

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 960**

51 Int. Cl.:

**C07J 1/00** (2006.01)  
**A61K 31/565** (2006.01)  
**C07J 31/00** (2006.01)  
**C07J 41/00** (2006.01)  
**A61P 25/04** (2006.01)  
**C07J 17/00** (2006.01)  
**C07J 51/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.09.2011 PCT/US2011/051608**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **22.03.2012 WO12037261**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.09.2011 E 11825878 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.11.2016 EP 2616477**

54 Título: **Derivados de desmetil-estradiol 6-sustituido como agonistas del RE $\beta$**

30 Prioridad:

**14.09.2010 US 382752 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.03.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**YARGER, JAMES G. y  
NYE, STEVEN H.**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

ES 2 605 960 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 desmetil-estradiol 6-sustituido como agonistas del RE $\beta$

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones y métodos de fabricación y uso de compuestos de 13-desmetil-estradiol 6-sustituido y sus sales farmacéuticamente aceptables, como se explica y se describe en el presente documento. Se ha descubierto inesperadamente que los compuestos son útiles como agonistas específicos del RE $\beta$  y que no poseen prácticamente ninguna actividad funcional con el RE $\alpha$ . Como tal, la presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, presentes ya sea *in vitro* o *in vivo*, tanto para aplicaciones de diagnóstico como también para el tratamiento del dolor neuropático.

## 15 Antecedentes de la invención

La investigación acerca de la función y la actividad de los receptores de estrógenos, la estructura y su función ha sido objeto de muchos estudios recientes. Los receptores de estrógenos pertenecen a una gran familia de factores de transcripción inducibles por ligando estructuralmente relacionados, que incluye los receptores de esteroides, los receptores de tiroides/retinoides, los receptores de vitamina D conocidos como receptores nucleares. Si bien no se ha descrito el verdadero ligando para los receptores nucleares, existen distintas moléculas pequeñas que son capaces de unirse a dichos receptores y desencadenar una respuesta celular.

Los estrógenos y los moduladores de los receptores de estrógenos se unen a los receptores de estrógenos, que se clasifican en dos tipos:  $\alpha$  y  $\beta$ , para formar complejos moleculares aislados que ejercen efectos específicos de tejido pleiotrópicos mediante la modulación de la expresión de genes diana. El receptor de estrógenos unido a ligando actúa como un factor de transcripción clave en diversas vías moleculares y la modulación de los niveles de expresión de RE es importante en la determinación del potencial de crecimiento celular.

Si bien estos dos tipos de receptores se unen a los estrógenos, así como a otros agonistas y antagonistas, los dos receptores tienen una concentración de localización claramente distinta dentro del cuerpo. Aparte de algunas diferencias estructurales entre los tipos  $\alpha$  y  $\beta$ , cuando forman complejos con el estrógeno, se demuestra que los dos señalizan de maneras opuestas, activando el estrógeno la transcripción en presencia del receptor de estrógenos  $\alpha$  (RE $\alpha$ ) e inhibiendo la transcripción en presencia del receptor de estrógenos  $\beta$  (RE $\beta$ ).

Los estrógenos regulan un amplio espectro de funciones neuronales, incluyendo la percepción del dolor. Recientemente, los ensayos de placa calefactora y formalina realizados en ratones de tipo silvestre (TS) y con el gen RE $\beta$  inactivado (KO, del inglés *knockout*) demostraron que los mecanismos inhibitorios del dolor y el dolor tónico temprano se modifican por la deficiencia de RE $\beta$ . Spooner, M. F. et al., *Neuroscience* 150, 675-680 (2007). Spooner et al. descubrieron que las respuestas nociceptivas son menores en ratones hembra RE $\beta$  KO que en hembras TS durante la interfase y la fase II tónica temprana del ensayo de formalina, pero no durante las fases tónicas aguda y tardía. Esto indica que el estrógeno, a través de sus acciones sobre el RE $\beta$ , amortigua la eficacia de los mecanismos de modulación del dolor endógenos durante la interfase y/o la inflamación producida en la fase II temprana, desencadenando un aumento de la actividad neuronal nociceptiva espinal.

Adicionalmente, ERb-131, un ligando no esteroideo del RE $\beta$ , se evaluó en varios modelos animales de dolor que implican la lesión o la sensibilización de los nervios. Piu, F. et al., *European Journal of Pharmacology* 590, 423-429 (2008); Piu, F. et al., *European Journal of Pharmacology* 592, 158-159 (2008). Usando ensayos funcionales y de unión, ERb-131 se caracterizó como un agonista potente y selectivo del RE $\beta$ . *In vivo*, ERb-131 estaba desprovisto de la actividad del receptor de estrógenos alfa como se evaluó en un ensayo uterotrónico en rata. Además, ERb-131 alivió la hiperalgesia táctil inducida por capsaicina y revirtió la alodinia táctil provocada por la ligadura del nervio espinal y diversas lesiones químicas. Además, ERb-131 no influyó en el umbral de dolor de los animales normales saludables. En el modelo crónico de adyuvante completo de Freund, ERb-131 resolvió los componentes tanto inflamatorios como hiperalgésicos del dolor crónico. Por tanto, Piu et al. también demostraron que el agonismo del RE $\beta$  es un efector crítico en la atenuación de una amplia gama de estados antinociceptivos.

