

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 258**

51 Int. Cl.:

**C07J 43/00** (2006.01)

**A61K 31/58** (2006.01)

**A61P 5/28** (2006.01)

**A61P 5/32** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.07.2013 PCT/EP2013/064257**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014 WO14009274**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.07.2013 E 13734744 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016 EP 2872524**

54 Título: **Derivados de estra-1,3,5(10),16-tetraeno 3-sustituidos, procedimiento para su preparación, preparaciones farmacéuticas que los contienen así como su uso para la preparación de medicamentos**

30 Prioridad:

**10.07.2012 DE 102012211970**

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

**24.02.2017**

73 Titular/es:

**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT  
(100.0%)  
Müllerstrasse 178  
13353 Berlin, DE**

72 Inventor/es:

**BOTHE, ULRICH;  
BUSEMANN, MATTHIAS;  
FISCHER, OLIVER MARTIN;  
BARAK, NAOMI;  
ROTGERI, ANDREA;  
MARQUARDT, TOBIAS y  
STEGMANN, CHRISTIAN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 603 258 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de estra-1,3,5(10),16-tetraeno 3-sustituídos, procedimiento para su preparación, preparaciones farmacéuticas que los contienen así como su uso para la preparación de medicamentos

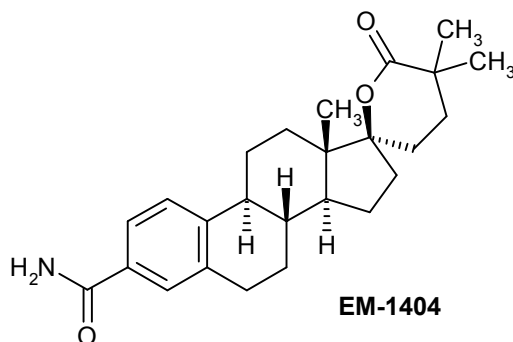
5 La invención se refiere a inhibidores de AKR1C3 y a procedimientos para su preparación, a su uso para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, así como a su uso en la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en especial de trastornos hemorrágicos y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

10 AKR1C3 es una enzima multifuncional y cataliza, entre otros, la reducción de 4-androsten-3,17-diona (un andrógeno débil) hasta dar testosterona (un potente andrógeno) y de estrona (un estrógeno débil) hasta dar 17 $\beta$ -estradiol (un potente estrógeno). Además, se inhibe la reducción de prostaglandina (PG) H2 hasta dar PGF2 $\alpha$  y de PGD2 hasta dar 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -PGF2 (T. M. Penning y col., 2006, "Aldo-keto reductase (AKR) 1C3: Role in prostate disease and the development of specific inhibitors", *Molecular and Cellular Endocrinology* 248(1-2), 182-191).

15 La formación local de estradiol (E2) desempeña un papel central en la iniciación y progresión de enfermedades de cáncer de mama y de la endometriosis. La reducción del nivel de estrógeno y en especial de estradiol en los tejidos se logra mediante la administración terapéutica de inhibidores de aromatasa (a efectos de inhibir la formación de estrógenos a partir de andrógenos) y de inhibidores de sulfatasa (a efectos de bloquear la formación de estrona a partir de sulfato de estrona). Sin embargo, ambos enfoques terapéuticos tienen la desventaja de que reducen radicalmente los niveles sistémicos de estrógeno (A. Oster y col., *J. Med. Chem.* 2010, 53, 8176-8186). Recientemente se ha comprobado experimentalmente que las lesiones de endometrio están en condiciones de sintetizar estradiol localmente (B. Delvoux y col., *J Clin Endocrinol Metab.* 2009, 94, 876-883). Para el subtipo de la endometriosis ovárica se ha descrito una sobreexpresión del ARNm de AKR1C3 (T. Smuc y col., *Mol Cell Endocrinol.* 2009 Mar 25; 301(1-2): 59-64).

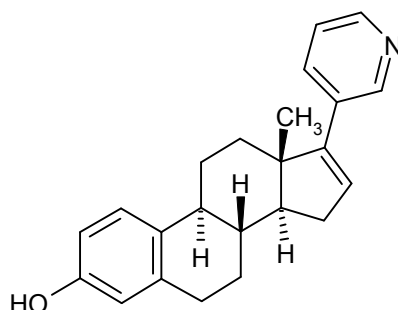
25 Existe una gran necesidad de identificar nuevos inhibidores de la enzima aldo-ceto-reductasa 1C3 (AKR1C3; sinónimos 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 5 o prostaglandina F sintasa), ya que los inhibidores tienen un potencial para el tratamiento de enfermedades dependientes de hormonas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

40 Se conocen algunos inhibidores de AKR1C3 (artículo de revisión: Joanna M Day, Helena J Tutill, Atul Purohit y Michael J Reed, *Endocrine-Related Cancer* (2008) 15, 665-692, véase también la patente US20100190826 así como el documento WO2007/100066). Como sustancia esteroidea se ha descrito, por ejemplo, EM-1404 que se basa en la estructura de estratieno con una unidad de espirolactona en la posición 17 (F. Labrie y col., patente US 6.541.463, 2003).



45 Otros inhibidores esteroideos de AKR1C3 con unidad de lactona se encuentran en: P. Bydal, Van Luu-The, F. Labrie, D. Poirier, *European Journal of Medicinal Chemistry* 2009, 44, 632-644. Se ha descrito derivados de estratrieno fluorados en D. Deluca, G. Moller, A. Rosinus, W. Elger, A. Hillisch, J. Adamski, *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006, 248, 218 - 224.

En el caso de los compuestos de acuerdo con la invención se trata de sustancias basadas en un armazón de estra-1,3,5(10),16-tetraeno sustituido con un heterociclo aromático en la posición 17. En cambio, en S. E. Barrie y col. documento US 5604213 se describe 17-(3-piridil)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol, una sustancia relacionada que en el átomo de carbono 3 está sustituida por un grupo hidroxilo libre, solamente como inhibidor de 17 $\alpha$ -hidroxilasa/C17-20 liasa (Cyp17A1).



17-(3-piridil)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol

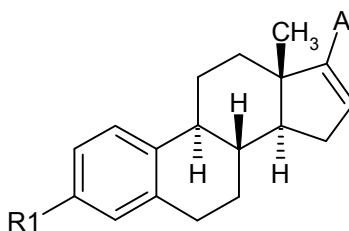
Además, en el documento US 5604213 no se describe ningún derivado de 17-(3-piridil)estra-1,3,5(10),16-tetraeno que en la posición 3 esté sustituido con un grupo alcoxi o alquilo. Los sustituyentes en la posición 3 de los compuestos de acuerdo con la invención reivindicados en la presente invención contienen adicionalmente uno o varios grupos funcionales como, por ejemplo, grupos carboxilo o grupos hidroxilo, de lo cual resulta otra diferencia estructural con respecto a las sustancias descritas en el documento US 5604213. Ahora, de manera sorprendente, se ha descubierto que los compuestos de acuerdo con la invención reivindicados en el presente documento son potentes inhibidores de AKR1C3.

En el documento US2005/0203075 se describen derivados de estra-1,3,5(10),16-tetraeno sustituidos con un grupo aminocarbonilo (-CONH<sub>2</sub>) en la posición 3 como de efecto antiproliferativo y antiangiogénico sin referencia a una diana molecular concreta. Sin embargo, estos derivados no están sustituidos con un heterociclo en la posición 17 del armazón de estra-1,3,5(10),16-tetraeno.

En V. M. Moreira y col. Current Medicinal Chemistry, 2008 Vol. 15, n.º 9 se encuentra una compilación de los derivados de 17-piridil- y 17-pirimidilandrostanos, que se describen como inhibidores de Cyp17A1.

Son compuestos de acuerdo con la invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así también los compuestos abarcados por fórmula (I), mencionados a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

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



(I)

en donde

A es piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-4-ilo, piridazin-3-ilo, opcionalmente mono- o disustituido con flúor, cloro, nitrilo, hidroxilo, carboxilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(C=O)CH<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, -CONH<sub>2</sub>, -(C=O)NHCH<sub>3</sub>, -(C=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(C=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NHCH<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

R<sub>1</sub> -O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> -Y, con

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son, de modo independiente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo, CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> o

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son juntos -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- con n = 2, 3, 4 o 5 o

## ES 2 603 258 T3

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son juntos -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -O-CR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>-CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>-Y, con

R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> R<sup>f</sup> hidrógeno o

5 R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> hidrógeno y R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> de modo independiente entre sí, metilo, etilo o juntos -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- con n = 2, 3, 4, 5 o juntos -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o

R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> hidrógeno y R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> de modo independiente entre sí, metilo, etilo, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>- o juntos -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- con n = 2, 3, 4, 5, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>- o

10 R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> hidrógeno y R<sup>c</sup> metilo, etilo, trifluorometilo o

R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>f</sup> hidrógeno y R<sup>e</sup> metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi o

R<sup>d</sup>, R<sup>f</sup> hidrógeno y R<sup>c</sup>, R<sup>e</sup> de modo independiente entre sí, metilo, etilo, trifluorometilo,

-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Y,

-O-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Y,

15 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Y,

-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-Y,

-O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Y

-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH-Y,

-CH<sub>2</sub>-Y,

-CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>-CR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>-Y, con

20 R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup> hidrógeno o

R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup> hidrógeno y R<sup>j</sup> metilo, etilo, trifluorometilo o

R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup> hidrógeno y R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> metilo o juntos -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- o

R<sup>g</sup> metilo y R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup> hidrógeno,

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Y,

25 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Y o

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Y e

Y -CO<sub>2</sub>H, -OH, -(C=O)NH<sub>2</sub>, -(C=O)NHalquilo C<sub>1-4</sub>, -S(=O)CH<sub>3</sub>

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren los compuestos de fórmula (I), en donde

30 A es piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-4-ilo, piridazin-3-ilo, opcionalmente monosustituido con flúor, cloro, nitrilo, hidroxilo, carboxilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -(C=O)CH<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

R1 es -O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-Y, con

35 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, de modo independiente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>-, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-,

-O-CR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>-CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>-Y, con

R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> R<sup>f</sup> son hidrógeno o

R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> son hidrógeno y R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> son, de modo independiente entre sí, metilo, etilo, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>- o

40 R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> son hidrógeno y R<sup>c</sup> es metilo, etilo o

R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>f</sup> son hidrógeno y R<sup>e</sup> es metilo, etilo,

-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Y,

-O-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Y,

45 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Y,

-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-Y,

-O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Y o

-CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>-CR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>-Y, con

R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup> son hidrógeno o

R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup> son hidrógeno y R<sup>j</sup> es metilo, etilo o

R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup> son hidrógeno y R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> son metilo o

50 R<sup>g</sup> es metilo y R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup> son hidrógeno e

Y es -CO<sub>2</sub>H, -OH, -(C=O)NH<sub>2</sub>, -(C=O)NHalquilo C<sub>1-4</sub>

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se prefieren en especial los compuestos de fórmula (I), en donde

A es piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-4-ilo, opcionalmente monosustituido con flúor, carboxilo, trifluorometilo, metilo  
 R1 es -O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-Y, con

5 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son hidrógeno o R<sup>a</sup> es hidrógeno y R<sup>b</sup> es metilo, etilo, fenilo o CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>-

-O-CR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>-CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>-Y, con

R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> son hidrógeno y R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> son metilo

-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Y,

-O-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Y,

10 -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Y o

-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Y e

Y -CO<sub>2</sub>H, -OH, -(C=O)NH<sub>2</sub>, -(C=O)NHalquilo C<sub>1-4</sub>

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Tienen preferencia muy especial los compuestos de fórmula (I), en donde

15 A es 5-fluoropiridin-3-ilo, 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 5-carboxipiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, 6-metilpiridazin-4-ilo y

R1 es -O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-CO<sub>2</sub>H,  
 -O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-(C=O)NH<sub>2</sub>,  
 -O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-(C=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> con

20 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son hidrógeno o  
 R<sup>a</sup> es hidrógeno y R<sup>b</sup> es metilo, etilo, fenilo, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>-,

-O-CR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>-CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>-CO<sub>2</sub>H con

R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> son hidrógeno y R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> son metilo,

-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH,

25 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H,

-O-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH o

-O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-OH

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Además, son objeto de la invención los compuestos ácido 3-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]propanoico ácido ([17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi)acético ácido {[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi}acético ácido {[17-(6-metilpiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi}acético ácido {[17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi}acético ácido 5-[3-(carboximetoxi)estra-1,3,5(10),16-tetraen-17-il]nicotínico ácido {[17-(6-metilpiridazin-4-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi}acético ácido 3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoico ácido 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]butanoico ácido 2-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]propanoico ácido 2-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]butanoico ácido 2-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]-3-metoxipropanoico ácido 2-[[17-(3-piridil)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]propanoico 2-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]propanamida 3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]propan-1-ol 3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]propano-1,2-diol ácido {[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi}(fenil)acético N-etil-2-([17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi)acetamida y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

Se ha descubierto que los derivados de estra-1,3,5(10),16-tetraeno 3-sustituidos del objeto de la invención funcionan como inhibidores de AKR1C3. Los compuestos reivindicados muestran una fuerte inhibición de AKR1C3 *in vitro* (valores de CI<sub>50</sub> < 200 nM) y de manera prominente incluso valores de CI<sub>50</sub> < 50 nM.

En función de su estructura, los compuestos de acuerdo con la invención (compárense por ejemplo los ejemplos 10, 11, 12, 13, 14, 17 y 18) pueden existir en determinadas formas estereoisoméricas (diastereómeros). Por ello la invención abarca los diastereómeros y sus correspondientes mezclas. A partir de tales mezclas de diastereómeros es posible aislar de manera conocida los componentes estereoisoméricamente unitarios.

50 En la medida en que los compuestos de acuerdo con la invención pueden presentarse en formas tautoméricas, la presente invención comprende la totalidad de tales formas tautoméricas.

En calidad de sales, dentro del alcance de la presente invención se prefieren las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención. Sin embargo, también quedan comprendidas las sales que de por sí no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas, pero que, por ejemplo, pueden emplearse para el aislamiento o la purificación de los compuestos de acuerdo con la invención.

5 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden sales de adición de ácidos de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido acético, ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

10 Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención comprenden también las sales de bases usuales, tal como por ejemplo y de manera preferente sales de metal alcalino (por ejemplo, sales de sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, como por ejemplo y preferentemente etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metil morfina, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

Dentro del alcance de la invención, como solvatos se designan aquellas formas de los compuestos de acuerdo con la invención que en estado sólido o líquido forman un complejo por coordinación con moléculas de disolvente. Los hidratos son una forma especial de los solvatos, en los que la coordinación tiene lugar con agua. Dentro del alcance de la presente invención, como solvatos se prefieren los hidratos.

20 Además, la presente invención comprende también profármacos de los compuestos de acuerdo con la invención. El término "profármaco" comprende compuestos que de por sí pueden ser biológicamente activos o inactivos, pero que durante su permanencia en el cuerpo se convierten en compuestos de acuerdo con la invención (por ejemplo por vía metabólica o hidrolítica).

