO 04/085459; WO 03/033518; WO 96/05216; Woo et al., 2000, *Chemistry & Biology*, 7(10), 773-791; Fischer et al., 2003, *Bioorg Med Chem*, 1685; Leese et al., 2005, *J. Med. Chem.*, 48, 5243-5256 y Horwarth et al., 1994, *J. Med. Chem.*, 37, 219-221.

35

40

Si los métodos de síntesis anteriores no se pueden aplicar para obtener los inhibidores de la esteroide sulfatasa de acuerdo con la invención y/o los compuestos intermedios necesarios, se deben usar métodos de preparación adecuados conocidos por el experto en la materia. En general, las rutas de síntesis para cualquier inhibidor de la esteroide sulfatasa individual dependerán de los sustituyentes específicos de cada molécula y de la fácil disponibilidad de los intermedios necesarios; siendo valorados de nuevo tales factores por los expertos habituales en la materia. Para todos los métodos de protección y desprotección, véanse Philip J. Kocienski, en "Protecting

45

Groups", Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2005, y Theodora W. Greene y Peter G. M. Wuls en "Protective Groups in Organic Synthesis ", Wiley Interscience, 4ª edición 2006. Los compuestos de esta invención se pueden aislar en asociación con moléculas de disolvente mediante cristalización a partir de la evaporación de un disolvente apropiado. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los inhibidores de la esteroide sulfatasa que contienen un centro básico, se pueden preparar de manera convencional. Por ejemplo, una solución de la base libre se puede tratar con un ácido adecuado, bien puro o bien en una solución adecuada, y la sal resultante se puede aislar por filtración o por evaporación al vacío del disolvente de reacción. Sales de adición de base farmacéuticamente aceptables se pueden obtener de manera análoga mediante tratamiento de una solución de un inhibidor de la esteroide sulfatasa con una base adecuada. Ambos tipos de sales se pueden formar o interconvertir utilizando técnicas de resinas de intercambio iónico.

A continuación, se ilustrará la presente invención por medio de algunos ejemplos, que no deben considerarse como limitantes del alcance de la invención.

15 **Las abreviaturas siguientes se refieren respectivamente a las definiciones a continuación:**

dGA (día de la edad gestacional), **h** (hora), **IM** (intramuscular), **i.g.** (intragástrica), **i.v.** (intravenosa), **kg** (kilogramo), **MBq** (megabequerelios), **µm** (micrómetro), **mg** (miligramo), **min** (minuto), **mU** (miliunidades), **p.c.** (post-coito), **ACTH** (hormona adrenocorticotrópica), **AF** (líquido amniótico), **CRF** (factor liberador de corticotropina), **DHEAS** (sulfato de deshidroepiandrosterona), **EDTA** (ácido etilendiaminetetraacético), **E1S** (sulfato de estrona), **IP** (placa de Imagen), **CL** (cromatografía líquida), **EM** (espectrometría de masas), **OT** (oxitocina), **PBMC** (células mononucleares de sangre periférica), **STS** (esteroide sulfatasa), **STS-I** (inhibidor de la esteroide sulfatasa).

25 **Ejemplo 1: Medición de la capacidad para atravesar la barrera placentaria**

Se puede investigar la capacidad de un inhibidor de la esteroide sulfatasa de acuerdo con la invención para atravesar la barrera placentaria tal como sigue. Este ensayo se realizó con un inhibidor de la esteroide sulfatasa de acuerdo con la invención (sulfamato de estradiol o E2MATE) que se usa para el tratamiento de síntomas relacionados con la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas o hysterectomizadas.