55 *Endocrinology* Vol 149(11) págs. 5540-5548 (01-11-2008) desvela el uso de estradiol para el tratamiento del dolor.

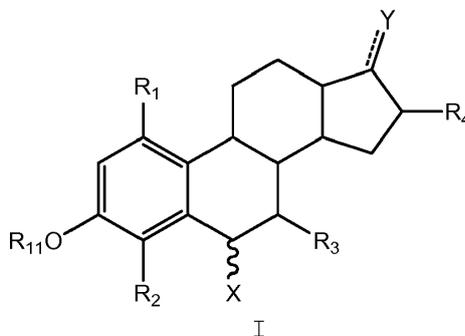
En consecuencia, existe una necesidad de nuevos compuestos que puedan actuar selectivamente sobre el RE $\beta$  para ayudar en el tratamiento del dolor. Hasta la fecha, ninguno de los contenidos de la técnica anterior proporciona un derivado de 13-desmetil estradiol 6-sustituido terapéutico que pueda utilizarse para este tipo de tratamiento.

## Sumario de la invención

65 A la luz de lo anterior, la presente invención se refiere a compuestos analgésicos, para tratar el dolor en un hospedador mamífero, superando de este modo diversas deficiencias y defectos de la técnica anterior, incluyendo los desvelados anteriormente.

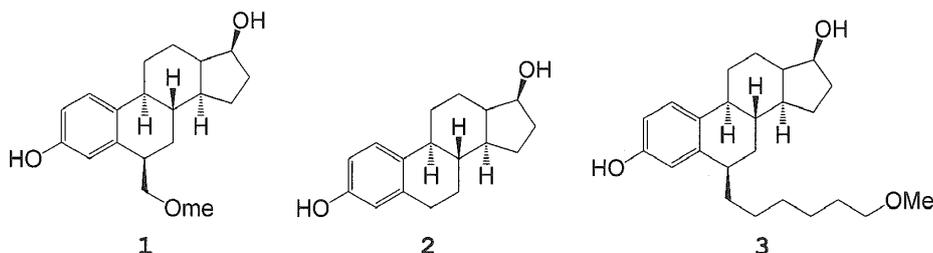
Otro objeto de la presente invención es proporcionar compuestos para su uso en el tratamiento del dolor con compuestos que actúen selectivamente sobre el REβ. Los compuestos pueden ser agonistas o antagonistas selectivos del REβ.

- 5 La presente invención se refiere a compuestos representados en la Fórmula I, para el tratamiento del dolor en un huésped mamífero.



- 10 en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son independientemente hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halo, un sulfato, un glucurónido, -OH, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -N(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>; un grupo fosfato, y un grupo fosfinato; R<sub>11</sub> se selecciona entre el grupo que consiste en H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, halógeno, un glucurónido -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> y -NH<sub>2</sub>; X se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alqueniilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, alquinilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, halógeno, un glucurónido, -NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -COOH, -CN, -CH<sub>2</sub>CN, -NHCN, -CHO, -COOsal, -OSO<sub>2</sub>alquilo, -SH, -SCH<sub>3</sub>, -CH[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>]COOCH<sub>3</sub>, -  
 15 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOCH<sub>3</sub>, - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CH<sub>3</sub>, - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub>, - (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alqueniil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alqueniil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alqueniil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquinil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-NH<sub>2</sub>, -  
 20 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHOH-COOH, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(NH)CH<sub>2</sub>OH, -NHCOOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCOOH, -NO<sub>2</sub>, -SCN, -SO<sub>2</sub>alquilo, -B(OH)<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, -NHC(=S)CH<sub>3</sub>, y -NHNH<sub>2</sub>; e Y se selecciona entre hidrógeno, =O y -OH; en la que m es un número entero entre 0-20, n es un número entero entre 0-8, el símbolo --- representa un enlace sencillo o doble capaz de formar un grupo ceto en la posición 17; y el símbolo ~~~~~ representa cualquier tipo de enlace independientemente de la estereoquímica; y los respectivos enantiómeros, otros isómeros estereoquímicos, hidratos, solvatos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

- 25 Los ejemplos específicos de compuestos de Fórmula I se muestran a continuación:



- 30 Los compuestos de fórmula I también pueden usarse en tratamientos del dolor terapéuticos basados en la combinación en un sujeto mamífero. Dichos métodos pueden comprender la administración de un compuesto de Fórmula I en combinación con otras terapias adyuvantes para el dolor como se conocen en la técnica.