Dentro del alcance de la presente invención, a menos que se indique otra cosa, los sustituyentes tienen el siguiente significado:

25 alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> representa un radical lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, a título de ejemplo y preferentemente: metilo, etilo, propilo, butilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, isobutilo.

Otro objeto de la invención son procedimientos para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención de fórmula (I). La preparación de los compuestos de acuerdo con la invención (I) puede aclararse mediante los siguientes esquemas de síntesis:

30 una cantidad parcial de los compuestos de acuerdo con la invención puede prepararse como se describe a título de ejemplo en la síntesis del Ejemplo 1, partiendo de estrona, (esquema de síntesis 1): la conversión de estrona en el compuesto intermediario 1 es conocida en la bibliografía (Tetrahedron Letters, 2003, 44, 3071 - 3074 o Journal of Medicinal Chemistry, 1986, 29, 692 - 698) o puede tener lugar mediante la conversión de estrona con fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonilo en THF en presencia de carbonato de potasio.

35 El compuesto intermediario 2 se prepara por conversión con éster etílico de ácido acrílico por medio de la reacción de Heck (J. Org. Chem., 1972, 37(14), 2320-2322). Preferentemente, la reacción tiene lugar con éster etílico de ácido acrílico, trietilamina, tri-2-tolilfosfina y acetato de paladio (II).

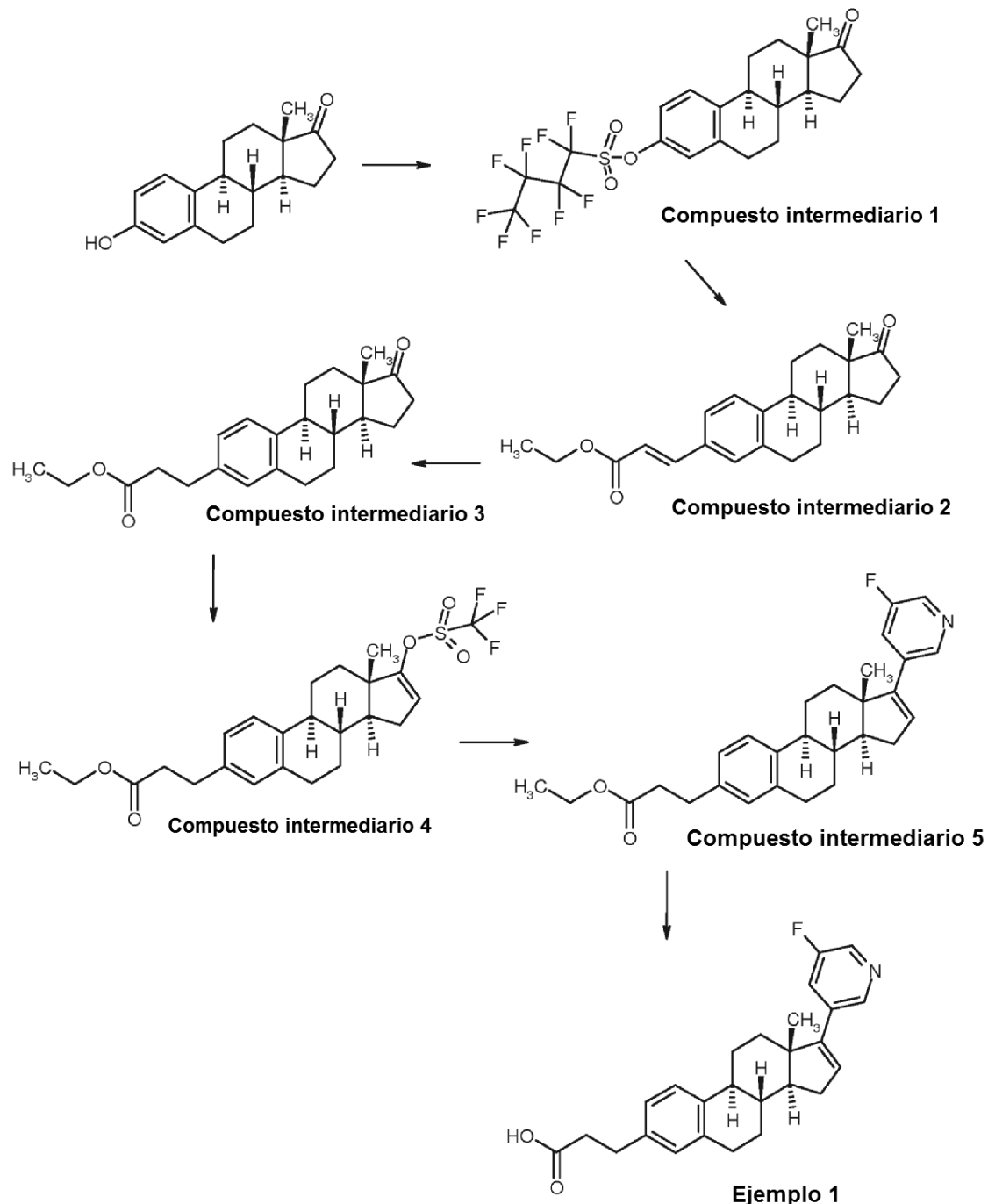
El compuesto intermediario 3 se sintetiza por hidrogenación en presencia de paladio sobre carbón.

40 La conversión en el compuesto intermediario 4 tiene lugar mediante anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico o N,N-bis(trifluorometanosulfonil)anilina en presencia de una base tal como piridina, 2,6-dimetilpiridina o 2,6-di-*terc*-butilpiridina o en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina o diisopropiletilamina o mediante el uso de hexametilsilazanos de metales alcalinos o de diisopropilamida de litio (LDA) (J. Med. Chem., 1995, 38, 2463 - 2471, J. Org. Chem., 1985, 50, 1990 - 1992, J. Am. Chem. Soc., 2009, 131, 9014 - 9019, Archiv der Pharmazie (Weinheim, Alemania), 2001, 334, 12, 373 - 374). Se prefiere la conversión con anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico en presencia de 2,6-di-*terc*-butilpiridina en diclorometano.

45 La preparación del compuesto intermediario 5 tiene lugar mediante la reacción de *Suzuki* conocida por el experto. A tal efecto se hace reaccionar el compuesto intermediario 4 con ácido 5-fluoropiridin-3-borónico o con un correspondiente éster de ácido borónico como por ejemplo un éster pinacólico de ácido borónico, un boronato *MIDA* (D. M. Knapp y col. J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 6961) o con una sal trifluoroborato (G. A. Molander y col., J. Org. Chem. 2009, 74, 973). Como catalizadores se tienen en cuenta múltiples catalizadores que contienen paladio, como por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) o dicloruro de [1,3-bis(2,6-diiisopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio (II) (CAS 905459-27-0). Como alternativa puede emplearse una fuente que contiene paladio tal como por ejemplo acetato de paladio (II), cloruro de paladio (II) o Pd(dba)<sub>2</sub> en combinación con un ligando que contiene fósforo como por ejemplo trifenilfosfina, SPhos (D. M. Knapp y col., J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 6961) o RuPhos (G. A. Molander, J. Org. Chem. 2009, 74, 973). Se prefiere la conversión

con ácido 5-fluoropiridin-3-borónico en presencia de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II).

La preparación del Ejemplo 1 partiendo del compuesto intermediario 5 tiene lugar por medio de la reacción de saponificación, conocida por el experto, de ésteres de ácidos carboxílicos. Se prefiere la conversión con solución de hidróxido sódico en THF y etanol.



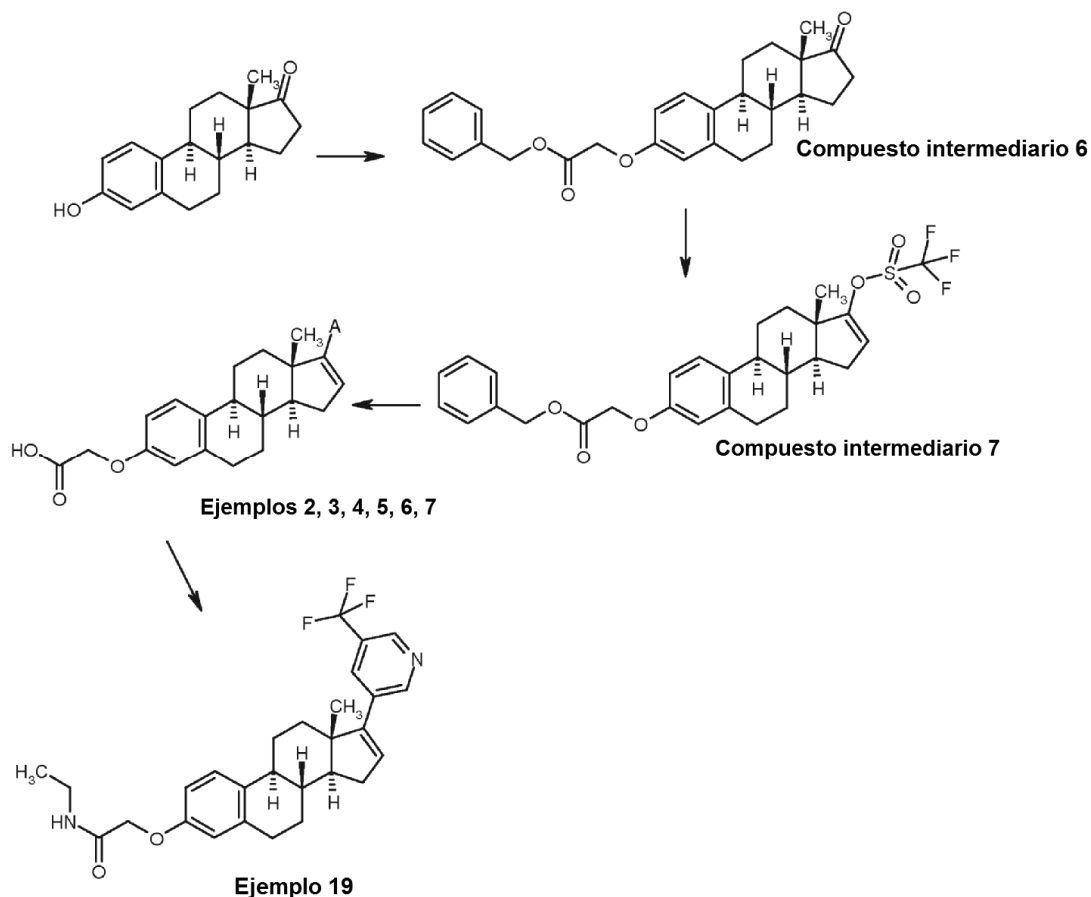
5

#### Esquema de síntesis 1

Otra cantidad parcial de los compuestos de acuerdo con la invención puede prepararse como se muestra a título de ejemplo en la síntesis de los Ejemplos 2 a 7 (Esquema de síntesis 2).

10 Partiendo de estrona se convierte el compuesto intermediario 6 mediante reacción con bromoacetato de bencilo o cloroacetato de bencilo en presencia de una base como por ejemplo hidruro de sodio, *tert*-butilato de potasio, carbonato de cesio o carbonato de potasio en DMSO, 1-metilpirrolidin-2-ona, DMF o tetrahidrofurano. Se prefiere la

conversión con bromoacetato de bencilo en presencia de carbonato de potasio en tetrahidrofurano. El compuesto intermediario 7 se sintetiza de manera análoga a la preparación del compuesto intermediario 4. Partiendo del compuesto intermediario 7 se preparan seguidamente los compuestos de ejemplo 2 a 7 en condiciones de reacción como para la preparación del compuesto intermediario 5 mediante la reacción de Suzuki. Se emplean preferentemente los ácidos borónicos aromáticos correspondientes que contienen nitrógeno o ésteres pinacólicos de ácido borónico. Partiendo de los Ejemplos 2, 3, 4, 5, 6 y 7 es posible preparar otros compuestos de ejemplo, tal como se muestra a título de ejemplo en la preparación del Ejemplo 19. A tal efecto se convierte el compuesto de ejemplo 2 (donde A significa 5-(trifluorometil)piridin-3-il) con etilamina dentro de la reacción de síntesis de amida conocida por el experto. Se prefiere el uso de 1,1'-carbonildiimidazol y de clorhidrato de imidazol en 2-metiltetrahidrofurano como se describe en Organic Process Research & Development 2009, 13, 106-113.



### Esquema de síntesis 2

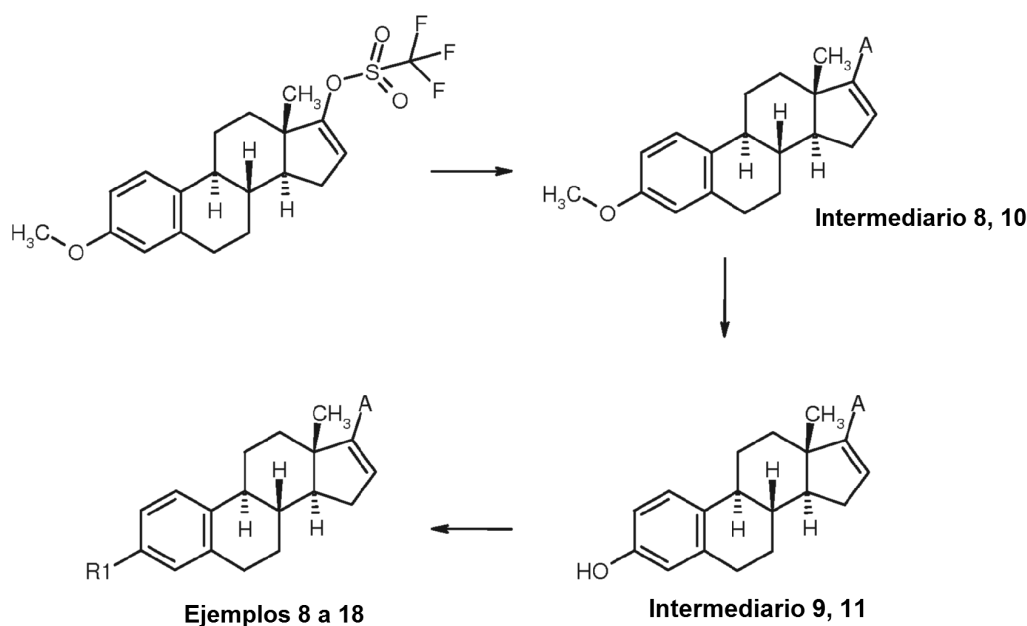
Otra cantidad parcial de los compuestos de acuerdo con la invención puede prepararse como se muestra a título de ejemplo mediante la síntesis de los Ejemplos 8 a 18 (Esquema de síntesis 3):

15 Se prepara trifluorometanosulfonato de 3-metoxiestra-1,3,5(10),16-tetraen-17-ilo (S. Cacchi, E. Morera, Synthesis, 1986, 4, 320 - 322) de manera análoga a la preparación del compuesto intermediario 5 mediante reacción de Suzuki con los correspondientes ácidos borónicos aromáticos que contienen nitrógeno o ésteres pinacólicos de ácido borónico. Se prefiere el uso de ácido 5-fluoropiridin-3-borónico (para la preparación del compuesto intermediario 8) o del ácido piridin-3-borónico (para la preparación del compuesto intermediario 10).