Seis ratas albinas hembra recibieron una dosis única de bolo intravenoso de 0,47 mg de sulfamato de estradiol marcado con ¹⁴C por kg. Seis ratas albinas hembra, tres ratas albinas preñadas y cuatro ratas pigmentadas hembra recibieron 1 mg de sulfamato de estradiol marcado con ¹⁴C por kg en forma de dosis intragástrica. Los animales se sacrificaron en diferentes momentos (hembras albinas i.v.: 15 min, 1 h, 3 h, 7 h, 1 día y 7 días; hembras albinas i.g.: 15 min, 1 h, 3 h, 7 h, 1 día y 7 días; albinas preñadas (18 días p.c.) i.g.: 1 h, 7 h y 1 día y hembras pigmentadas i.g.: 1 h, 1 día, 7 días y 14 días - el animal de 14 días no se diseccionó, debido a que no se observó indicio alguno de fijación a estructuras que contuvieran melanina en el animal de 7 días). Los animales se congelaron a fondo en una mezcla de hexano y hielo seco y se incrustaron en un bloque de carboximetilcelulosa, que se congeló y se almacenó a aproximadamente -20 °C. Se utilizaron patrones externos para la evaluación semicuantitativa de los radioluminogramas y se prepararon mediante adiciones de un concentrado de eritrocitos con concentraciones diferentes de radiactividad ¹⁴C. Se perforaron poros en un bloque separado de carboximetilcelulosa, se llenaron con patrones externos y se congelaron a aproximadamente -20 °C. Se tomaron secciones sagitales de cuerpo entero de 50 µm de espesor de cada animal y del bloque patrón externo utilizando un criomicrotomo Leica CM 3600. Después de la liofilización de las secciones en el criostato durante un tiempo mínimo de 48 horas, se expusieron las mismas a una Placa de Imagen (IP) durante un periodo de 4 a 24 horas y se escaneó la IP utilizando el analizador de bioimágenes BAS 2000. Para su evaluación, las muestras patrón externas se refirieron a una escala de colores utilizando el programa AIDA (*Advanced Image Data Analysis*, versión 3.10, Raytest, Alemania), representando cada color una concentración de radiactividad específica (MBq). Los diferentes tejidos se compararon semicuantitativamente con los patrones externos y se determinaron los intervalos de concentración.

La distribución del radiomarcador en los animales albinos preñados era similar comparada con la distribución en las ratas albinas hembra después de la administración intragástrica. Al cabo de 1 hora después de la dosificación, las concentraciones de ¹⁴C eran ligeramente superiores en los animales preñados y al cabo de 7 h la concentración general de radiomarcador era inferior que en los animales no preñados, y las concentraciones de radiomarcador ¹⁴C en el feto, el hígado fetal y la placenta se encontraban en el intervalo alto 1 hora después de la dosificación. La glándula mamaria y las membranas fetales exhibían concentraciones medias. Al cabo de 7 horas y 1 día después de la dosificación, las concentraciones de ¹⁴C disminuyeron, pero estaban comprendidas todavía entre las concentraciones del intervalo bajo superiores y las de intervalo alto inferiores.

Esto indicaba que un inhibidor de la esteroide sulfatasa de acuerdo con la invención (sulfamato de estradiol o E2MATE) y/o su metabolito principal, un inhibidor de la esteroide sulfatasa de acuerdo con la invención (sulfamato de estrona o E1MATE), atravesaba de manera reversible la barrera placentaria, lo cual respalda una disponibilidad local del inhibidor de la esteroide sulfatasa de acuerdo con la invención para una actividad eficaz en la prevención/el tratamiento de las contracciones uterinas prematuras.

Ejemplo 2: Toxicidad de desarrollo en ratas

La seguridad del uso de un inhibidor de la esteroide sulfatasa de acuerdo con la invención, medida por los efectos nulos o menores inducidos en el desarrollo del feto durante la gestación en ratas preñadas, se puede investigar tal como sigue.

Se investigaron los efectos de un inhibidor de la esteroide sulfatasa de acuerdo con la invención (sulfamato de estradiol o E2MATE) sobre el desarrollo embrionario y fetal de ratas cuando se administró durante el periodo de organogénesis (días 6 a 17 de la gestación). Cuatro grupos, cada uno con 20 ratas hembra Sprague-Dawley apareadas por periodos, se dosificaron con 0 (control), 7,5, 22 o 60 µg/kg/día de sulfamato de estradiol desde el día 6 al día 17 de la gestación. Un grupo adicional de 20 hembras se dosificó con etinilestradiol a 80 µg/kg/día y actuó como control positivo.

Se registraron las observaciones clínicas, el peso corporal y el consumo de alimento y se evaluó el progreso y el resultado de la preñez el día 20 de la gestación. Se llevó a cabo la patología fetal para evaluar anomalías y variaciones en todos los fetos.