- 35 Cualquiera de los compuestos de fórmula I puede considerarse para la administración al sujeto mamífero en forma de un fármaco.

En los métodos de tratamiento usando los compuestos de fórmula I, el término "administrar" abarcará el tratamiento de las diversas afecciones descritas con el compuesto desvelado específicamente.

- 40 Otros objetos, características, beneficios y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de este sumario y las siguientes descripciones de ciertas realizaciones, y serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia que tengan conocimiento de diversos compuestos, métodos y/o modos de funcionamiento quimioterápicos.

Breve descripción de los dibujos

- 45 La FIG 1 es un gráfico de los de valores de CE<sub>50</sub> de los compuestos B, I y 1 y tamoxifeno en diversas estirpes celulares para los compuestos de la invención.

La FIG. 2 representa el % de actividad de E2 para I y B sobre el RE $\alpha$  y el RE $\beta$ .

La FIG. 3 representa la respuesta (A) del compuesto I y (B) del compuesto B sobre el RE $\alpha$  y el RE $\beta$  medida mediante un ensayo de luciferasa.

5

Descripción detallada de la invención

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que se entiende habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención y se entenderá que tienen los significados que se describen a continuación.

10

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Se analizan ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables en Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts", *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, págs. 1-19 y se analizan en el presente documento.

15

Los compuestos de fórmula I tienen aplicación en el tratamiento del dolor, por lo que la presente invención proporciona adicionalmente estos compuestos para su uso como agentes antinociceptivos o analgésicos. La expresión "agente antinociceptivo" como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto que trata, retrasa, reduce y/o aumenta la tolerancia al dolor. El efecto analgésico puede surgir a través de uno o más mecanismos o cualquier combinación de los mismos.

20

La invención proporciona adicionalmente compuestos activos para su uso en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia. Dicho método puede comprender administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activo, preferentemente en forma de una composición farmacéutica como se analiza adicionalmente en el presente documento.

25

El término "estrógeno" como se usa en el presente documento abarca hormonas de tipo esteroideo que se fabrican de forma natural y son capaces de atravesar la membrana celular para ejercer su actividad dentro de la célula mediante la unión a receptores de estrógenos. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen pero no se limitan a estradioles, estroles y esterenos.

30

El término "tratamiento" o "terapia" como se usa en el presente documento en el contexto de tratar una afección, se refiere en general al tratamiento y la terapia de un sujeto mamífero, ya sea de un animal humano o no humano (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en los que se consigue algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso de la afección, e incluye una reducción en la tasa de progreso, una detención en la tasa de progreso, una mejora de la afección y/o la cura de la afección. También se incluye el tratamiento como medida profiláctica. El tratamiento incluye la combinación de tratamientos y terapias, dentro del alcance de la presente invención como se reivindica, en el que se combinan dos o más tratamientos o terapias, por ejemplo, secuencialmente o simultáneamente. Los ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero no se limitan a, la quimioterapia (la administración de agentes activos, incluyendo, por ejemplo, fármacos, anticuerpos (por ejemplo, como en inmunoterapia), el empleo de grupos protectores incluyendo derivados del ácido fosfórico y fosfinatos en posiciones adecuadas, tales como la posición 3 o la 17, otros compuestos utilizados para la terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, terapia génica; y otros analgésicos.

40

45

La expresión "isómero estereoquímico" como se usa en el presente documento, se refiere a isómeros que difieren entre sí únicamente en el modo en que se orientan los átomos en el espacio. Los dos estereoisómeros particularmente de importancia en la presente invención son enantiómeros y diastereómeros dependiendo de si los dos isómeros son o no imágenes especulares entre sí. En la realización preferida, las formulaciones reivindicadas comprenden dichos compuestos que están aislados, resueltos y están "sustancialmente libres de otros isómeros".

50

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de un compuesto activo o un material, composición o forma de dosificación que comprende un compuesto activo, que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

55

El término "paciente" se refiere a animales, incluyendo mamíferos, preferentemente seres humanos.

La expresión "región de un paciente" se refiere a un área o porción particular del paciente aquejado de dolor y en algunos casos a regiones en todo el paciente entero. Son ejemplos de dichas regiones la región pulmonar, la región gastrointestinal, la región mamaria, la región renal así como otras regiones corporales, tejidos, linfocitos, receptores, órganos y similares, incluyendo la vasculatura y el sistema circulatorio y el tejido canceroso. La "región de un paciente" incluye, por ejemplo, las regiones que se tratan con los compuestos y composiciones desvelados. La "región de un paciente" puede ser interna o externa.

60

El término "tejido" se refiere en general a células especializadas que pueden realizar una función particular. El término "tejido" puede referirse a una célula individual o a una pluralidad o agregado de células, por ejemplo,

65

membranas, sangre u órganos. El término "tejido" también incluye la referencia a una célula anormal o a una pluralidad de células anormales. Los tejidos de ejemplo incluyen el tejido mamario, incluyendo las células mamarias, los tejidos membranosos, incluyendo el endotelio y el epitelio, las láminas, el tejido conectivo, incluyendo el tejido intersticial, y los tumores.