20 Los compuestos intermediarios 9 y 11 se preparan mediante reacción con tribromuro de boro en presencia de 2,6-lutidina en diclorometano. La preparación de los compuestos de ejemplo tiene lugar mediante la reacción con los halogenuros de alquilo correspondientemente sustituidos en presencia de una base tal como hidruro de sodio, *tert*-butilato de potasio, carbonato de cesio o carbonato de potasio. Puede eventualmente añadirse yoduro de sodio o yoduro de potasio durante el uso de cloruros de alquilo. Se prefiere la conversión con carbonato de potasio como base en presencia de yoduro de potasio o de yoduro de sodio. En el caso en el que el radical R1 de los compuestos de ejemplo contenga un grupo carboxilo, partiendo de los compuestos intermediarios 9 y 11 se emplean halogenuros de alquilo sustituidos con un grupo éster metílico de ácido carboxílico o éster etílico de ácido carboxílico y en una segunda etapa se saponifican los ésteres mediante adición de solución de hidróxido sódico.

25





Los compuestos de acuerdo con la invención muestran de manera imprevisible un valioso espectro de acción farmacológico y farmacocinético. Por ello, son adecuados para el uso como medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades en seres humanos y animales. Dentro del alcance de la presente invención, el término "tratamiento" abarca la profilaxis. La eficacia farmacéutica de los compuestos de acuerdo con la invención puede explicarse por medio de su acción como inhibidor de AKR1C3. Los compuestos de acuerdo con la invención son, por

5

10

ello, especialmente adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de la endometriosis, de los leiomiomas uterinos, de los trastornos hemorrágicos uterinos, de la dismenorrea, del carcinoma de próstata, de la hiperplasia de próstata, del acné, de la seborrea, alopecia, madurez sexual prematura, síndrome de ovario poliquístico, cáncer de mama, cáncer de pulmón, carcinoma de endometrio, carcinoma de células renales, carcinoma de vejiga, linfoma no Hodgkin, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), adiposidad o del dolor inflamatorio.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en especial de las enfermedades mencionadas en lo que precede.

15

Otro objeto de la presente invención es un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en especial de las enfermedades anteriormente mencionadas, usando una cantidad efectiva de los compuestos de acuerdo con la invención.

Otro objeto de la presente invención es el uso de los compuestos de acuerdo con la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, en especial de las enfermedades mencionadas anteriormente.

20

Otro objeto de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Otro objeto de la presente invención son medicamentos, que contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención y por lo menos uno o varios principios activos adicionales, en especial para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades anteriormente mencionadas. Como principios activos de combinación adecuados se

25

mencionan, a título de ejemplo y preferentemente: moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM), antagonistas del receptor de estrógeno (ER), inhibidores de aromataza, inhibidores de  $17\beta$ -HSD1, inhibidores de sulfatasas esteroides (STS), agonistas y antagonistas de GnRH, antagonistas del receptor Kisspeptina (KISSR), moduladores selectivos del receptor de andrógeno, (SARM), andrógenos, inhibidores de  $5\alpha$ -reductasa, moduladores selectivos del receptor de progesterona (SPRM), gestágenos, antigestágenos, anticonceptivos orales, inhibidores de las MAP (proteína activada por mitógeno) cinasas así como inhibidores de MAP cinasas (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2), inhibidores de las proteína cinasas B (PKB $\alpha/\beta/\gamma$ ; Akt1/2/3), inhibidores de las fosfonositid-3-cinasas (PI3K), inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina (CDK1/2), inhibidores de la ruta de señalización inducida por hipoxia (inhibidores de HIF1 $\alpha$ , activadores de las prolihidroxilasas), inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), receptor de prostaglandina F (FP), antagonistas de (PTGFR) e inhibidores de inflamación no esteroideos (AINE).

35

Por ejemplo, es posible combinar los compuestos de la presente invención con sustancias antihiperproliferativas, citostáticas o citotóxicas conocidas para el tratamiento de enfermedades de cáncer. Además de ello, los compuestos de acuerdo con la invención también pueden emplearse en combinación con una radioterapia y/o una intervención quirúrgica.

Como principios activos de combinación apropiados se han de mencionar, a modo de ejemplo:

131I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarrubicina, aldesleuquina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, arsenitrioxidas, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, BAY 80-6946, BAY 1000394, BAY 86-9766 (RDEA 119), belotecano, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfano, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleuquina, cetuximab, cloroambucilo, cloromadinona, clorometina, cisplatino, cladribina, ácido clodróico, clofarabina, crisantaspa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoyetina alfa, dasatinib, daunorrubicina, decitabina, degarelix, denileuquina difitox, denosumab, desloreline, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxilfluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptino, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitioestanol, epoyetina alfa, epoyetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluoracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvestrant, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, diclorhidrato de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, I-125 pellas, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetano, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfano, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecano, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinano, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalano, mepitiostano, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvequina, oxaliplatino, terapia génica p53, paclitaxel, palifermina, pellas de paladio 103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, PEG-epoyetina beta (metoxi PEG-epoyetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, fosfato de poliestradiol, polisacárido K, porfímero sódico, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, cloruro de radio 223, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirano, sobuzoxano, glicididazol de sodio, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleuquina, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecano, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vapreotid, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio de itrio 90, cinostatina, estimalámero de cinostatina, ácido zoledrónico, zorrubicina.

La presente invención se refiere preferentemente a medicamentos que contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención y una o más de los siguientes principios activos, en especial para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades proliferativas que dependen del receptor de andrógeno:

agonistas de LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante),  
 antagonistas de LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante),  
 inhibidores de C(17,20)-liasa,  
 inhibidores de tipo I de 5- $\alpha$ -reductasa,  
 inhibidores de tipo II de 5- $\alpha$ -reductasa,  
 mezcla de inhibidores I/II de 5- $\alpha$ -reductasa,  
 productos radiofarmacéuticos que emiten radiación  $\alpha$  para el tratamiento de metástasis de huesos, tales como por ejemplo cloruro de radio 223,  
 agentes citostáticos,  
 inhibidores de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) cinasa,  
 antiestrogénos,  
 antiestrógenos,  
 anticuerpos EGF,  
 estrógenos u  
 otros antagonistas de los receptores de andrógeno,

inhibidores de poli(ADP-ribosa)polimerasa I o

conectores bi-específicos de linfocitos T (BiTE) acoplados a una proteína de superficie celular tal como por ejemplo antígeno de membrana específico de próstata (PSMA).

5 La invención se refiere también a preparaciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de fórmula general (I) (o sales de adición fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos e inorgánicos del mismo) y al uso de estos compuestos para la producción de medicamentos, en especial para las indicaciones anteriormente mencionadas.

Los compuestos, tanto los destinados a la administración oral como también parenteral, pueden emplearse para las indicaciones anteriormente mencionadas.

10 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. A tal efecto es posible administrarlos de manera adecuada como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o estent.

Para estas vías de administración es posible administrar los compuestos de acuerdo con la invención en formas de administración adecuadas.

15 Para la administración oral son adecuadas las formas de administración que entregan los compuestos de acuerdo con la invención de manera funcional y/o modificada, que funcionan según el estado de la técnica, que contienen los compuestos de acuerdo con la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, como por ejemplo comprimidos (comprimidos recubiertos o sin recubrir, por ejemplo con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven con retardo, o que no son solubles, que controlan la liberación del compuesto de acuerdo con la  
20 invención), comprimidos o películas/oblas, películas/liofilizados que se descomponen rápidamente en la boca (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, granulados, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

25 La administración parenteral puede tener lugar evitando una etapa de reabsorción (por ejemplo, por vía intravenosa, intraarterial, intracardíaca, intraespinal o intralumbal) o con la interposición de una reabsorción (por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral, como formas de administración sirven entre otras cosas preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

30 En cuanto a las otras vías de administración son adecuadas por ejemplo medicamentos inhalables (entre otros, inhaladores de polvos, nebulizadores), gotas, soluciones, sprays nasales, comprimidos, películas/oblas o cápsulas de administración lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas y oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (como por ejemplo emplastos), leche, pastas, espumas, polvos de espolvoreo, implantes, espirales intrauterinas, anillos vaginales o estents.

35 Los compuestos de acuerdo con la invención pueden transformarse en las formas de administración señaladas. Esto puede efectuarse de manera en sí conocida mediante mezclado con coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Entre dichos coadyuvantes se encuentran por ejemplo sustancias portadoras (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o reticulantes (por ejemplo, dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitano),  
40 aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), agentes estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como por ejemplo óxido de hierro) y correctores del sabor y/o del olor.

También son objeto de la presente invención medicamentos que contienen por lo menos un compuesto de acuerdo con la invención, usualmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, así como su uso para los fines anteriormente mencionados.

45 En el caso de la administración oral, la cantidad diaria es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal. La cantidad a ser administrada de un compuesto de la fórmula general (I) varía dentro de un amplio intervalo y puede abarcar cualquier cantidad efectiva. En función de la afección a ser tratada y del tipo de administración, la cantidad del compuesto administrado puede ser 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal por día.

50 A pesar de ello puede ser eventualmente necesario apartarse de las cantidades mencionadas, y ello en función del peso corporal, vía de administración, comportamiento individual frente al principio activo, tipo y momento de preparación o intervalo en el que tiene lugar la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente arreglárselas con una cantidad inferior a la cantidad mínima anteriormente mencionada, mientras que en otros casos será necesario superar el límite superior anteriormente mencionado. En el caso de la administración de mayores cantidades puede ser recomendable distribuirlas en varias dosis individuales a lo largo del día.

55

A menos que se indique otra cosa, en los siguientes ensayos y ejemplos los porcentajes indicados se refieren a porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones entre los disolventes, las relaciones de dilución y las indicaciones de concentraciones de las soluciones líquido/líquido se refieren en cada caso al volumen.

### **Listado de abreviaturas químicas**

5 Abreviaturas y acrónimos:

DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
d. t.	del valor teórico (en rendimiento)
h	Hora(s)
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión, de alto rendimiento
EM-CL	Espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida
ES-EM	Espectrometría de masas de electronebulización
min	Minuto(s)
EM	Espectrometría de masas
RMN	Espectroscopía de resonancia nuclear
TA	Temperatura ambiente
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano

### **Purificación de los compuestos de acuerdo con la invención**

10 En algunos casos fue posible purificar los compuestos de acuerdo con la invención mediante HPLC preparativa, por ejemplo mediante un aparato autopurificador de la empresa Waters (detección de los compuestos mediante detección UV así como ionización por electronebulización) en combinación con columnas de HPLC precargadas obtenibles en el comercio (por ejemplo, columna XBridge (empresa Waters), C18, 5  $\mu$ m, 30 x 100 mm). Como sistema de disolvente se empleó acetonitrilo/agua con adición de ácido fórmico. Pueden emplearse otros aditivos conocidos por el experto como por ejemplo amoníaco, acetato de amonio o ácido trifluoroacético. En lugar de acetonitrilo puede emplearse también por ejemplo metanol.

15 En algunos casos se empleó el siguiente procedimiento para la separación mediante HPLC preparativa:

<i>Sistema:</i>	Sistema de autopurificación Waters: bomba: 2545, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD
<i>Columna:</i>	XBridge C18 5 $\mu$ m 100x30 mm
<i>Disolvente:</i>	A = H <sub>2</sub> O + 0,1 % en volumen de ácido fórmico (99 %)
	B = acetonitrilo
<i>Gradiente:</i>	0-1 min 1 % de B, 1-8 min 1-99 % de B, 8-10 min 99 % de B
<i>Caudal:</i>	50 ml/min
<i>Temperatura:</i>	TA
<i>Inyección:</i>	1 x 2,5 ml
<i>Detección:</i>	intervalo de barrido DAD 210-400 nm
	EM IEN+, IEN-, intervalo de barrido 160-1000 m/z

20 Para retirar la mezcla de disolvente de HPLC se empleó un secado por congelación o una centrifugación al vacío. Si los compuestos obtenidos así se encuentran presentes como sales de TFA o como sales de formiato, será posible transformarlos en las correspondientes bases libres mediante los procedimientos de laboratorio estándar conocidos por el experto.

En algunos casos, los compuestos de acuerdo con la invención pudieron purificarse mediante cromatografía en gel de sílice. A tal efecto se emplearon por ejemplo cartuchos de gel de sílice preempaquetados (por ejemplo de la

empresa Separtis, *isolute® Flash silica gel*) en combinación con el aparato de cromatografía Flashmaster II (Argonaut/Biotage) y disolvente o bien mezclas de disolventes de cromatografía como por ejemplo hexano, acetato de etilo así como diclorometano y metanol.

#### **Análisis estructural de los compuestos de acuerdo con la invención:**

5 En algunos casos se analizaron los compuestos de acuerdo con la invención mediante EM-CL:

En algunos casos se empleó el siguiente procedimiento analítico:

Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50x2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1 % en volumen de ácido fórmico (99 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99 % de B, 1,6-2,0 min 99 % de B; caudal 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; barrido DAD: 210-400 nm

10

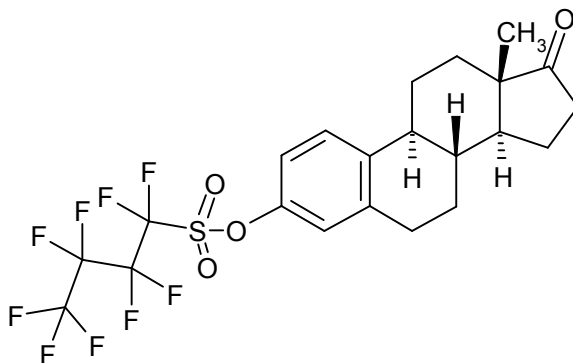
Para los datos de RMN de los compuestos de acuerdo con la invención, rigen los siguientes significados:

s	Singulete
d	Doblete
t	Triplete
c	Cuarteto
quin	Quinteto
m	Multiplete
a	Ancho
mc	Multiplete central

#### **Síntesis de los compuestos según la invención:**

##### **Intermediario 1**

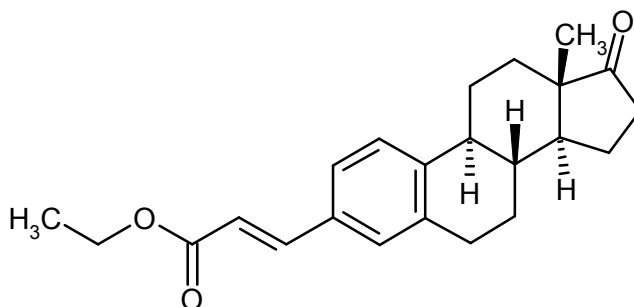
15 **1-sulfonato de 17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano**



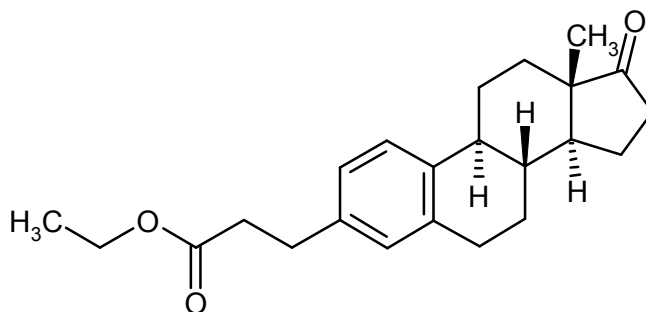
30,0 g (111 mmol) de estrona y 46,0 g (222 mmol) de carbonato de calcio se dispusieron en 300 ml de THF. Se añadieron 40,2 g (133 mmol) de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonilfluoruro y la mezcla se agitó durante 7 h a reflujo y se agitó durante 18 h a TA. Luego se añadieron nuevamente 0,2 equivalentes de fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-butan-1-sulfonilo y se calentó durante 4 h a reflujo. Se filtró el sólido y el filtrado se concentró hasta la mitad, se vertió en solución saturada de cloruro de sodio y se agitó durante 35 min. Luego se separaron las fases y se extrajo dos veces con acetato de etilo y se lavaron las fases orgánicas combinadas con agua y solución saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminó el disolvente y se agitó de hexano. Se obtuvieron 63,6 g de un sólido.  $C_{22}H_{21}F_9O_4S$ . RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,80 (s, 3H), 1,27 - 1,64 (m, 6H), 1,66 - 1,80 (m, 1H), 1,85 - 2,12 (m, 3H), 2,18 - 2,43 (m, 3H), 2,81 - 2,94 (m, 2H), 7,11 - 7,21 (m, 2H), 7,43 (d, 1H).