Se consideró que un nivel sin efecto observado (NOEL) del sulfamato de estradiol para la toxicidad en las hembras era de aproximadamente 7,5 µg/kg/día. La toxicidad observada en las hembras a las dosis mayores se limitaba a una reducción del consumo de alimento y una reducción asociada del aumento de peso corporal durante la gestación.

A aproximadamente 22 µg/kg/día de un inhibidor de la esteroide sulfatasa de acuerdo con la invención (sulfamato de estradiol o E2MATE) y aproximadamente 80 µg/kg/día de etinilestradiol (control positivo) se observaban algunos efectos menores en los fetos pero sin acción teratogénica alguna.

Por esta razón se consideró que el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) del sulfamato de estradiol para el desarrollo fetal era aproximadamente 22 µg/kg/día.

Ejemplo 3: Toxicidad de desarrollo en conejos

La seguridad del uso de un inhibidor de la esteroide sulfatasa de acuerdo con la invención, medida por los efectos nulos o menores inducidos en el desarrollo del feto durante la gestación en conejas preñadas, se puede investigar tal como sigue.

Se investigaron los efectos de un inhibidor de la esteroide sulfatasa de acuerdo con la invención (sulfamato de estradiol o E2MATE) sobre el desarrollo embrionario y fetal de conejos cuando se administró durante el periodo de organogénesis (días 6 a 18 de la gestación). Cuatro grupos, cada uno con entre 20 y 25 conejos hembra blancos de Nueva Zelanda apareados por periodos se dosificaron con 0 (control), 5, 15 o 50 µg/kg/día desde el día 6 al día 18 de la gestación. A un grupo adicional de 20 hembras se les administró etinilestradiol a razón de 50 µg/kg/día y actuó como control positivo. Se registraron las observaciones clínicas, el peso corporal y el consumo de alimento y se evaluó el progreso y el resultado de la preñez el día 28 de la gestación. Se llevó a cabo la patología fetal para evaluar anomalías y variaciones en todos los fetos.

Se consideró que el nivel sin efecto adverso observado para la toxicidad materna durante el periodo de organogénesis era de aproximadamente 5 µg/kg/día. Los efectos maternos relacionados con la dosificación a dosis mayores se caracterizaron por una reducción del aumento de peso corporal y del consumo de alimento, y se limitaron a los mismos. El sulfamato de estradiol era por regla general mejor tolerado por las hembras en este estudio que el etinilestradiol (control positivo). Por esta razón se consideró que el nivel sin efecto adverso observado (NOAEL) para el desarrollo embrio-fetal después del tratamiento con la E2MATE era de aproximadamente 15 µg/kg/día.

Ejemplo 4: Inhibición de las contracciones uterinas inducidas por la OT

Los inhibidores de la esteroide sulfatasa de acuerdo con la invención se pueden ensayar para determinar su actividad en la inhibición y/o la disminución del parto antes de término en el ensayo siguiente, particularmente para establecer el comienzo/la duración de la acción y las concentraciones eficaces en plasma que afectan al bloqueo de las contracciones uterinas inducidas por la OT en monas Rhesus preñadas.

Farmacocinética y farmacodinámica en monas preñadas

Tres monas Rhesus preñadas se instrumentan quirúrgicamente en un dispositivo de protección con camisa (a aproximadamente 55 dGA) y catéter (a aproximadamente 70 dGA). La hemodinámica fetal se registra mediante ultrasonografía Doppler a aproximadamente 75-79 dGA y durante toda la duración del estudio tal como a aproximadamente 86 dGA, aproximadamente 113-115 dGA, aproximadamente 129-131 dGA, aproximadamente 141-143 dGA, aproximadamente 157-159 dGA y aproximadamente 165-175 dGA: se usa una inyección de ketamina

(10-20 mg, i.v.) para sedación ligera durante la dosificación oral, seguida de 100 mg de inyección IM para el procedimiento convencional de ultrasonidos (45 min).

5 Se administra a aproximadamente 80 dGA una dosis oral única de un inhibidor de la esteroide sulfatasa de acuerdo con la invención (sulfamato de estradiol o E2MATE) a una dosificación de aproximadamente 0,2- o 1- o 4 mg/kg. Se observa un tiempo de eliminación por lavado de un mínimo de 14 días.