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

10 Por "arilo" se refiere a un radical carbocíclico aromático que tiene un único anillo (por ejemplo, fenilo), múltiples anillos (por ejemplo, bifenilo) o múltiples anillos condensados en los que al menos uno es aromático (por ejemplo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo). El grupo arilo también puede estar opcionalmente mono, di o trisustituido con, por ejemplo, halo, hidroxilo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo o alcoxi y similares.

15 Por "heteroarilo" se refiere a uno o múltiples sistemas anulares aromáticos condensados de 5, 6 o 7 miembros en los anillos que contienen al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos incluyen pero sin limitación furanilo, tienilo, piridinilo, pirimidinilo, bencimidazolilo y benzoxazolilo. El grupo heteroarilo también puede estar opcionalmente mono, di o trisustituido con, por ejemplo, halo, hidroxilo, alquilo, alquenilo, cicloalquilo o alcoxi y similares.

20 Por "cicloalquilo" se refiere a un radical carbocíclico que tiene un único anillo (por ejemplo, ciclohexilo), múltiples anillos (por ejemplo, biciclohexilo) o múltiples anillos condensados (por ejemplo). El grupo cicloalquilo puede contener opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos. Además, el grupo cicloalquilo puede tener uno o más dobles enlaces. El grupo cicloalquilo también puede estar opcionalmente mono, di o trisustituido con, por ejemplo, halo, hidroxilo, alquilo, alquenilo, arilo o alcoxi y similares.

25 Por "alcoxi" se refiere a un radical que contiene oxi que tiene una porción alquilo. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y *tert*-butoxi. El grupo alcoxi puede estar también opcionalmente mono, di o trisustituido con, por ejemplo, halo, hidroxilo, arilo, cicloalquilo o alcoxi y similares.

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

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

40 Por "glucurónido" se refiere a un radical glucósido de ácido glucurónico.

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

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

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

Por "grupo voluminoso" se refiere a un sustituyente que produce impedancia estérica alrededor del espacio al que se fija, por ejemplo, un grupo t-butilo.

55 La expresión "amino alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo con un grupo amino en éste, por ejemplo,  $H_2N-CH_2-$ ,  $H_2N-CH_2CH_2-$ ,  $Me_2NCH_2-$ , etc., en el que el punto de unión es un carbono de la cadena alquilo; y la expresión "alquilo amino", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino con un grupo alquilo unido al átomo de nitrógeno, por ejemplo,  $CH_3NH-$ ,  $EtNH-$ ,  $iPr-NH-$ , etc., en el que el punto de unión es a través del átomo de nitrógeno del grupo amino. Todos los demás términos en los que se emplean radicales sucesivos se ceñirán a una regla similar.

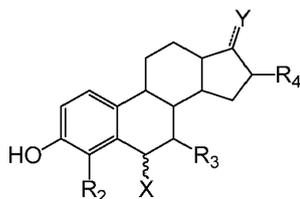
60 Por "desmetilo" se refiere a la ausencia de un grupo metilo.

65 La expresión "trastornos celulares proliferativos" como se usa en el presente documento se refiere a trastornos tales como tumores, tumores malignos primarios y otras afecciones hiperproliferativas. Las expresiones "tumor maligno primario" o "tumores malignos primarios" y "cáncer" o "cánceres" se usan indistintamente.

Compuestos

La presente invención se refiere a derivados de 13-desmetil estradiol con modificaciones específicas en C-6 en el anillo B del estradiol, y la falta de un grupo metilo en C-13 en el anillo C que tiene la estructura general de Fórmula I que se ha mostrado anteriormente, para su uso en el tratamiento de dolor en un huésped mamífero.

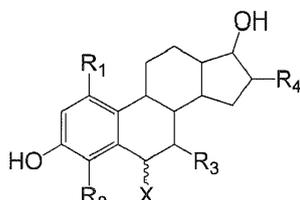
En una realización de la presente invención, los compuestos preferidos para el uso anterior tienen la estructura general mostrada en la Fórmula I a continuación:



Ia

en la que R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, X e Y son como se han definido anteriormente para la Fórmula I. Incluso más preferiblemente, Y se selecciona entre =O y -OH; R<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno, halo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, -OH y halo; R<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, halo y -OH; y X se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHOH-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(NH)CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCOOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; m es un número entero de 1-20; n es un número entero de 0-8; y el símbolo --- representa un enlace sencillo o doble. Aún incluso más preferiblemente, Y es (S)-OH; R<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno o alquilo; R<sub>2</sub> es hidrógeno; R<sub>3</sub> es hidrógeno; y X se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>; m es un número entero de 1-12; n es un número entero de 0-4.