20

25

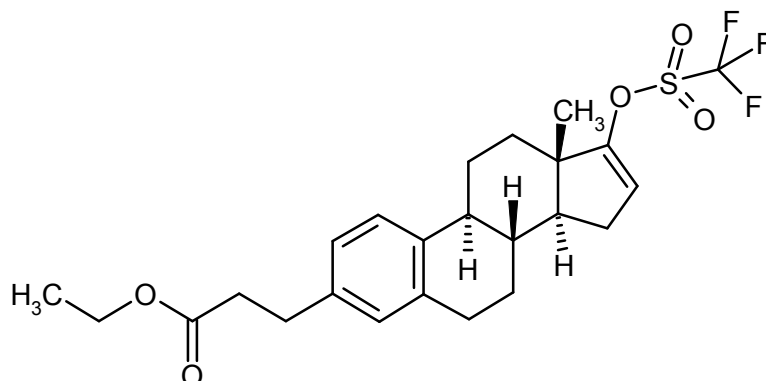
**Intermediario 2****acrilato de (E)-etil-3-(17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-ilo)**

5 Una mezcla de 500 mg (0,91 mmol) de 1-sulfonato de 17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano, 181 mg de éster etílico de ácido acrílico, 144 microlitros de trietilamina, 47 mg (0,15 mmol) de tri-2-tolilfosfina y 14 mg (0,06 mmol) de acetato de paladio (II) en 8 ml de acetonitrilo se calentaron a 150 °C / 100 vatios en el microondas. Se combinaron con dos preparaciones de reacción análogas (a partir de respectivamente 1 g de 1-sulfonato de 17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano). Se filtró sobre Celite, se  
 10 vertió en solución acuosa de cloruro de amonio y se dejó agitar durante 30 min. Se extrajo tres veces con diclorometano, se lavó con solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Después de la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo), se obtuvieron 287 mg de un sólido.  $C_{23}H_{28}O_3$ . RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,80 (s, 3H), 1,21 (t, 3H), 1,28 - 1,45 (m, 3H), 1,45 - 1,60 (m, 3H), 1,69 - 1,80 (m, 1H), 1,87 - 2,10 (m, 3H), 2,18 - 2,29 (m, 1H), 2,32 - 2,45 (m, 2H), 2,79 - 2,88 (m, 2H), 4,14 (c, 2H), 6,51 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,41 - 7,45 (m, 1H), 7,54 (d, 1H).

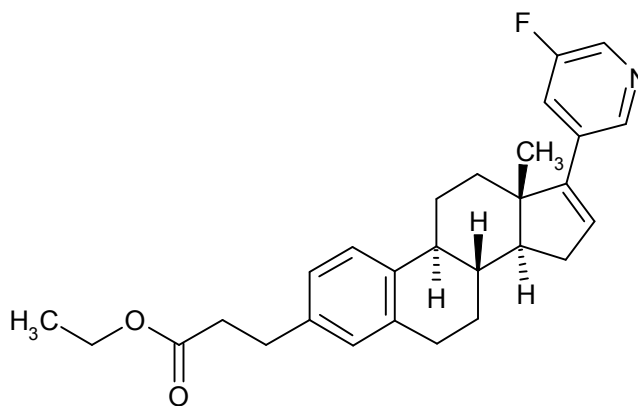
**15 Intermediario 3****3-(17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-ilo)propanoato de etilo**

20 282 mg (0,80 mmol) de acrilato de (E)-etil-3-(17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-ilo) en 10 ml de acetato de etilo se mezclaron con 100 mg de Pd/carbón (al 10 %). A temperatura ambiente, se introdujo hidrógeno durante 1 h. El catalizador se filtró y el residuo se lavó con un total de 10 ml de acetato de etilo. Tras eliminar el disolvente al vacío, se obtienen 278 mg (98 % del valor teórico) de producto.  $C_{23}H_{30}O_3$ . RMN  $^1H$  (300 MHz, cloroformo- $d$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,90 (s, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,35 - 1,73 (m), 1,91 - 2,21 (m, 4H), 2,23 - 2,34 (m, 1H), 2,35 - 2,56 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,84 - 2,97 (m, 4H), 4,14 (c, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,22 (d, 1H).

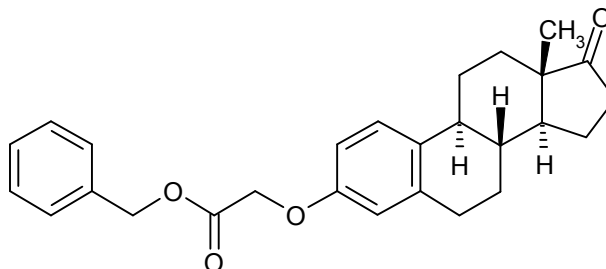
25

**Intermediario 4****3-(17-[[trifluorometil]sulfonyloxi]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il)propanoato de etilo**

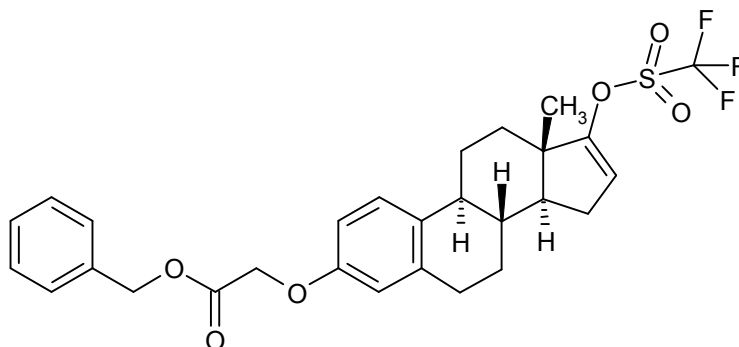
5 A una solución de 274 mg (0,77 mmol) de 3-(17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-il)propanoato de etilo en 10 ml de diclorometano se añadieron gota a gota 0,25 ml (1,16 mmol) de 2,6-di-*terc*-butilpiridina. Luego se añadieron 0,16 ml (0,93 mmol) de anhídrido de ácido trifluorometanosulfónico y se dejó bajo agitación durante 24 h a TA. Se vertieron con precaución en 70 ml de solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, las fases se separaron, se extrajo dos veces con diclorometano, se lavaron las fases orgánicas combinadas con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, dos veces con solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico, solución de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Se obtuvieron 522 mg de un aceite marrón. C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, cloroformo-d, señales seleccionadas): δ [ppm] = 1,00 (s, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,80 (td, 1H), 1,85 - 1,98 (m, 2H), 2,04 - 2,17 (m, 1H), 2,25 - 2,47 (m, 3H), 2,55 - 2,67 (m), 2,79 - 2,96 (m), 4,14 (c, 2H), 5,58 - 5,67 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,19 (d, 1H).

**Intermediario 5****15 3-(17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il)propanoato de etilo**

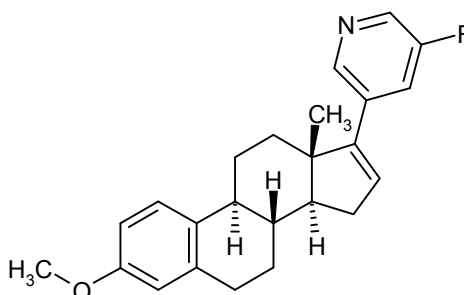
522 mg (1,07 mmol) de 3-[17-[[trifluorometil]sulfonyloxi]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]propanoato de etilo se dispusieron en 5 ml de tolueno y 3 ml de etanol. Luego se añadieron 212 mg (1,4 equivalentes) de ácido 5-fluoropiridin-3-borónico, 91 mg de LiCl, 1,3 ml de solución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 38 mg de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y se calentó durante 90 min a 120 °C/300 W en el microondas. Se filtró, se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa dos veces con 20 ml de acetato de etilo cada una. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. Después de la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo) se obtuvieron 108 mg de un aceite amarillento. C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>FNO<sub>2</sub>. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm] = 1,04 (s, 3H), 1,25 (t), 1,2 - 1,90 (m), 1,91 - 2,04 (m, 1H), 2,08 - 2,26 (m, 2H), 2,26 - 2,51 (m, 3H), 2,61 (t, 2H), 2,82 - 2,97 (m), 4,14 (c, 2H), 6,07 - 6,12 (m, 1H), 6,91 - 7,05 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,40 (dt, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,45 - 8,51 (m, 1H).

**Intermediario 6****[[17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-il]oxi]acetato de bencilo**

5 Una mezcla de 5,00 g (18 mmol) de estrona, 3,5 ml de bromoacetato de bencilo (22 mmol) y 7,67 g (55 mmol) de carbonato de potasio y 70 ml de THF se calentó a reflujo durante una noche. Se añadieron nuevamente 0,2 equivalentes de bromoacetato de bencilo y se dejó agitar durante otras 3 h a reflujo. La mezcla de reacción se mezcló con agua. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. Después de la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice  
10 (hexano/acetato de etilo) se obtuvieron 7,91 g de un aceite incoloro.  $C_{27}H_{30}O_4$ . RMN  $^1H$  (300 MHz, cloroformo-d):  $\delta$  [ppm] = 0,91 (s, 3H), 1,35 - 1,73 (m), 1,90 - 2,59 (m), 2,78 - 2,96 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 6,60 - 6,67 (m, 1H), 6,70 (dd, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,35 (s, 5H).

**Intermediario 7****[[17-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]acetato de bencilo**

15 7,9 g (18,9 mmol) de [[17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-il]oxi]acetato de bencilo se hicieron reaccionar análogamente a la preparación del intermediario 4 en 10,1 g del compuesto del título como producto en bruto.  $C_{28}H_{29}F_3O_6S$ . RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,92 (s, 3H), 1,29 - 1,61 (m), 1,65 - 1,86 (m, 3H), 2,02 - 2,15 (m, 1H), 2,17 - 2,40 (m, 3H), 2,66 - 2,78 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,72 (d, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,27 - 7,41 (m, 5H).

**Intermediario 8****17-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metoxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno**

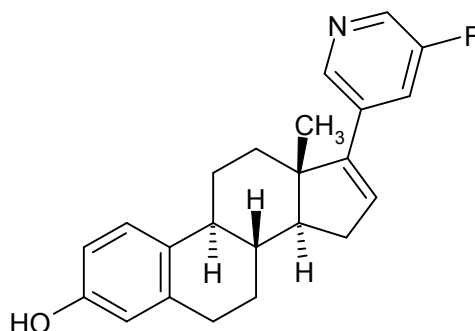
25 A una mezcla de 14,6 g (35,1 mmol) de trifluorometanosulfonato de 3-metoxiestra-1,3,5(10),16-tetraen-17-ilo (S. Cacchi, E. Morera, Synthesis, 1986, 4, 320 - 322), 6,92 g (1,4 equivalentes) de ácido 5-fluoropiridin-3-borónico, 2,97 g (2,0 equivalentes) de cloruro de litio, 47 ml de solución acuosa 2 M de carbonato de sodio, 80 ml de etanol y 100



ml de tolueno se añadieron 1,23 g (0,05 equivalentes) de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y se calentó durante 4,5 h a reflujo. Se filtró sobre Celite, las fases se separaron y se extrajeron con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y solución de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 10,4 g (81 % del valor teórico) de un sólido.  $C_{24}H_{26}FNO$ . RMN  $^1H$  (300 MHz, cloroformo-d):  $\delta$  [ppm] = 1,05 (s, 3H), 1,40 - 1,75 (m), 1,82 (td, 1H), 1,90 - 2,03 (m, 1H), 2,03 - 2,27 (m), 2,27 - 2,57 (m), 2,84 - 3,03 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 5,99 - 6,18 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,40 (dt, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,48 (s, 1H).

### Intermediario 9

#### 10 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol

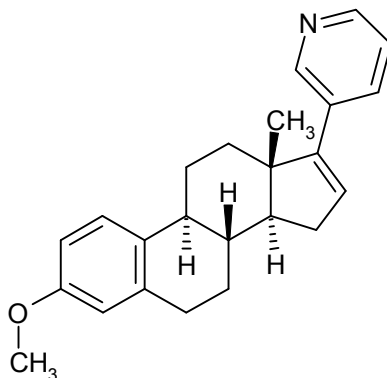


A 100 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano se añadieron gota a gota 11,6 ml de 2,6-lutidina diluidos con 50 ml de diclorometano en un intervalo de temperaturas de 0 °C a 3 °C. Luego se vertieron gota a gota 10,4 g de 17-(5-fluoropiridin-3-il)-3-metoxiestra-1,3,5(10),16-tetraeno disueltos en 50 ml de diclorometano a 0 °C a 3 °C y se dejó llegar a TA durante una noche en baño de hielo. La mezcla de reacción se vertió en 400 ml de agua helada y se agitó durante 40 min. Las fases se separaron, se extrajeron tres veces con 50 ml por vez de diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El producto en bruto se agitó a 40 °C en hexano, se succionó y se lavó con hexano. Se obtuvieron 13,9 g de un sólido marrón (producto en bruto).  $C_{23}H_{24}FNO$ . EM (IENpos) masa hallada: 349,00.