10 A aproximadamente 100 dGA se repite entonces una dosificación oral de sulfamato de estradiol dos veces a la semana (aproximadamente cada 4 días) hasta aproximadamente 160 dGA (es decir, 156 dGA). Se realiza una extracción frecuente de sangre durante un periodo de 5 días después de la administración de una dosis única, los días primero y último de la administración repetida (o un tiempo mayor, basado en $t_{1/2}$). Se llevan a cabo extracciones de sangre (3 ml), divididas entre el análisis de sulfamato de estrona /exposición de sangre entera a sulfamato de estrona (sangre entera recogida en tubos recubiertos con EDTA) y la dosificación de la actividad de la STS en las PBMC, y el panel de esteroides. Se lleva a cabo la monitorización fetal periódica no invasiva (es decir, las mediciones de la hemodinámica cardiovascular y del crecimiento mediante ultrasonido Doppler). Se realizan exámenes/frotis cervicales periódicos durante todo el estudio. Se llevó a cabo la extracción del feto con corte C (cesárea) a 160 dGA (para recoger sangre, líquido amniótico y tejidos).

20 Se miden los parámetros siguientes:

- niveles maternos de sulfamato de estradiol y su metabolito principal activo, el sulfamato de estrona, (niveles fetales en el corte C) en sangre entera mediante CL-EM/EM;
- actividad inhibidora de la STS en PBMC maternas (niveles fetales en el corte C) determinados por medición mediante radioensayo (recuento de centelleo líquido en modo dual ($^3\text{H}/^{14}\text{C}$) tal como sigue: se midió la conversión de sulfato de estrona a estrona por la STS mediante recuento de centelleo de líquido. Se refirió la actividad de la STS al número de células presentes y al contenido de proteínas de la muestra. Las células se sometieron a recuento mediante un ensayo de fluorescencia que correlacionaba la señal de ADN con el número de células, y el contenido de proteínas se determinó mediante el método de Bradford (Bradford, 1976, *Anal. Biochem.*, 72, 248). La actividad de la STS se evaluó mediante la adición a la muestra de sulfato de estrona marcado con tritio. Después de la incubación, la estrona convertida (todavía radiomarcada) se extrajo con el cóctel orgánico de centelleo mientras que el sulfato de estrona restante se mantenía en la muestra acuosa. Se añadió ^{14}C -estrone antes de la extracción como patrón interno. La actividad de la estrona se midió mediante centelleo líquido.
- Panel de esteroides maternos tales como androsterona, DHEA-S, DHEA, estradiol, estrona, progesterona, cortisol (líquido fetal y amniótico en el corte C) mediante Elisa, CL-EM/EM o radioinmunoensayo, dependiendo de la hormona;
- análisis del tejido placentario para determinar la actividad de la STS y los niveles del sulfamato de estradiol y su metabolito activo principal, el sulfamato de estrona, (en el corte C), mediante mediciones de radioensayo y CL-EM/EM, respectivamente;
- 40 - análisis del tejido fetal (tal como de hígado) y del tejido gestacional para determinar la actividad de la STS, y los niveles del sulfamato de estradiol y de su metabolito activo principal, el sulfamato de estrona (en el corte C).

Farmacocinética y sensibilidad a la oxitocina en monas preñadas

45 Se lleva a cabo el mismo protocolo experimental que el descrito anteriormente en el que se realiza una prueba de provocación con oxitocina (OT) a aproximadamente 75-79 dGA con dosis crecientes de OT realizada mediante el aumento de la tasa de infusión de una dilución de una solución madre de OT (10 mU/ml): infusión de OT a 2 mU/kg/h, tasa de infusión 2 ml/h (30 min); infusión de OT a 4 mU/kg/h, tasa de infusión 4 ml/h (30 min); infusión de OT a 8 mU/kg/h, tasa de infusión 8 ml/h (30 min); infusión de OT a 16 mU/kg/h, tasa de infusión 16 ml/h (30 min);
50 infusión de OT a 32 mU/kg/h, tasa de infusión 32 ml/h (30 min); infusión de OT a 64 mU/kg/h, tasa de infusión 64 ml/h (30 min).