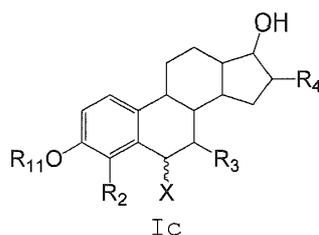
Otra realización más de la presente invención se refiere a un compuesto quimioterapéutico para el uso anterior de una Fórmula Ib:



Ib

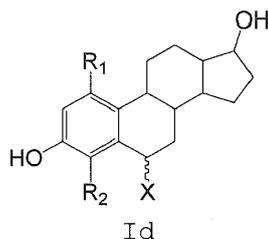
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y X son como se han definido anteriormente para la Fórmula I. Incluso más preferiblemente, R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, -OH y halo; R<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno, halo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno y halo; R<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, halo y -OH; y X se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHOH-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(NH)CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCOOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; m es un número entero de 1-20; y n es un número entero de 0-8. Todavía incluso más preferiblemente, R<sub>1</sub> es hidrógeno; R<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno o alquilo; R<sub>2</sub> es hidrógeno; R<sub>3</sub> es hidrógeno; y X se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>; m es un número entero de 1-12; n es un número entero de 0-4; y el hidroxilo C-17 está con configuración (S).

Aún otra realización de la invención, se refiere a un compuesto para el uso que se ha mencionado anteriormente de una Fórmula Ic:



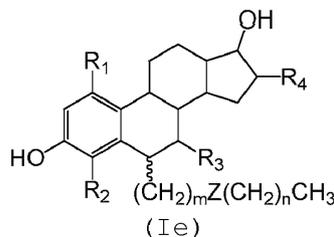
en la que R<sub>11</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y X son como se han definido anteriormente para la Fórmula I. Incluso más preferiblemente, R<sub>11</sub> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno, halo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno y halo; R<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, halo y -OH; y X se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquinoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquinoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquinoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHOH-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(NH)CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCOOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; m es un número entero de 1-20; y n es un número entero de 0-8, Todavía incluso más preferiblemente, R<sub>11</sub> es hidrógeno; R<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno o alquilo; R<sub>2</sub> es hidrógeno; R<sub>3</sub> es hidrógeno; y X se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>; m es un número entero de 1-12; n es un número entero de 0-4; y el hidroxilo C-17 está con configuración (S).

Otra realización más de la presente invención se refiere a un compuesto para el uso que se ha mencionado anteriormente de una Fórmula Id:



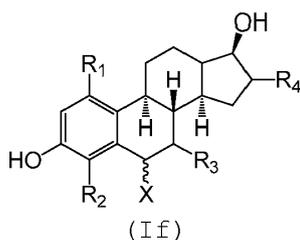
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, y X son como se han definido anteriormente para la Fórmula I. Incluso más preferiblemente, R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, -OH y halo; R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno y halo; y X se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquinoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquinoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquinoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHOH-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(NH)CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCOOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; X se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>; m es un número entero de 1-20; y n es un número entero de 0-8. Aún incluso más preferiblemente, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno; m es un número entero de 1-12; n es un número entero de 0-4; y el hidroxilo C-17 está con configuración (S).

Otra realización más de la presente invención se refiere a un compuesto para el uso que se ha mencionado anteriormente de una Fórmula Ie:



en la que m, n, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son como se han definido anteriormente para la Fórmula I, y Z se selecciona entre -O-, -S- y -NH-. Incluso más preferiblemente, m es 1-12, n es 0-4, R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, -OH y halo; R<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno, halo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno y halo; R<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, halo y -OH; Z se selecciona entre -O- y -S-; y el hidroxilo C-17 está con configuración (S).

Aún otra realización de la presente invención se refiere a un compuesto para el uso que se ha mencionado anteriormente de una Fórmula If:



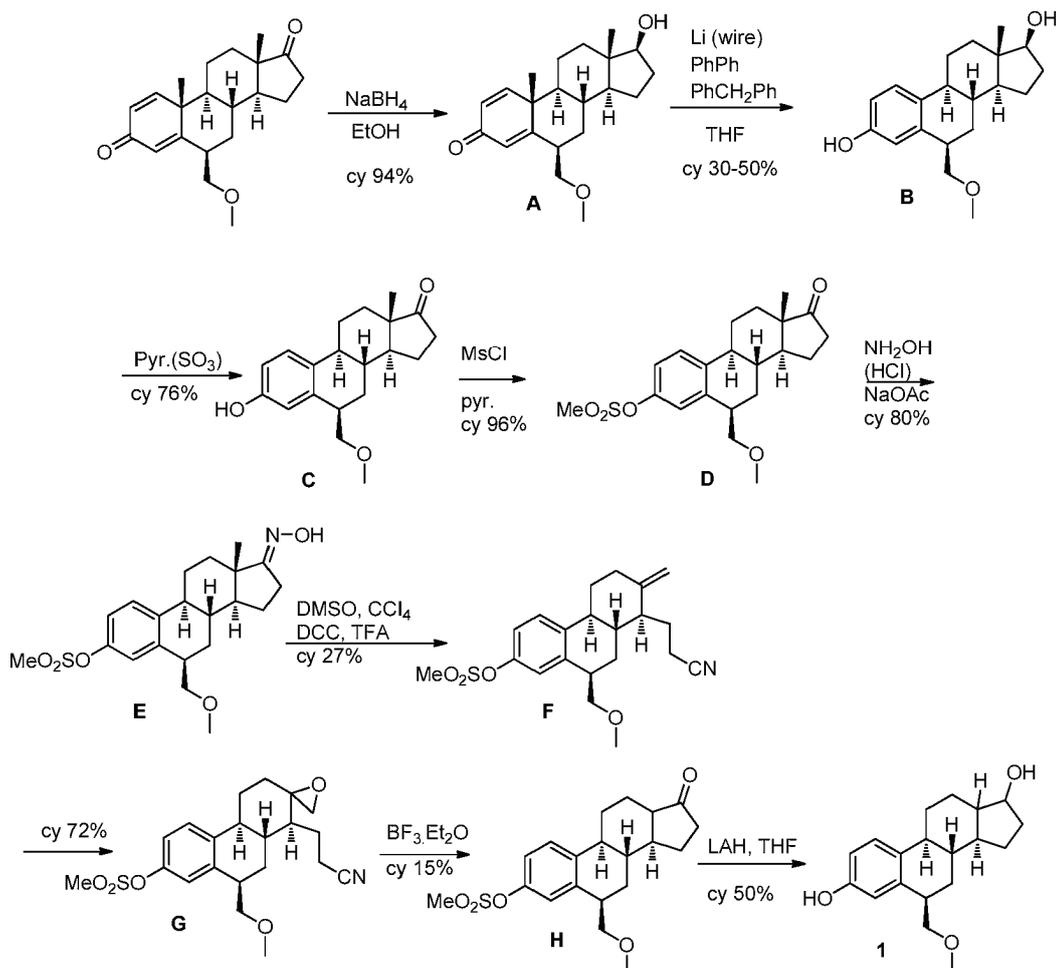
en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y X son como se han definido anteriormente para la Fórmula I. Incluso más preferiblemente, R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, -OH y halo; R<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno, halo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>; R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno y halo; R<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, halo y -OH; y X se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquinoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquinoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquinoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHOH-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(NH)CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCOOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; X se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquinoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquinoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquinoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHOH-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(NH)CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCOOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; X se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>, alquenoilo C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquenoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquinoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquinoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alquinoil C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHOH-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(NH)CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCOOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; m es un número entero de 1-20; y n es un número entero de 0-8. Aún incluso más preferiblemente, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son hidrógeno; m es un número entero de 1-12; y n es un número entero de 0-4.

Pueden usarse los compuestos de la realización de fórmula I en una composición farmacéutica. Tal composición puede comprender uno o más compuestos seleccionados entre los que se han analizado anteriormente, se ilustran a continuación o se deducen de otro modo en el presente documento, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, tal composición puede comprender un componente de vehículo farmacéuticamente aceptable. Sin limitación, tal composición puede comprender una mezcla racémica de compuestos. En ciertas realizaciones, tal compuesto puede estar presente en el enantiómero S y R, preferiblemente su forma aislada y purificada que está sustancialmente de otros isómeros, y R<sub>5</sub>, o R<sub>7</sub> puede seleccionarse de H, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> o alquilo sustituido, y un halógeno.

Los compuestos de fórmula I pueden tener centros asimétricos y pueden aparecer como un racemato, una mezcla racémica o como diastereómeros o enantiómeros individuales y purificados, tales como (nombrados a través de ChemDraw Ultra, Versión 12.0 o similar) (8S,9S,14S,17S)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol (compuesto 2); (6R,8S,9S,14S,17S)-6-(metoximetil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol (compuesto 1); (6R,8S,9S,14S,17S)-6-(6-metoxihexil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol (compuesto 3); (6R,8S,9S,14S,17S)-6-(hidroximetil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol (compuesto 4); (6R,8S,9S,14S,17S)-6-((aminooxi)metil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol (compuesto 5); (6R,8S,9S,14S,17S)-6-(((metoximetil)amino)metil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol; (((6R,8S,9S,14S,17S)-3,17-dihidroxi-13-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-6-il)metil)carbamato de metilo (compuesto 6); (6R,8S,9S,14S,17S)-6-metoxi-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol (compuesto 7); (6R,8S,9S,14S,17S)-6-(2-metoxietil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol (compuesto 8); (6R,8S,9S,14S,17S)-6-(4-metoxibutil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol (compuesto 9); (6R,8S,9S,14S,17S)-6-(8-metoxioctil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol (compuesto 10); estearato de (6R,8S,9S,14S,17S)-3-hidroxi-6-(metoximetil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo (compuesto 11); (6R,8S,9S,14S,17S)-6-(4-propoxibutil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol (compuesto 12) y (6R,8S,9S,14S,17S)-6-(5-etoxipentil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol.