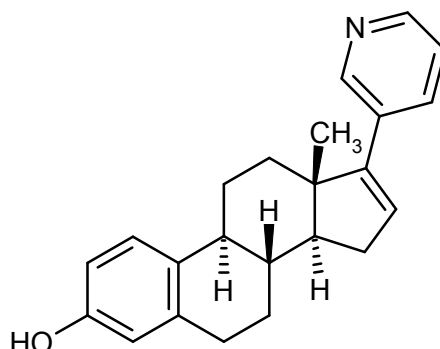
RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,98 (s, 3H), 1,27 - 1,61 (m, 4H), 1,69 (td, 1H), 1,78 - 1,90 (m, 1H), 2,03 - 2,35 (m, 5H), 2,65 - 2,84 (m, 2H), 6,23 - 6,28 (m, 1H), 6,40 - 6,52 (m, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,63 - 7,70 (m, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,46 - 8,50 (m, 1H), 8,98 (s, 1H).

### Intermediario 10

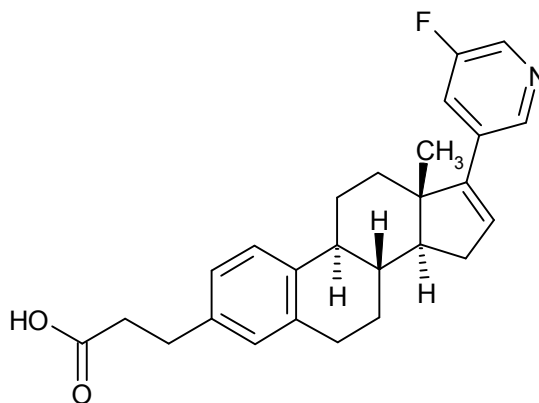
#### 25 3-metoxi-17-(3-piridil)estra-1,3,5(10),16-tetraeno



3,00 g (7,20 mmol) de trifluorometanosulfonato de 3-metoxiestra-1,3,5(10),16-tetraen-17-ilo se hicieron reaccionar análogamente al Ejemplo 8 con 1,24 g (1,40 equivalentes) de ácido piridin-3-borónico a 80 °C durante una noche de modo análogo. Se obtuvieron por purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo) 1,2 g del compuesto del título en forma de producto en bruto. 120 mg del producto en bruto se siguieron purificando por HPLC. Se obtuvieron 60 mg del compuesto del título.  $C_{24}H_{27}NO$ . EM (IENpos) masa hallada: 345,21. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,98 (s, 3H), 1,32 - 1,61 (m, 4H), 1,71 (td, 1H), 1,83 - 1,91 (m, 1H), 2,04 - 2,14 (m, 2H), 2,17 - 2,38 (m, 3H), 2,75 - 2,89 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 6,11 (dd, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 1H), 7,76 (dt, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,59 (d, 1H).

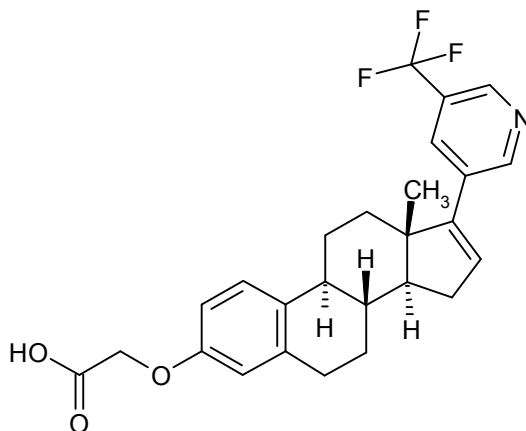
**Intermediario 11****17-(3-piridil)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol**

5 Análogamente a la preparación del intermediario 9 se hicieron reaccionar 1,1 g de 3-metoxi-17-(3-piridil)estra-1,3,5(10),16-tetraeno con tribromuro de boro (1 M en diclorometano) y 2,6-lutidina. Para la elaboración, la mezcla se vertió en agua helada y se agitó. Se añadió diclorometano. El sólido residual se filtró por succión, se lavó con agua y diclorometano y se secó por triple adición de tolueno y eliminación del tolueno en el rotavapor. Después de agitar en éter dietílico y secar al vacío, se obtuvieron 511 mg del compuesto del título.  $C_{23}H_{25}NO$ . EM (IENpos) masa hallada: 332,00. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,01 (s, 3H), 1,31 - 1,61 (m, 4H), 1,72 (td, 1H), 1,85 (dt, 1H), 2,09 - 2,23 (m, 3H), 2,27 - 2,41 (m, 2H), 2,66 - 2,83 (m, 2H), 6,40 - 6,45 (m, 2H), 6,49 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,84 (dd, 1H), 8,37 - 8,42 (m, 1H), 8,67 (d, 1H), 8,82 (s, 1H).

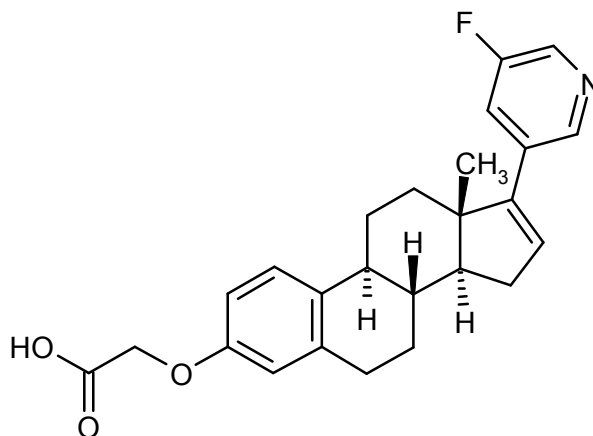
**Preparación de los compuestos de ejemplo****Ejemplo 1****Ácido 3-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]propanoico**

15 Una mezcla de 100 mg (0,23 mmol) de 3-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]propanoato de etilo, 3 ml de THF, 0,5 ml de etanol y 0,58 ml de solución acuosa de hidróxido sódico 2 M se agitó durante una noche a TA, luego se diluyó con agua y se reguló con una solución acuosa al 10 % de ácido cítrico a un valor de pH de 3. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por medio de HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Se obtuvieron 44 mg de un sólido blanco.  $C_{26}H_{28}FNO_2$ . EM (IENpos) masa hallada: 405,21. RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,24 - 1,62 (m, 4H), 1,62 - 1,78 (m, 1H), 1,78 - 1,96 (m, 1H), 2,01 - 2,40 (m, 5H), 2,70 (t, 2H), 2,75 - 2,93 (m, 2H), 6,26 (s., 1H), 6,85 - 6,96 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,1 (s).

25

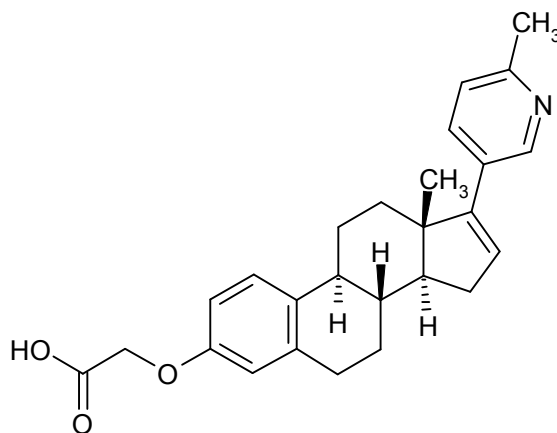
**Ejemplo 2****Ácido {[17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi}acético**

200 mg (0,36 mmol) de {[17-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi}acetato de bencilo se  
 5 dispusieron en 1,5 ml de tolueno y 1 ml de etanol. Se añadieron luego 97 mg (1,4 equivalentes) de ácido 5-  
 (trifluorometil)piridin-3-borónico, 31 mg de LiCl, 0,49 ml de solución acuosa 2 M de carbonato de sodio y 12 mg de  
 dicloruro de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden(3-cloropiridil)paladio (II) (CAS 905459-27-0) y se calentó  
 durante 90 min a 120 °C/300 W en el microondas. Se filtró, se añadieron 0,90 ml de solución acuosa de hidróxido  
 10 sódico 2 M y se calentó durante 30 min a 120 °C/300 W en el microondas. La mezcla de reacción se reguló con una  
 solución acuosa al 10 % de ácido cítrico a un valor de pH de 3, se extrajo la fase acuosa tres veces con acetato de  
 etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre  
 sulfato de sodio y se concentraron. Después de purificar por HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/ácido fórmico) se  
 obtuvieron 43 mg de un sólido. C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>. EM (IENpos) masa hallada: 457,19. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ  
 15 [ppm] = 1,00 (s, 3H), 1,27 - 2,41 (m), 2,70 - 2,88 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 6,35 (s., 1H), 6,46 - 6,73 (m, 2H), 7,13 (d, 1H),  
 8,03 (s., 1H), 8,83 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 12,9 (s).

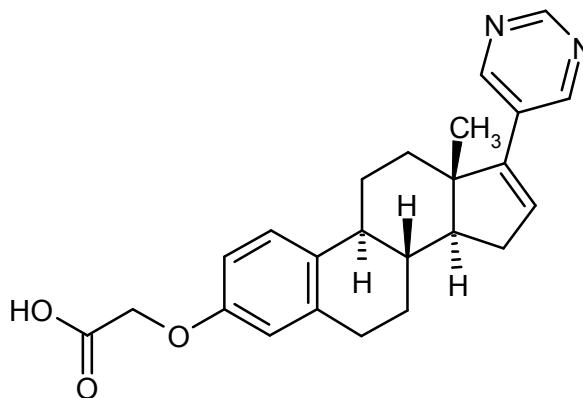
**Ejemplo 3****Ácido {[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi}acético**

Análogamente a la preparación del Ejemplo 2 se hicieron reaccionar 200 mg (0,36 mmol) de {[17-  
 20 {[trifluorometil)sulfonyl]oxi]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi}acetato de bencilo con 72 mg (0,51 mmol) de ácido 5-  
 fluoropiridin-3-borónico. Se obtuvieron 31 mg (21 % del valor teórico) de un sólido. C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>FNO<sub>3</sub>. EM (IENpos) masa  
 hallada: 407,19. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,98 (s, 3H), 1,26 - 1,63 (m, 4H), 1,64 - 1,78 (m, 1H), 1,79  
 - 1,93 (m, 1H), 2,00 - 2,39 (m, 5H), 2,73 - 2,89 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 6,26 (s., 1H), 6,53 - 6,66 (m, 2H), 7,13 (d, 1H),  
 7,68 (dd, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 12,9 (s).

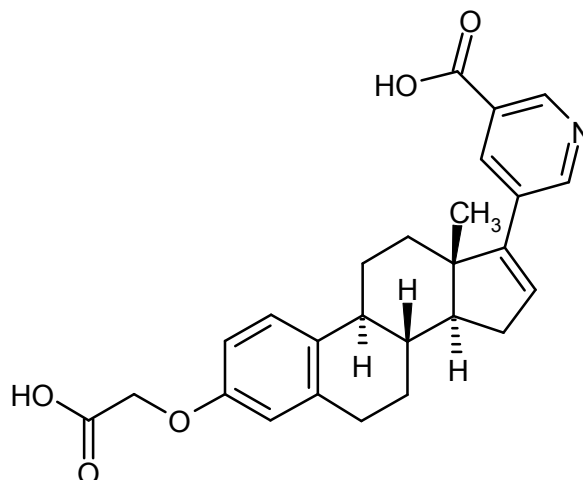
25

**Ejemplo 4****Ácido {[17-(6-metilpiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi}acético**

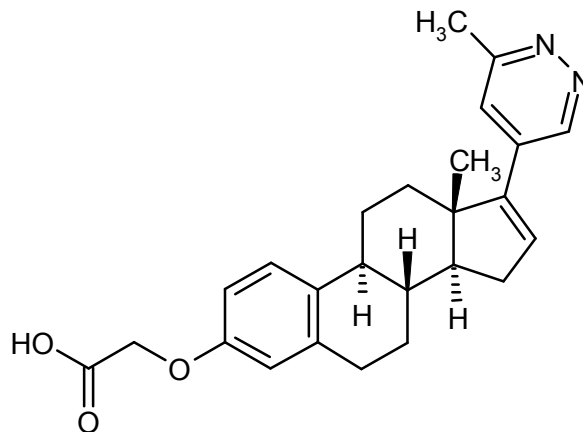
Una mezcla de 150 mg de [(17-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]acetato de bencilo, 52 mg (1,4 equivalentes) de ácido 2-metil-5-borónico, 23 mg (2,0 equivalentes) de cloruro de litio en 1,5 ml de tolueno, 1 ml de etanol y 0,37 ml de solución acuosa 2 M de carbonato de sodio se mezclaron con 9,6 mg de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) y se agitó a 100 °C durante una noche. Se añadieron 0,7 ml de solución de hidróxido sódico 2 M y se dejó agitar a 100 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se llevó con solución de ácido cítrico a pH = 4 y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por HPLC preparativa. Se obtuvieron 24 mg del compuesto del título. C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>. EM (IENpos) masa hallada: 403,21. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,96 (s, 3H), 1,29 - 1,62 (m, 4H), 1,69 (td, 1H), 1,80 - 1,92 (m, 1H), 1,99 - 2,39 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,71 - 2,89 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 6,00 - 6,07 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,59 - 6,66 (m, 1H), 7,10 - 7,22 (m, 2H), 7,61 - 7,68 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 12,9 (s. a., 1H).

**Ejemplo 5****Ácido {[17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi}acético**

Análogamente al Ejemplo 4 se hicieron reaccionar 150 mg de [(17-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]acetato de bencilo con 47 mg de ácido pirimidin-5-borónico. Después de purificar por HPLC preparativa, se obtuvieron 42 mg del compuesto del título. C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. EM (IENpos) masa hallada: 390,19. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,98 (s, 3H), 1,33 - 1,62 (m, 4H), 1,72 (td, 1H), 1,83 - 1,91 (m, 1H), 2,08 - 2,16 (m, 2H), 2,18 - 2,38 (m, 3H), 2,62 - 2,65 (m, 1H), 2,73 - 2,87 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 6,27 - 6,31 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 8,82 (s, 2H), 9,04 (s, 1H).

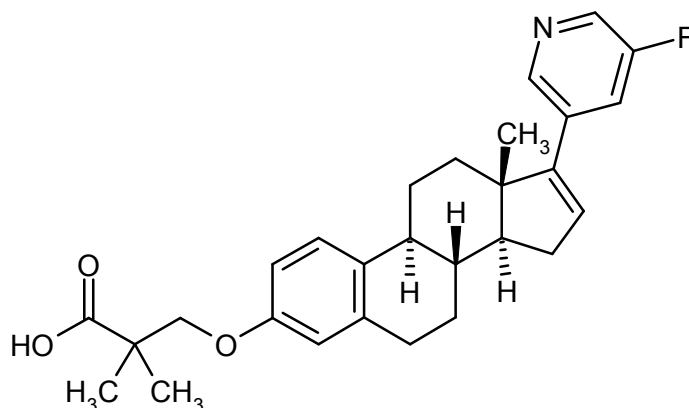
**Ejemplo 6****Ácido 5-[3-(carboximetoxi)estra-1,3,5(10),16-tetraen-17-il]nicotínico**

5 Análogamente al Ejemplo 4 se hicieron reaccionar 150 mg de [(17-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]acetato de bencilo con 100 mg de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)nicotinato de metilo. Después de purificar por HPLC preparativa y agitar el sólido obtenido de éter dietílico, se obtuvieron 39 mg del compuesto del título.  $C_{26}H_{27}NO_5$ . EM (IENpos) masa hallada: 433,19. RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,30 - 1,63 (m, 5H), 1,63 - 1,79 (m, 1H), 1,82 - 1,93 (m, 1H), 2,04 - 2,40 (m, 6H), 2,73 - 2,85 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 6,23 - 6,27 (m, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 8,16 (t, 1H), 8,81 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 13,2 (s. a.).