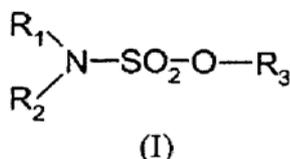
55 A aproximadamente 80 dGA, se administra una dosis oral única de sulfamato de estradiol a aproximadamente 1 mg/kg. Se observa un tiempo de eliminación por lavado de 14 días como mínimo.

60 A aproximadamente 95 dGA, se realiza una provocación de la sensibilidad a la oxitocina (OT), tal y como se describe anteriormente. A aproximadamente 100 dGA, se administra una dosis oral única de sulfamato de estradiol a 1 mg/kg. Se observa un tiempo de eliminación por lavado de 14 días como mínimo. Se repite este protocolo (provocación con OT seguida de la administración de sulfamato de estradiol aproximadamente 6 días después de la provocación con OT y un tiempo de eliminación por lavado de aproximadamente 14 días) hasta el parto.

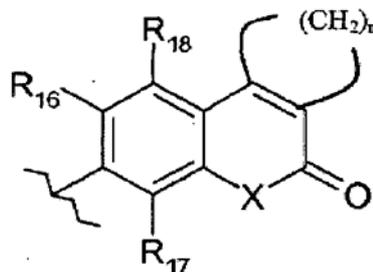
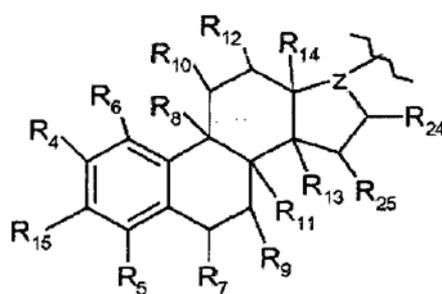
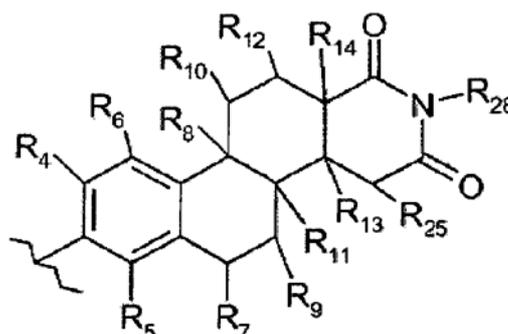
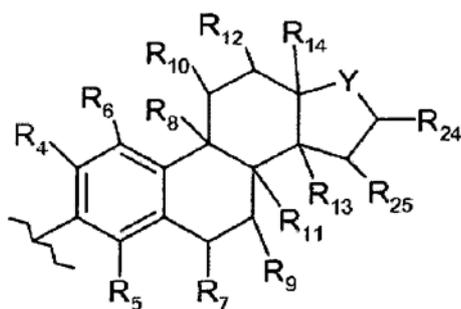
Se siguen los mismos parámetros que los descritos en el Ejemplo 1.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un inhibidor de la esteroide sulfatasa, así como sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la profilaxis de una enfermedad o una afección asociadas a las contracciones uterinas prematuras, en donde el inhibidor de la esteroide sulfatasa es un sulfamato de Fórmula (I):



- 10 en la que R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre H, alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alquino C_2-C_6 opcionalmente sustituido, alcoxi, cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, arilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_6) arilo opcionalmente sustituido, alquil (C_1-C_6) heteroarilo opcionalmente sustituido, alquil (C_1-C_6) cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido, alquil (C_1-C_6) heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, aril-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, heteroaril-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, cicloalquil (C_3-C_8) alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido y heterocicloalquil-alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido o R^1 y R^2 forman juntos un grupo alqueno opcionalmente sustituido; R^3 es un grupo seleccionado entre un grupo de Fórmulas (II'), (II''), (III') y (IV'):