La presente descripción también pertenece a la preparación de los enantiómeros R o S, y/o los diastereómeros R o S de 6 estradiolos sustituidos. Los métodos para la preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y la separación (por ejemplo, cristalización fraccional y medios cromatográficos) de dichas formas isoméricas, se conocen generalmente en la técnica o se obtienen fácilmente adaptando los métodos indicados en el presente documento. Dichas metodologías se describen, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos n.º 7.846.918.

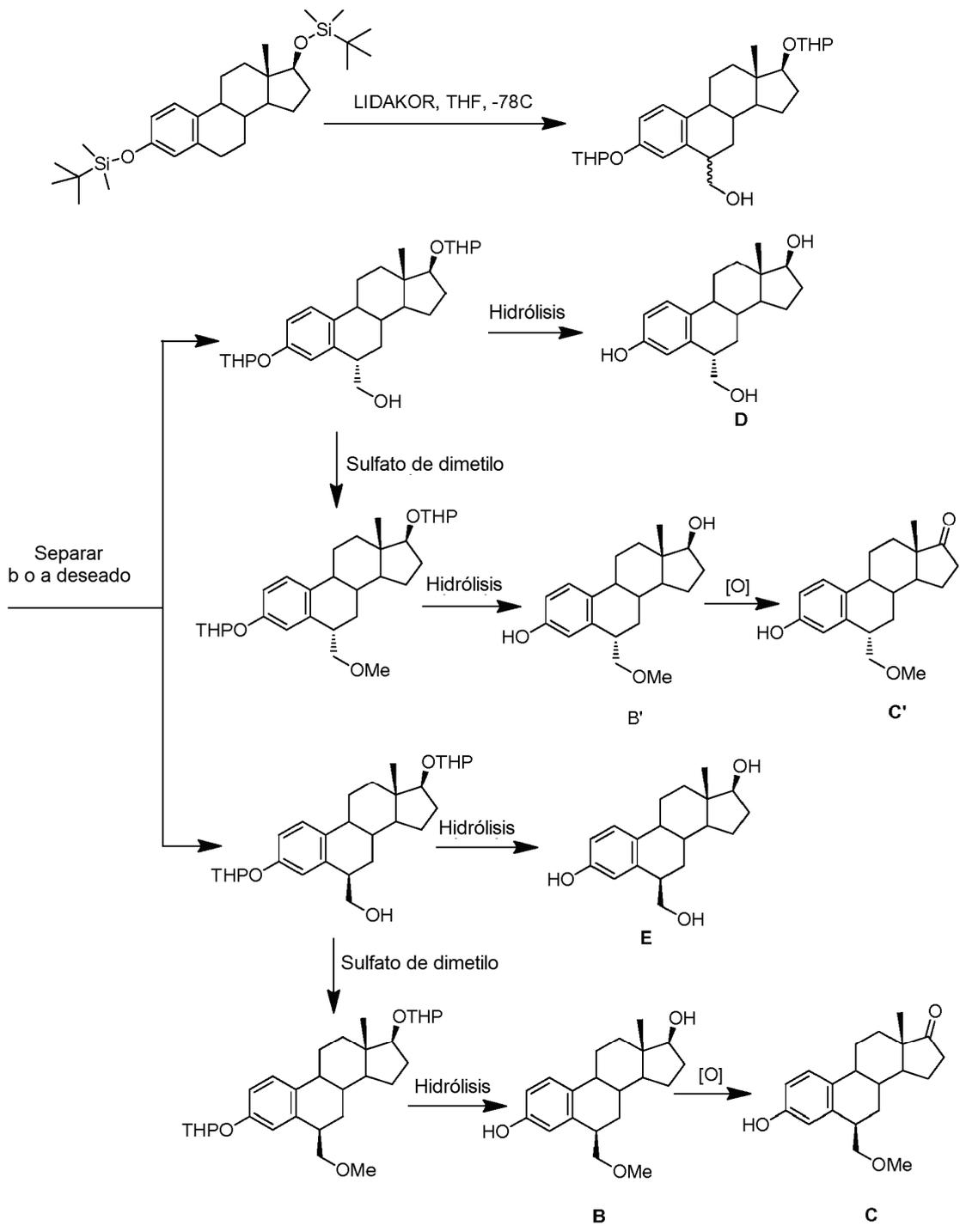
Los compuestos de fórmula I pueden sintetizarse mediante los siguientes métodos como se representa en los esquemas a continuación. El derivado de desmetilestradiol 1 se prepara a través del compuesto 17-ona C, que se convierte en la oxima E. El anillo de d de E se abre posteriormente para producir el metileno propanonitrilo F. Después, el epóxido G se forma seguido de la reforma del anillo d para formar el compuesto H. Después, H se reduce para producir el compuesto 1.