**10 Ejemplo 7****Ácido {[17-(6-metilpiridazin-4-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]acético**

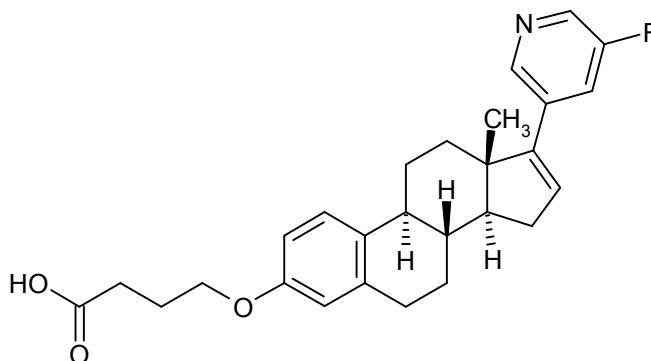
15 Análogamente al Ejemplo 4 se hicieron reaccionar 181 mg (0,33 mmol) de [(17-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]acetato de bencilo con 101 mg (0,46 mmol) de 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina. Después de purificar por HPLC preparativa se obtuvo un producto en bruto que se agitó a partir de éter dietílico y acetato de etilo. Se obtuvieron 14 mg (9 % del valor teórico) del compuesto del título.  $C_{25}H_{28}N_2O_3$ . EM (IENpos) masa hallada: 404,21. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 1,01 (s, 3H), 1,32 - 1,61 (m, 4H), 1,69 (td, 1H), 1,82 - 1,90 (m, 1H), 2,08 - 2,38 (m, 5H), 2,58 (s, 3H), 2,71 - 2,88 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 6,54 - 6,58 (m, 2H), 6,62 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 9,10 (d, 1H).

20

**Ejemplo 8****Ácido 3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoico**

5 Una mezcla de 120 mg (0,31 mmol) de 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol, 61 mg (0,37 mmol, 1,2 equivalentes) de 3-cloro-2,2-dimetilpropanoato de metilo, 212 mg (1,53 mmol, 5,0 equivalentes) de carbonato de potasio y 5 mg de yoduro de potasio en 4,6 ml de DMSO se agitó durante 18 h a 80 °C. Se añadieron 0,77 ml de solución de hidróxido sódico 2 M y se dejó agitar a TA durante una noche. Se diluyó con agua, se reguló con solución acuosa de ácido cítrico al 10 % a un valor de pH de 3 - 4, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se concentró y se purificó el residuo por HPLC preparativa. Se obtuvieron 7 mg de un sólido. C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>FNO<sub>3</sub>. EM (IENpos) masa hallada: 449,24. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,98 (s, 3H), 1,16 (s, 6H), 1,31 - 1,61 (m, 4H), 1,65 - 1,76 (m, 1H), 1,81 - 1,92 (m, 1H), 2,05 - 2,38 (m, 5H), 2,75 - 2,84 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 6,24 - 6,28 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,67 (dt, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (t, 1H), 12,3 (s).

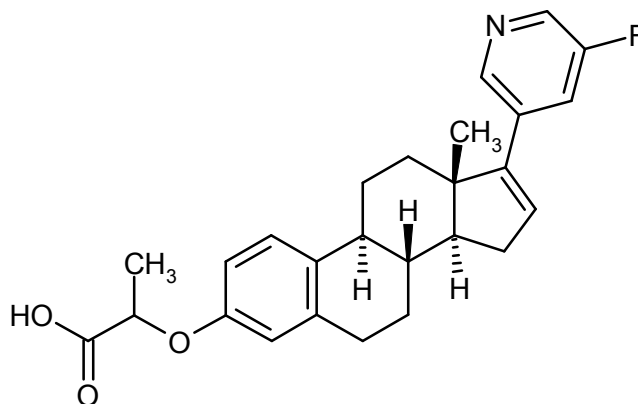
10

**Ejemplo 9****Ácido 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]butanoico**

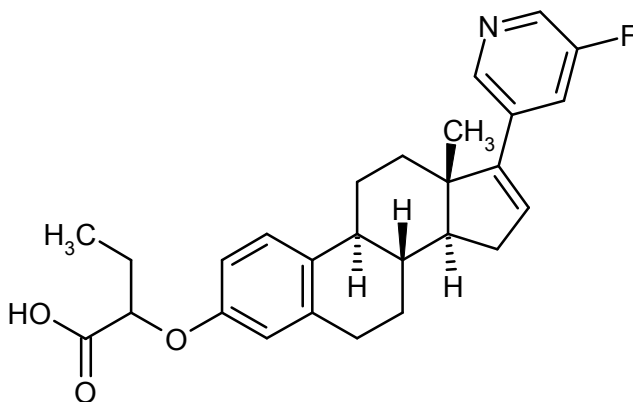
15 Una mezcla de 100 mg (0,29 mmol) de 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol, 78 mg (0,43 mmol, 1,2 equivalentes) de 4-bromobutanoato de metilo, 198 mg (1,53 mmol, 5,0 equivalentes) de carbonato de potasio y 4 mg de yoduro de sodio se agitó a 80 °C durante 18 h. Luego se añadieron nuevamente 78 mg de 4-bromobutirato de metilo y se agitaron durante una noche a 120 °C. Se añadieron 0,72 ml de solución de hidróxido sódico 2 M y se dejó agitar a 40 °C durante 3 h. Se diluyó con agua, se reguló con solución acuosa al 10 % de ácido cítrico a un valor de pH de 4, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se concentró y se purificó el residuo por HPLC preparativa. Se obtuvieron 43 mg de un sólido. C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>FNO<sub>3</sub>. EM (IENpos) masa hallada: 435,22. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,31 - 1,61 (m, 4H), 1,71 (td, 1H), 1,82 - 1,92 (m, 3H), 2,06 - 2,37 (m, 7H), 2,77 - 2,84 (m, 2H), 3,89 (t, 2H), 6,25 (dd, 1H), 6,57 - 6,81 (m, 1H), 6,62 - 6,68 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,64 - 7,70 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,48 (t, 1H), 12,1 (s. a., 1H).

20

25

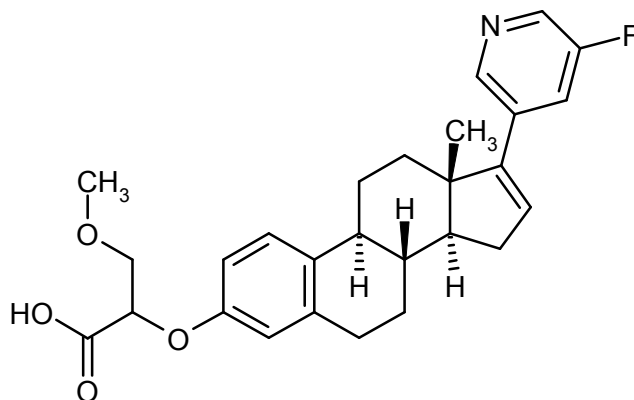
**Ejemplo 10****Ácido (RS)-2-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]propanoico**

5 Análogamente al Ejemplo 8 se hicieron reaccionar 100 mg de 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol con 117 mg (3,0 equivalentes) de 2-cloropropanoato de etilo a 80 °C durante una noche. Tras añadir solución de hidróxido sódico 2 M, se agitó durante 2,5 h a 40 °C. Se obtuvieron por HPLC preparativa 44 mg del compuesto del título.  $C_{26}H_{28}FNO_3$ . EM (IENpos) masa hallada: 421,21. RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,98 (s, 3H), 1,29 - 1,62 (m, 8H), 1,70 (td, 1H), 1,79 - 1,92 (m, 1H), 2,02 - 2,38 (m, 6H), 2,67 - 2,86 (m, 2H), 4,70 (c, 1H), 6,26 (s. a., 1H), 6,49 - 6,63 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,67 (dt, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,47 - 8,50 (m, 1H), 12,9 (s. a., 1H).

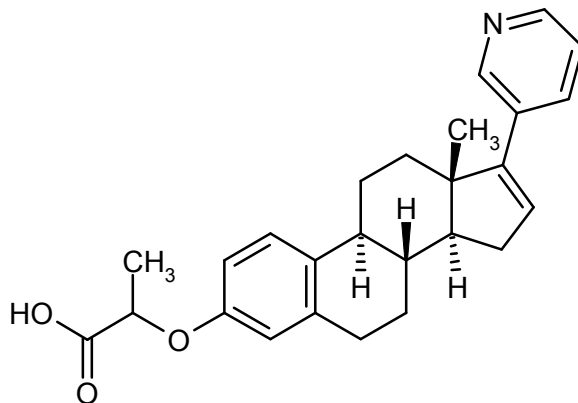
**10 Ejemplo 11****Ácido (RS)-2-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]butanoico**

15 Análogamente al Ejemplo 8 se hicieron reaccionar 100 mg de 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol con 117 mg (3,0 equivalentes) de 2-clorobutanoato de metilo en un intervalo de 7 h a 80 °C y durante 72 h a temperatura ambiente. Después de añadir solución de hidróxido sódico 2 M se agitó durante 5,5 h a 40 °C. Se obtuvieron por HPLC preparativa 48 mg del compuesto del título.  $C_{27}H_{30}FNO_3$ . EM (IENpos) masa hallada: 435,22. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,95 (t, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,31 - 1,61 (m, 4H), 1,63 - 1,92 (m, 4H), 2,09 - 2,37 (m, 5H), 2,69 - 2,89 (m, 2H), 4,48 - 4,55 (m, 1H), 6,22 - 6,28 (m, 1H), 6,52 - 6,56 (m, 1H), 6,57 - 6,63 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,64 - 7,69 (m, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,48 (t, 1H), 12,87 (s. a., 1H).

20

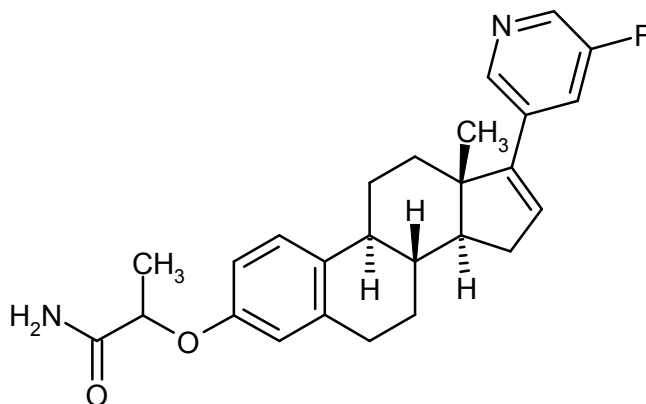
**Ejemplo 12****Ácido (RS)-2-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]-3-metoxipropanoico**

5 Análogamente al Ejemplo 8 se hicieron reaccionar 100 mg de 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol con 169 mg (3,0 equivalentes) de 2-bromo-3-metoxipropanoato de metilo en un intervalo de 4 h a 80 °C. Después de la adición de solución de hidróxido sódico 2 M se agitaron durante 5,5 h a 40 °C. Se obtuvieron después de HPLC preparativa 57 mg del compuesto del título. C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>FNO<sub>4</sub>. EM (IENpos) masa hallada: 451,22. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,32 - 1,61 (m, 4H), 1,71 (td, 1H), 1,81 - 1,92 (m, 1H), 2,05 - 2,37 (m, 5H), 2,71 - 2,87 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,66 - 3,78 (m, 2H), 4,79 - 4,84 (m, 1H), 6,24 - 6,27 (m, 1H), 6,54 - 6,59 (m, 1H), 6,62 (dt, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,67 (dt, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,48 (t, 1H), 13,01 (s. a., 1H).

**Ejemplo 13****Ácido (RS)-2-[[17-(3-piridil)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]propanoico**

15 Análogamente al Ejemplo 8 se hicieron reaccionar 100 mg de 17-(3-piridil)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol con 123 mg (3,0 equivalentes) de 2-cloropropanoato de etilo a 80 °C durante una noche. Después de la adición de solución de hidróxido sódico 2 M, se agitó durante 4 h a 40 °C. Se obtuvieron después de HPLC preparativa 19 mg del compuesto del título. C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>. EM (IENpos) masa hallada: 403,21. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,98 (s, 3H), 1,31 - 1,61 (m, 7H, contiene doblete a 1,43 ppm), 1,71 (td, 1H), 1,81 - 1,92 (m, 1H), 2,02 - 2,15 (m, 2H), 2,15 - 2,38 (m, 3H), 2,69 - 2,89 (m, 2H), 4,70 (cd, 1H), 6,11 (dd, 1H), 6,51 - 6,55 (m, 1H), 6,59 (dt, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,29 - 7,34 (m, 1H), 7,76 (dt, 1H), 8,41 (dd, 1H), 8,58 (d, 1H), 12,9 (s. a., 1H).



**Ejemplo 14****(RS)-2-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]propanamida**

- 5 Una mezcla de 100 mg de 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol, 92 mg (3,0 equivalentes) de 2-cloropropanamida, 198 mg (5 equivalentes) de carbonato de potasio y 4 mg de yoduro de sodio en 3 ml de DMSO se agitó a 80 °C durante 18 h, luego a 100 °C durante 4 h y a 120 °C durante 18 h. Se diluyó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron. Tras purificar el residuo por HPLC preparativa se obtuvieron 18 mg del compuesto del título.

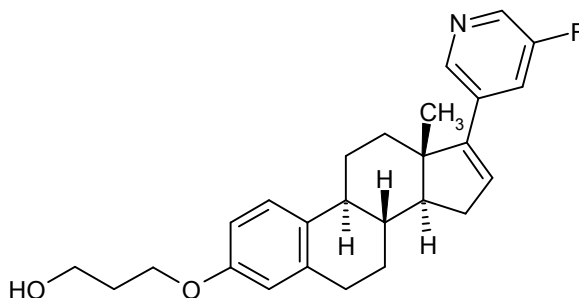
Procedimiento de purificación por HPLC preparativa:

<i>Sistema:</i>	Sistema de autopurificación Waters: bomba 254, Sample Manager 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100			
<i>Columna:</i>	XBrigde C <sub>18</sub> 5µm 100x30 mm			
<i>Disolvente:</i>	A = agua + 0,1 % en volumen de HCOOH (99 %)			
	B = acetonitrilo			
<i>Gradiente:</i>	0-8 min 50-90 % de B			
<i>Caudal:</i>	50 ml/min			
<i>Temperatura:</i>	TA			
<i>Detección:</i>	intervalo de barrido DAD 210-400 nm			
	EM IEN+, IEN-, intervalo de barrido 160-1000 m/z			
	ELSD			
<i>Fraciones</i>	<i>Rt en min</i>	<i>Pureza en %</i>	<i>Cantidad en mg</i>	<i>Asignación de picos</i>
Ejemplo 14	4,4 - 4,7	98,6	18	8 -1,41 min
<i>Preparación:</i>	Las fracciones se evaporaron, se mezclaron con tBuOH, se congelaron a -65 °C y finalmente se liofilizaron.			