20

25

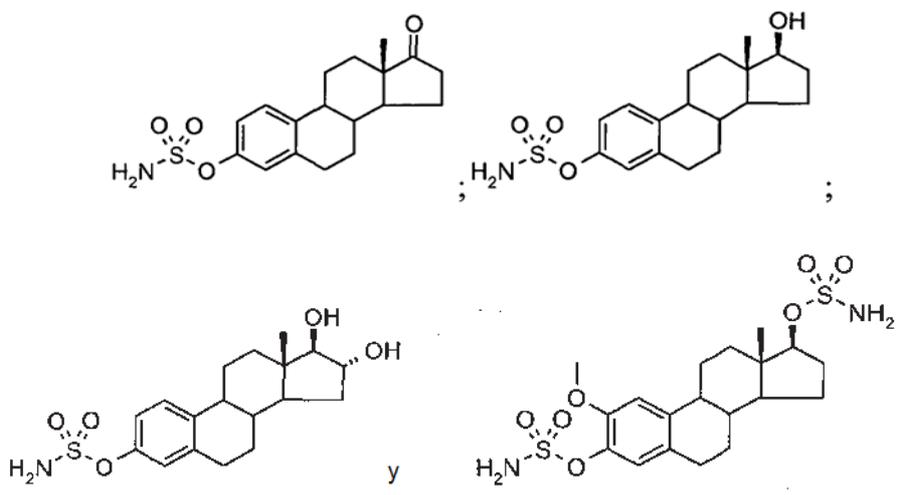
30

en las que R^4 y R^5 se seleccionan independientemente entre H; halógeno; nitro; amino opcionalmente sustituido; sulfanilo opcionalmente sustituido; acilo opcionalmente sustituido; tioalquilo opcionalmente sustituido; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; alcoxi-alquilo opcionalmente sustituido; amino-alquilo opcionalmente sustituido; cicloalquilo C_3-C_8 opcionalmente sustituido; y arilo opcionalmente sustituido; R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} se seleccionan independientemente entre H; OH; halógeno y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; R^{15} se selecciona entre H; OH; halógeno; sulfamato y alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; R^{16} , R^{17} y R^{18} se seleccionan independientemente entre H; OH; halógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; acilamino opcionalmente sustituido; amino y sulfonilo opcionalmente sustituido; R^{24} y R^{25} se seleccionan independientemente entre H; OH; halógeno; alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido; alqueno C_2-C_6 opcionalmente sustituido; alcoxi

opcionalmente sustituido; acilamino opcionalmente sustituido; amino opcionalmente sustituido y sulfonilo opcionalmente sustituido; Y se selecciona entre acilo opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; -C(O)-; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido; alquino C₂-C₆ opcionalmente sustituido; C=N-OR²⁹ y CR²⁶R²⁷; R²⁶ y R²⁷ se seleccionan independientemente entre H; OH; nitrilo; sulfamato opcionalmente sustituido; alcoxi opcionalmente sustituido; carbonilo opcionalmente sustituido; amino opcionalmente sustituido; nitrilo opcionalmente sustituido; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; aminocarbonilo opcionalmente sustituido; acilamino opcionalmente sustituido; alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido; y sulfonilo opcionalmente sustituido; R²⁸ se selecciona entre H; OH; alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; alqueno C₂-C₆ opcionalmente sustituido; aril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; heteroaril-alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; cicloalquil (C₃-C₈) alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido tal como ciclopropil-metilo opcionalmente sustituido; arilo opcionalmente sustituido; heteroarilo opcionalmente sustituido; cicloalquilo C₃-C₈ opcionalmente sustituido; y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; R²⁹ se selecciona entre N y O; Z es CR³⁰; R³⁰ se selecciona entre H y alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido; n es un número entero seleccionado de entre 3 y 14.

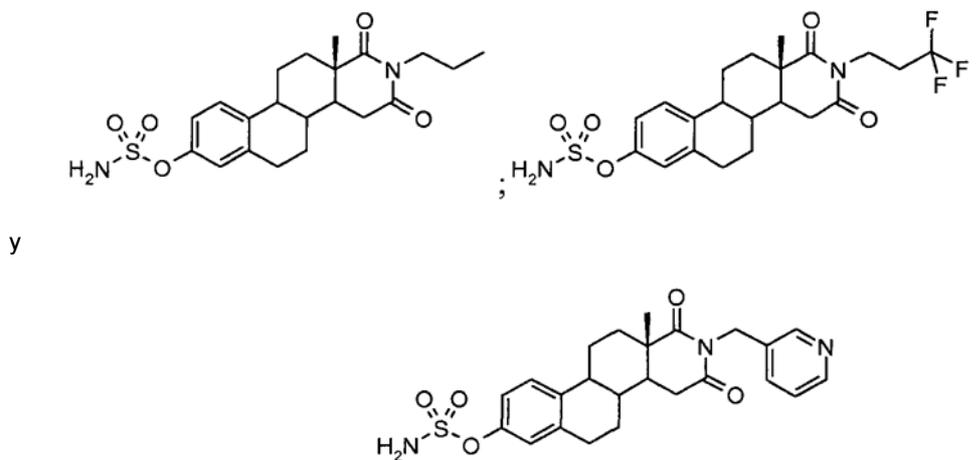
2. Un uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que cuando R³ tiene la Fórmula (II') el inhibidor de la esteroide sulfatasa se selecciona entre el siguiente grupo;