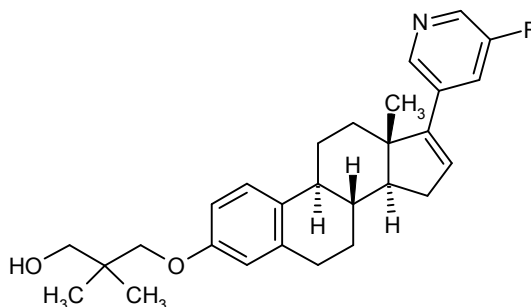
10

C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. EM (IENpos) masa hallada: 420,22. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,31 - 1,61 (m, 7H, contiene doblete en 1,37 ppm), 1,71 (td, 1H), 1,87 (dt, 1H), 2,06 - 2,38 (m, 5H), 2,70 - 2,89 (m, 2H), 4,51 (c, 1H), 6,24 - 6,27 (m, 1H), 6,58 (t, 1H), 6,64 (dt, 1H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,63 - 7,71 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,46 - 8,51 (m, 1H).

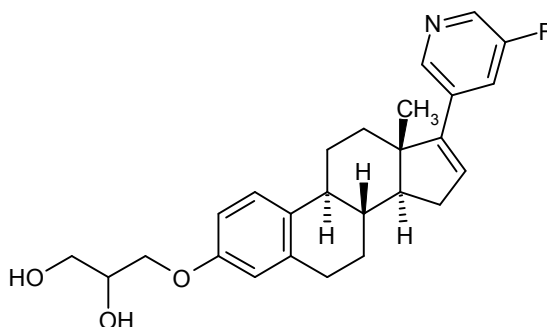
15

**Ejemplo 15****3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]propan-1-ol**

5 Una mezcla de 100 mg de 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol, 119 mg (3,0 equivalentes) de 3-bromopropan-1-ol, 198 mg (5 equivalentes) de carbonato de potasio y 4 mg de yoduro de sodio en 3 ml de DMSO se agitó a 80 °C durante 18 h, luego a 100 °C durante 4 h. Se diluyó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron. Después de purificar el residuo por HPLC preparativa se obtuvieron 42 mg del compuesto del título.  $C_{26}H_{30}FNO_2$ . EM (IENpos) masa hallada: 407,23. RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,98 (s, 3H), 1,29 - 1,62 (m, 4H), 1,64 - 1,91 (m, 4H), 2,03 - 2,39 (m, 5H), 2,71 - 2,90 (m, 2H), 3,44 - 3,55 (m, 2H), 3,93 (t, 2H), 4,48 (t, 1H), 6,23 - 6,28 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,67 (dt, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,46 - 8,51 (m, 1H).

**Ejemplo 16****3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]-2,2-dimetilpropan-1-ol**

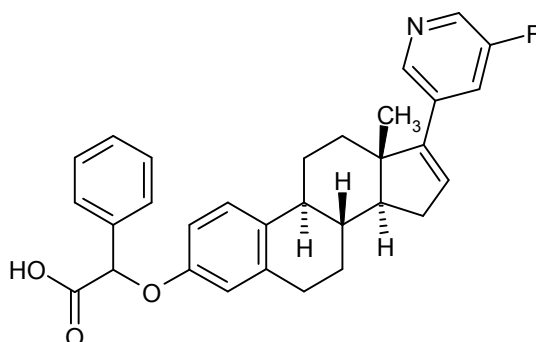
15 Una mezcla de 100 mg de 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol, 143 mg (3,0 equivalentes) de 3-bromo-2,2-dimetilpropan-1-ol, 198 mg (5 equivalentes) de carbonato de potasio y 4 mg de yoduro de sodio en 3 ml de DMSO se agitó a 80 °C durante 18 h, luego a 100 °C durante 4 h, a 120 °C durante 18 h y a 150 °C durante 5 h. Se diluyó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron. Después de purificar el residuo por HPLC preparativa se obtuvieron 42 mg del compuesto del título.  $C_{28}H_{34}FNO_2$ . EM (IENpos) masa hallada: 435,26. RMN  $^1H$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,87 (s, 6H), 0,99 (s, 3H), 1,31 - 1,61 (m, 4H), 1,71 (td, 1H), 1,83 - 1,91 (m, 1H), 2,06 - 2,37 (m, 5H), 2,73 - 2,87 (m, 2H), 3,23 (d, 2H), 3,60 (s, 2H), 4,52 (t, 1H), 6,26 (dd, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,64 - 7,70 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,48 (t, 1H).

**Ejemplo 17****(RS)-3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]propano-1,2-diol**

- Una mezcla de 150 mg de 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol, 143 mg (3,0 equivalentes) de 3-bromo-2,2-dimetilpropan-1-ol, 296 mg (5 equivalentes) de carbonato de potasio y 7 mg de yoduro de potasio en 3 ml de DMSO se agitó a 120 °C durante 18 h. Se diluyó con agua, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio y se concentraron. Después de purificar el residuo por HPLC preparativa se obtuvieron 26 mg del compuesto del título.  $C_{26}H_{30}FNO_3$ . EM (IENpos) masa hallada: 435,26. RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,30 - 1,62 (m, 4H), 1,71 (td, 1H), 1,81 - 1,93 (d, 1H), 2,02 - 2,39 (m, 5H), 2,74 - 2,86 (m, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,67 - 3,80 (m, 2H), 3,90 (dd, 1H), 4,57 (t, 1H), 4,83 (d, 1H), 6,26 (s. a., 1H), 6,55 - 6,71 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,67 (dt, 1H), 8,40 - 8,52 (m, 2H).

### Ejemplo 18

- 10 **Ácido (RS)-{[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi}(fenil)acético**

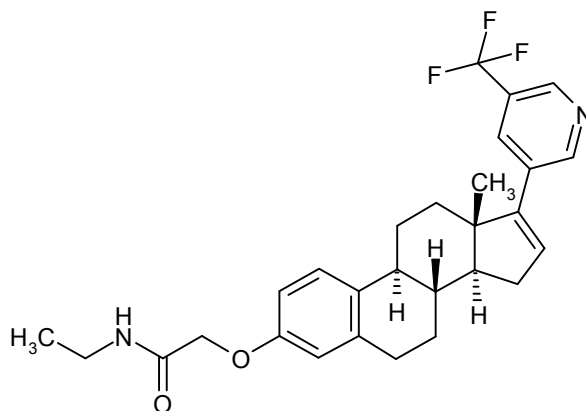


- 15 Una mezcla de 100 mg de 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol, 170 mg de cloro(fenil)acetato de etilo (3 equivalentes), 197 mg (5 equivalentes) de carbonato de potasio y 4 mg de yoduro de sodio en 3 ml de DMSO se agitó a 80 °C durante 3 días. Luego se añadieron 0,7 ml de solución de hidróxido sódico 2 M y se agitaron durante 5,5 h a 40 °C. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se acidificó con solución al 10 por ciento de ácido cítrico a pH = 4 y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron. Después de purificar por HPLC preparativa se obtuvieron 19 mg del compuesto del título.

Procedimiento de purificación por HPLC preparativa:

<i>Sistema:</i>	Agilent: Prep 1200, 2xPrep Pump, DLA, MWD, Prep FC,			
<i>Columna:</i>	XBrigde C18 5 $\mu$ m 100x30 mm			
<i>Disolvente:</i>	A = agua + 0,1 % de TFA			
	B = acetonitrilo			
<i>Gradiente:</i>	0-17,5 min 65-100 % de B, 17,5-20 min 100 % de B			
<i>Caudal:</i>	38 ml/min			
<i>Temperatura:</i>	TA			
<i>Detección:</i>	UV 254 nm			
<i>Fracciones:</i>				
Ejemplo 18	6,1 - 6,7 min	96 %	19 mg	Pico 12,2 min
<i>Elaboración:</i>	Las fracciones se evaporaron y finalmente se liofilizaron.			

- 20  $C_{31}H_{30}FNO_3$ .EM (IENpos) masa hallada: 483,22. RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  [ppm] = 0,98 (s, 3H), 1,30 - 1,63 (m, 4H), 1,70 (td, 1H), 1,81 - 1,91 (m, 1H), 2,04 - 2,38 (m, 5H), 2,74 - 2,84 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 6,23 - 6,27 (m, 1H), 6,63 - 6,73 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,32 - 7,42 (m, 3H), 7,48 - 7,54 (m, 2H), 7,64 - 7,70 (m, 1H), 8,42 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 13,1 (s. a., 1H).

**Ejemplo 19****N-etil-2-({17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il}oxi)acetamida**

5 62mg (0,14 mmol) de ácido ({17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il}oxi)acético en 3 ml de 2-  
 metiltetrahidrofurano se mezclaron con 66 mg (3 equivalentes) de 1,1'-carbonildiimidazol y 7 mg de clorhidrato de  
 imidazol y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron 0,5 ml de DMF y se  
 calentaron durante 6 h hasta 50 °C. Se añadieron 0,34 ml de una solución de etilamina 2 M en THF y 57 microlitros  
 10 de trietilamina y se agitaron durante 3 días a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se  
 extrajo tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por  
 HPLC preparativa. Se obtuvieron 41 mg del compuesto del título. C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. EM (IENpos) masa hallada: 484,23.  
 RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ [ppm] = 0,93 - 1,07 (m, 6H), 1,33 - 1,66 (m, 4H), 1,73 (td, 1H), 1,83 - 1,92 (m, 1H),  
 2,05 - 2,41 (m, 5H), 2,76 - 2,86 (m, 2H), 3,06 - 3,16 (m, 2H), 4,34 (s, 2H), 6,32 - 6,38 (m, 1H), 6,62 - 6,72 (m, 2H),  
 7,15 (d, 1H), 7,97 - 8,06 (m, 2H), 8,81 - 8,85 (m, 1H), 8,88 - 8,92 (m, 1H).

**Investigación farmacológica de los compuestos de acuerdo con la invención *in vitro*****15 Ejemplo 20 (efecto inhibidor sobre AKR1C3)**

La actividad inhibidora de las sustancias de la presente invención sobre AKR1C3 fue medida mediante el ensayo de  
 AKR1C3 descrito en los párrafos siguientes.

20 Esencialmente se mide la actividad enzimática por cuantificación del cumberol formado a partir de cumberona  
 (Halim, M., Yee, D. J. y Sames, D., J. AM. CHEM. SOC. 130, 14123-14128 (2008) y Yee, D. J., Balsanek, V.,  
 Bauman, D. R., Penning, T. M. y Sames, D., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 13304 - 13309 (2006)). Mediante este  
 ensayo es posible determinar el incremento del cumberol fuertemente fluorescente mediante la reducción  
 dependiente de NADPH (nicotinamida-adenina-dinucleótido-fosfato) de la cumberona no fluorescente por AKR1C3.

25 Como enzima se empleó AKR1C3 recombinante humano (miembro C3 de la familia 1 de aldo-ceto reductasa)  
 (acceso a GenBank n.º NM\_003739). El mismo se expresó como proteína de fusión de GST (glutación-S-transferasa)  
 en *E. coli* y se purificó mediante cromatografía de afinidad de glutación-Sepharose. Mediante digestión de trombina  
 con subsiguiente cromatografía de exclusión por tamaño se retiró la GST (Dufort, I., Rheault, P., Huang, XF., Soucy,  
 P. y Luu-The, V., Endocrinology 140, 568-574 (1999)).

30 Para el ensayo se pipetearon 50 nl de una solución 100 veces concentrada de la sustancia de ensayo en DMSO en  
 una placa de microtitulación de 384 pocillos de bajo volumen negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se  
 añadieron 2,0 µl de una solución de AKR1C3 en tampón de ensayo [tampón fosfato de potasio 50 mM pH 7, DTT 1  
 mM, 0,0022 % (peso/volumen) de Pluronic F-127, 0,01 % de BSA (peso/volumen) y cóctel inhibidor de proteasa  
 (cóctel inhibidor libre de proteasa completo sin EDTA de Roche)] y se incubó la mezcla durante 15 min, a efecto de  
 35 posibilitar una unión preliminar de las sustancias a la enzima antes de la reacción enzimática. Después se dio inicio  
 a la reacción enzimática mediante la adición de 3 µl de una solución de NADPH (16,7 µM → concentración final en 5  
 µl de volumen de ensayo es de 10 µM) y cumberona (0,5 µM → concentración final en 5 µl del volumen de ensayo  
 es 0,3 µM) en tampón de ensayo y la mezcla resultante se sometió a incubación durante el tiempo de reacción de 90  
 40 min a 22 °C. La concentración de AKR1C3 se adaptó y reguló a la correspondiente actividad de la preparación  
 enzimática de manera tal que el ensayo trabajaba en el intervalo lineal. Las concentraciones típicas estaban en el  
 intervalo de 1 nM. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 µl de una solución de detención consistente en el  
 inhibidor EM-1404 [F. Labrie y col. patente US 6.541.463, 2003] (2 µM → concentración final en 5 µl del volumen de  
 ensayo es de 1 µM). Seguidamente se midió la fluorescencia del cumberol a 520 nm (excitación a 380 nm) con un  
 aparato de medición adecuado (Pherastar de BMG Labtechnologies). La intensidad de la fluorescencia se usó como  
 medida para la cantidad del cumberol formado y con ello para la actividad enzimática de AKR1C3. Se normalizaron  
 los datos (reacción enzimática sin inhibidor = 0 % de inhibición, todos los otros componentes de ensayo, pero sin

enzima = 100 % de inhibición). Usualmente, las sustancias de ensayo fueron ensayados sobre la misma placa de microtitulación con 11 concentraciones diversas en el intervalo de 20  $\mu\text{M}$  a 96,8 pM (20  $\mu\text{M}$ , 5,9  $\mu\text{M}$ , 1,7  $\mu\text{M}$ , 0,5  $\mu\text{M}$ , 0,15  $\mu\text{M}$ , 44 nM, 12,9 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,3 nM y 96,8 pM, las series de dilución fueron ensayadas antes del ensayo sobre el plano de la solución 100 veces concentrada mediante diluciones seriales 1:3 con DMSO al 100 % por duplicado para cada concentración y se calcularon los valores de  $\text{CI}_{50}$  con un ajuste de 4 parámetros.