20



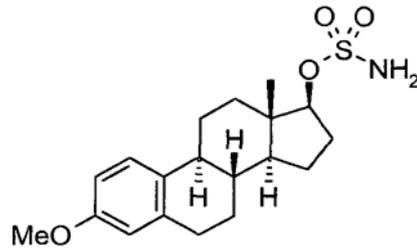
cuando R³ tiene la Fórmula (II'') el inhibidor de la esteroide sulfatasa se selecciona entre el siguiente grupo;

25

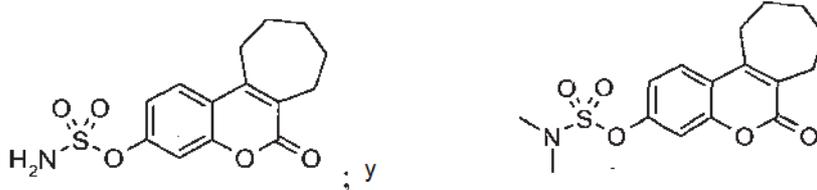


30

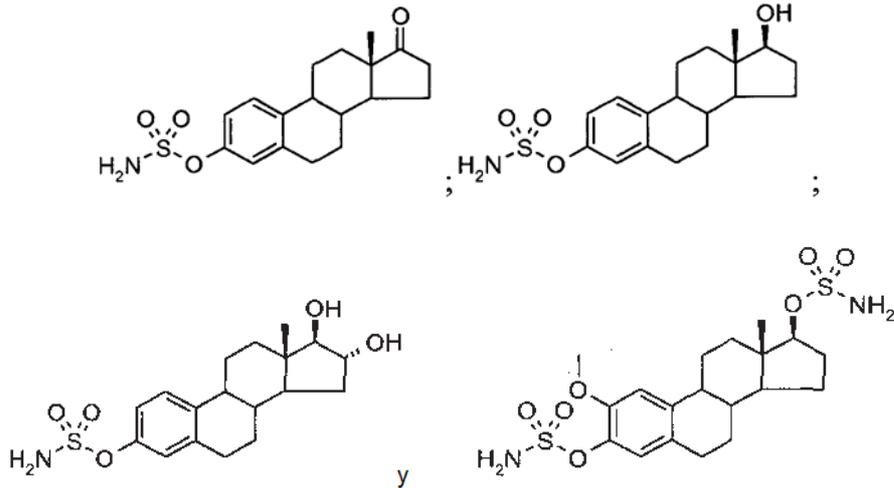
cuando R³ tiene la Fórmula (III') el inhibidor de la esteroide sulfatasa es el siguiente compuesto;



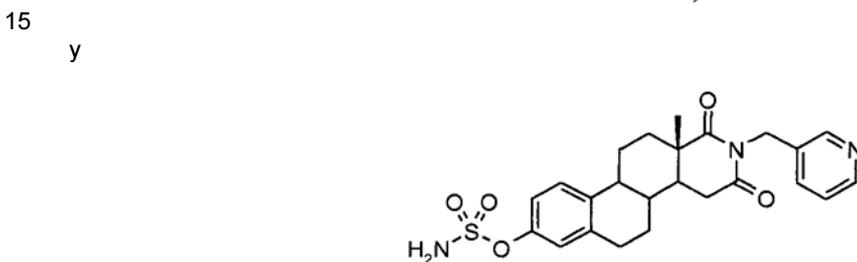
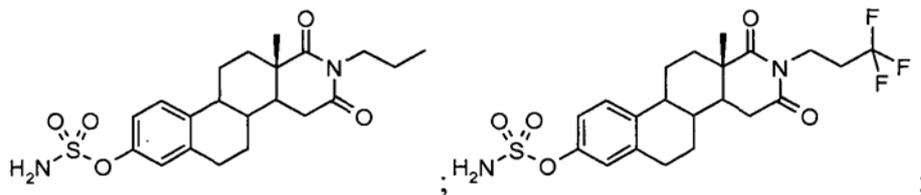
y cuando R³ tiene la Fórmula (IV'') el inhibidor de la esteroide sulfatasa se selecciona entre el siguiente grupo;



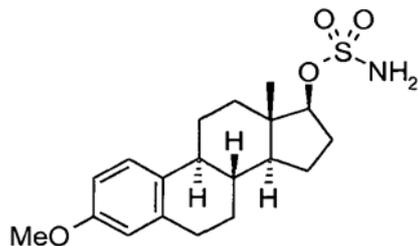
5 3. Un uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el inhibidor de la esteroide sulfatasa se selecciona entre el siguiente grupo:



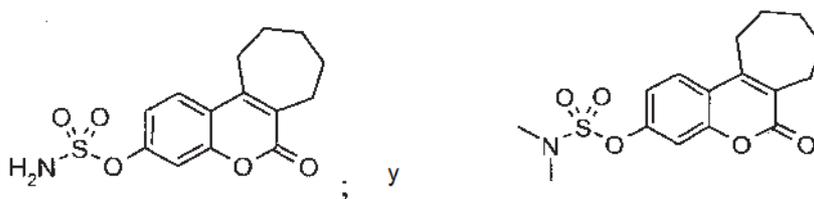
10 4. Un uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el inhibidor de la esteroide sulfatasa se selecciona entre el siguiente grupo:



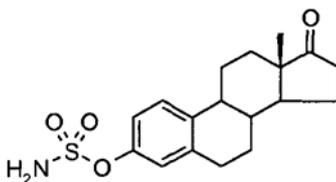
5. Un uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el inhibidor de la esteroide sulfatasa es el siguiente compuesto:



5 6. Un uso de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2, en el que el inhibidor de la esteroide sulfatasa se selecciona entre el siguiente grupo:

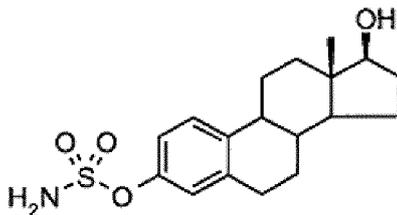


7. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el inhibidor de la esteroide sulfatasa es



10

8. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el inhibidor de la esteroide sulfatasa es



15

9. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la condición de las contracciones uterinas prematuras es un parto antes de término.

20 10. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la enfermedad o la afección asociadas a las contracciones uterinas prematuras es una enfermedad o una afección asociadas a un alto riesgo de presentar un parto antes de término seleccionadas entre gestaciones múltiples, historia de parto antes de término, rotura prematura de la membrana, trastornos de hipertensión en el embarazo, restricción del crecimiento intrauterino, hemorragia anteparto, hidramnios, incompetencia cervical y malformación uterina.

25 11. Un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en el que el inhibidor de la esteroide sulfatasa se debe administrar en combinación con un co-agente útil en la prevención o el tratamiento de las contracciones uterinas.

30 12. Un uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el inhibidor de la esteroide sulfatasa se debe administrar en combinación con un co-agente útil en la prevención y el tratamiento de las contracciones uterinas prematuras seleccionado entre agentes tocolíticos tales como los inhibidores del receptor de oxitocina (por ejemplo, el atosibán) y progesterona o progestinas, agonistas beta-2 (por ejemplo, la ritodrina), inhibidores de la ciclo-oxigenasa (por ejemplo, la indometacina), bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, la nifedipina) o antibióticos.

13. Una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la esteroide sulfatasa de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 y un co-agente útil en la prevención o el tratamiento de las contracciones uterinas.

- 5 14. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el co-agente útil en la prevención o el tratamiento de las contracciones uterinas se selecciona entre agentes tocolíticos tales como los inhibidores del receptor de oxitocina (por ejemplo, el atosibán) y progesterona o progestinas, agonistas beta-2 (por ejemplo, la ritodrina), inhibidores de la ciclo-oxigenasa (por ejemplo, la indometacina), bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, la nifedipina) o antibióticos.

10