Como se describió anteriormente, las sustancias farmacológicas reivindicadas fueran investigadas en cuanto a su actividad inhibitora sobre la enzima AKR1C3 (véase la Tabla 1). Los compuestos reivindicados muestran una fuerte inhibición de AKR1C3 *in vitro* (valores de  $\text{CI}_{50}$  < 200 nM) e incluso de manera predominante valores de  $\text{CI}_{50}$  < 50 nM.

**Tabla 1:** Inhibición de AKR1C3 de los compuestos de acuerdo con la invención (para una parte de los compuestos se indican los valores de dos determinaciones).

Compuesto de ejemplo	Enzima AKR1C3 $\text{CI}_{50}$ de inhibición [nmol/l]	Compuesto de ejemplo	Enzima AKR1C3 $\text{CI}_{50}$ de inhibición [nmol/l]	Compuesto de ejemplo	Enzima AKR1C3 $\text{CI}_{50}$ de inhibición [nmol/l]
1	7,6	6	9,2	13	2,8
1	8,0	7	1,4	14	20
2	33	8	12	15	54
2	23	8	11	16	124
3	16	9	42	17	25
3	8,6	10	2,7	18	10
4	136	11	2,5	19	53
5	89	12	4,0		

#### Ejemplo 21 (ensayo sobre inhibición de AKR1C3 en el sistema a base de células)

La inhibición de AKR1C3 mediante las sustancias descritas en esta invención fue medida en un ensayo, basado en células, bajo uso de cumberol como sustrato para AKR1C3 (Halim, M., Yee, D. J. y Sames, D., J. AM. CHEM. SOC. 130, 14123-14128 (2008) y Yee, D. J., Balsanek, V., Bauman, D. R., Penning, T. M. y Sames, D., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 13304 - 13309 (2006)) (véase el Ejemplo 20).

Como sistema de células se emplearon células HEK293 (ATCC, EE. UU.) (medio para el cultivo de células: DMEM, 1,5 g de glucosa, FCS al 10 %, PSG). Las células fueron transfectadas mediante un plásmido de expresión AKR1C3 (pCMV6-AC-AKR1C3, acceso a GenBank n.º NM\_003739.4) durante una noche (X-tremeGENE HP, Roche). A la mañana siguiente, las células fueron sembradas en placas de cultivo celular de 96 pocillos negras con una densidad celular de 40.000 células/pocillo (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). 7 horas después, las células fueron incubadas con las sustancias de ensayo (disueltas con una concentración 100 x en DMSO, concentración final entre  $10^{-11}$  M y  $10^{-5}$  M) y cumberol (disuelto en medio de cultivo celular, concentración final  $5 \times 10^{-6}$  M) durante una noche. En la mañana siguiente se midió la fluorescencia del cumberol a 535 nm (excitación a 355 nm) con un aparato de medición adecuado (Mithras, empresa Berthold). La intensidad de la fluorescencia fue empleada como medida para la cantidad del cumberol formado y con ello como medida de la actividad enzimática de AKR1C3. Se normalizaron los datos (células transfectadas sin inhibidor, solamente DMSO = 0 % de inhibición, células transfectadas, inhibidor 10  $\mu\text{M}$ , EM-104 [F. Labrie y col. Patente US 6.541.463, 2003] = 100 % de inhibición) y los valores de  $\text{CI}_{50}$  fueron calculados con un ajuste de 4 parámetros.

Las sustancias farmacológicas reivindicadas fueron investigadas mediante los ensayos basados en células anteriormente descritos a efecto de establecer su acción inhibitora sobre la enzima AKR1C3 (véase la tabla 2). Los compuestos mostraban una fuerte inhibición del AKR1C3 celular *in vitro* (valores de  $\text{CI}_{50}$  < 300 nM) e incluso de manera predominante de valores de  $\text{CI}_{50}$  < 100 nM.

**Tabla 2:** Inhibición de AKR1C3 de los compuestos de acuerdo con la invención (para una parte de los compuestos se indican los valores de determinaciones experimentales independientes).

Compuesto de ejemplo	Inhibición celular de AKR1C3 $\text{CI}_{50}$ [nmol/l]
1	40
1	52
1	157

(continuación)

Compuesto de ejemplo	Inhibición celular de AKR1C3 CI50 [nmol/l]
2	48
2	68
3	49
3	56
3	31
8	170
8	220

**Ejemplo 22 (unión a AKR1C3)**

5 Se midió la unión del compuesto de ejemplo 1 a la enzima AKR1C3 mediante calorimetría de titulación isotérmica. El grado de afinidad de un compuesto dado puede indicarse mediante la constante de disociación (valor  $K_D$ ). Se preparó enzima AKR1C3 humana como se describe en el Ejemplo 20. Para los experimentos de ITC se transfirió proteína AKR1C3 humana mediante permeación en gel en un tampón PBS consistente en NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  10 mM,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  2 mM y clorhidrato de tris(2-carboxietil)fosfina 1 mM. Los compuestos fueron disueltos en DMSO al 100 % en una concentración de 10 mM y seguidamente diluidos en tampón PBS.

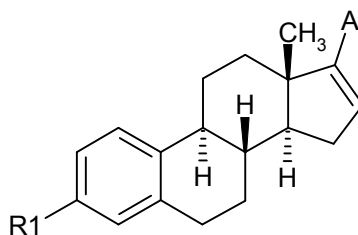
10 Los experimentos de calorimetría de titulación isotérmica (experimentos de ITC) fueron llevados a cabo mediante un calorímetro de titulación ITC200 (GE Healthcare, Northampton, MA, EE. UU.) a una temperatura de 25 °C. La variación de entalpía, resultante de su inyección de proteína, fue determinada mediante integración de la señal calorimétrica. Los datos fueron analizados mediante Origin 7.0 (GE Healthcare, Northampton, MA, EE. UU.). Los calores de dilución fueron determinados con ayuda de las últimas inyecciones de la titulación pertinente y se restaron antes de ajuste de las curvas. La concentración de proteína en la aguja de la inyección se hallaba en el intervalo de 80 a 120  $\mu\text{M}$  y la concentración del compuesto a ser medido se hallaba en el intervalo de 5 a 20  $\mu\text{M}$ .

15

Para el compuesto de ejemplo 1 se determinó un valor de  $K_D$  de 230 nanomolar y una entalpía de unión exotérmica de - 1.500 kcal/mol.

## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos de fórmula (I)



(I)

en donde

- 5 A significa piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-4-ilo, piridazin-3-ilo, dado el caso mono- o disustituido con flúor, cloro, nitrilo, hidroxilo, carboxilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi,  $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ,  $-(\text{C}=\text{O})\text{CH}_3$ , alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_4$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ,  $-\text{CONH}_2$ ,  $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_3$ ,  $-(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ ,  $-(\text{C}=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{R}^1$  es  $-\text{O}-\text{CR}^a\text{R}^b-\text{Y}$ , con
- 10  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$ , de modo independiente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 2-fluorofenilo,  $\text{CH}_3\text{-O-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$  o  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  juntos  $-(\text{CH}_2)_n-$  con  $n = 2, 3, 4$  o  $5$  o  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  juntos  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{CH}_2-$
- 15  $-\text{O}-\text{CR}^c\text{R}^d\text{-CR}^e\text{R}^f\text{-Y}$ , con  $\text{R}^c, \text{R}^d, \text{R}^e, \text{R}^f$  hidrógeno o  $\text{R}^e, \text{R}^f$  hidrógeno y  $\text{R}^c, \text{R}^d$ , de modo independiente entre sí, metilo, etilo o juntos  $-(\text{CH}_2)_n-$  con  $n = 2, 3, 4, 5$  o juntos  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2-$  o  $\text{R}^c, \text{R}^d$  hidrógeno y  $\text{R}^e, \text{R}^f$ , de modo independiente entre sí, metilo, etilo,  $\text{CF}_3\text{CH}_2-$  o juntos  $-(\text{CH}_2)_n-$  con  $n = 2, 3, 4, 5$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-NH-CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{-N}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2-$  o  $\text{R}^d, \text{R}^e, \text{R}^f$  hidrógeno y  $\text{R}^c$  metilo, etilo, trifluorometilo o  $\text{R}^c, \text{R}^d, \text{R}^f$  hidrógeno y  $\text{R}^e$  metilo, etilo, trifluorometilo, hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi o  $\text{R}^d, \text{R}^f$  hidrógeno y  $\text{R}^c, \text{R}^e$ , de modo independiente entre sí, metilo, etilo, trifluorometilo,
- 20  $-\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Y}$ ,  $-\text{O-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{-Y}$ ,  $-\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-Y}$ ,  $-\text{O-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-Y}$ ,  $-\text{O-CH}_2\text{-CH}(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-Y}$ ,  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Y}$ ,  $-\text{CH}_2\text{-Y}$ ,  $-\text{CR}^g\text{R}^h\text{-CR}^i\text{R}^j\text{-Y}$ , con
- 30  $\text{R}^g, \text{R}^h, \text{R}^i, \text{R}^j$  hidrógeno o  $\text{R}^g, \text{R}^h, \text{R}^i$  hidrógeno y  $\text{R}^j$  metilo, etilo, trifluorometilo o  $\text{R}^i, \text{R}^j$  hidrógeno y  $\text{R}^g, \text{R}^h$  metilo o juntos  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  o  $\text{R}^g$  metilo y  $\text{R}^h, \text{R}^i, \text{R}^j$  hidrógeno,
- 40  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Y}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{-Y}$  o  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Y}$  e  $\text{Y} -\text{CO}_2\text{H}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}$ alquilo  $\text{C}_{1-4}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{CH}_3$

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

- 45 2. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

A significa piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, pirimidin-4-ilo, pirazin-2-ilo, piridazin-4-ilo, piridazin-3-ilo, dado el caso monosustituido con flúor, cloro, nitrilo, hidroxilo, carboxilo, trifluorometilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi,

-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
 -(C=O)CH<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
 R<sup>1</sup> -O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> -Y, con

5 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, de modo independiente entre sí, hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo, fenilo, CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>-,  
 -CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-,

-O-CR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>-CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>-Y, con

10 R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup> R<sup>f</sup> hidrógeno o  
 R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> hidrógeno y R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup>, de modo independiente entre sí, metilo, etilo, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>- o  
 R<sup>d</sup>, R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> hidrógeno y R<sup>c</sup> metilo, etilo o  
 R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup>, R<sup>f</sup> hidrógeno y R<sup>e</sup> metilo, etilo,

-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Y,  
 -O-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Y,  
 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-Y,  
 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)-Y,  
 -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Y o  
 -CR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>-CR<sup>i</sup>R<sup>j</sup>-Y, con

15  
 20 R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup> hidrógeno o  
 R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup> hidrógeno y R<sup>j</sup> metilo, etilo o  
 R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup> hidrógeno y R<sup>g</sup>, R<sup>h</sup> metilo o  
 R<sup>g</sup> metilo y R<sup>h</sup>, R<sup>i</sup>, R<sup>j</sup> hidrógeno e

Y -CO<sub>2</sub>H, -OH, -(C=O)NH<sub>2</sub>, -(C=O)NHalquilo C<sub>1-4</sub>

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

25 3. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

A significa piridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo, piridazin-4-ilo, dado el caso monosustituido con flúor, carboxilo, trifluorometilo, metilo  
 R<sup>1</sup> -O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> -Y, con

30 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> hidrógeno o R<sup>a</sup> hidrógeno y R<sup>b</sup> metilo, etilo,  
 fenilo o CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>--O-CR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>-CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>-Y, con  
 R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> hidrógeno y R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> metilo

-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Y,  
 -O-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Y,  
 -O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-Y o  
 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-Y e

35 Y -CO<sub>2</sub>H, -OH, -(C=O)NH<sub>2</sub>, -(C=O)NHalquilo C<sub>1-4</sub>

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

4. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

40 A significa 5-fluorpiridin-3-ilo, 5-(trifluorometil)piridin-3-ilo, 5-carboxipiridin-3-ilo, 6-metilpiridin-3-ilo, pirimidin-5-ilo,  
 6-metilpiridazin-4-ilo y  
 R<sup>1</sup> -O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> -CO<sub>2</sub>H,  
 -O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-(C=O)NH<sub>2</sub>,  
 -O-CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-(C=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> con

45 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> hidrógeno o  
 R<sup>a</sup> hidrógeno y R<sup>b</sup> metilo, etilo, fenilo, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>-,

-O-CR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>-CR<sup>e</sup>R<sup>f</sup>-CO<sub>2</sub>H con

R<sup>c</sup>, R<sup>d</sup> hidrógeno y R<sup>e</sup>, R<sup>f</sup> metilo,

-O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH,  
 -O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>H,  
 -O-CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH o

50



-O-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>2</sub>-OH

y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.

5. Compuestos de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, a saber, ácido 3-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]propanoico ácido ({17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il}oxi)acético
- 5 ácido {[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi}acético ácido {[17-(6-metilpiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi}acético ácido {[17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi}acético ácido 5-[3-(carboximetoxi)estra-1,3,5(10),16-tetraen-17-il]nicotínico ácido {[17-(6-metilpiridazin-4-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi}acético ácido 3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]-2,2-dimetilpropanoico ácido 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]butanoico ácido 2-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]propanoico ácido 2-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]butanoico ácido 2-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]-3-metoxipropanoico ácido 2-[[17-(3-piridil)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]propanoico 2-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]propanamida 3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]propan-1-ol 3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]-2,2-dimetilpropan-1-ol 3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi]propano-1,2-diol ácido {[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]oxi}(fenil)acético N-etil-2-({17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il}oxi)acetamida
- 10 y sus sales, solvatos y solvatos de las sales.
- 15

6. Compuesto de fórmula (I), tal como se definen en una de las reivindicaciones 1 a 5, para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

- 20 7. Compuestos de fórmula (I), tal como se definen en una de las reivindicaciones 1 a 5, para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de endometriosis, de leiomiomas uterinos, de trastornos hemorrágicos uterinos, de dismenorrea, de carcinoma de próstata, de hiperplasia de próstata, de acné, de seborrea, de alopecia, de maduración sexual temprana, de síndrome de ovario poliquístico, de cáncer de mama, de cáncer de pulmón, de carcinoma de endometrio, de carcinoma de células renales, de carcinoma de vejiga, de linfomas no Hodgkin, de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), de adiposidad o del dolor inflamatorio.
- 25

8. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5, en combinación con uno o varios otros principios activos.

9. Medicamento que contiene un compuesto de fórmula (I), tal como se define en una de las reivindicaciones 1 a 5, en combinación con un coadyuvante farmacéuticamente apropiado, no tóxico e inerte.

- 30 10. Medicamento de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9 para el tratamiento y/o la profilaxis de la endometriosis, de leiomiomas uterinos, de trastornos hemorrágicos uterinos, de dismenorrea, de carcinoma de próstata, de hiperplasia de próstata, de acné, de seborrea, de alopecia, de maduración sexual temprana, de síndrome de ovario poliquístico, de cáncer de mama, de cáncer de pulmón, de carcinoma de endometrio, de carcinoma de células renales, de carcinoma de vejiga, de linfomas no Hodgkin, de enfermedades pulmonares obstructivas crónicas (EPOC), de adiposidad o del dolor inflamatorio.
- 35