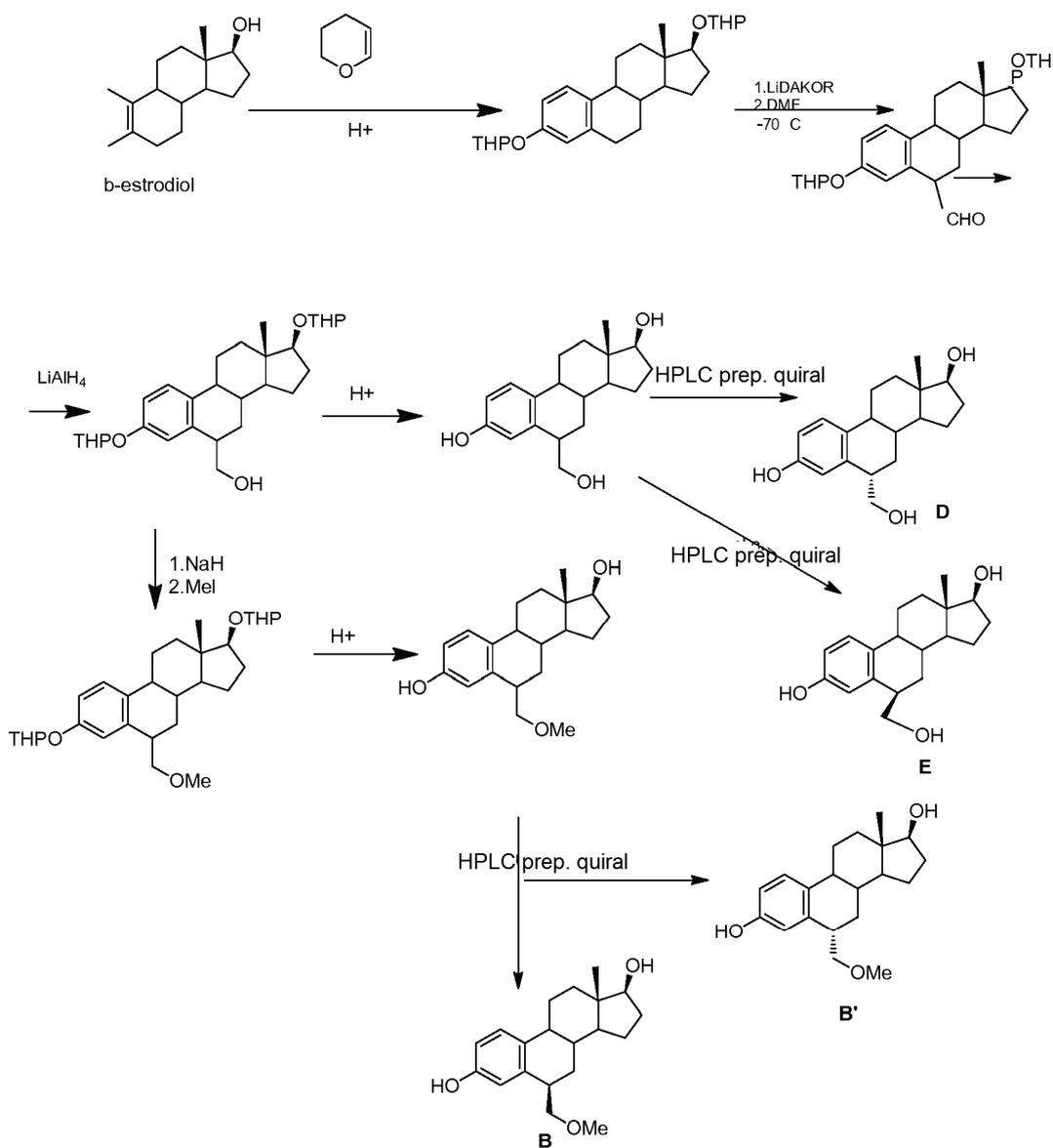
Esquema 1

Los esquemas de reacción para preparar derivados de estradiol se dan a continuación, Esquemas 2-4. Dichos métodos pueden comprender la reacción de un derivado de t-butildimetilsililo de estradiol con LIDAKOR/THF/formaldehído para obtener un compuesto 6-hidroxlado seguido de tales etapas como: (i) hidrólisis para obtener el derivado de 6-hidroximetilo de estradiol; y/o (ii) tratamiento con dimetilsulfato seguido de hidrólisis para obtener el derivado de 6-metiloximetilo de estradiol.

En un enfoque alternativo, los compuestos de estradiol también pueden prepararse mediante un método que comprende tales etapas como: (i) proteger un compuesto de estradiol, (ii) acilar el compuesto de estradiol protegido en la posición 6 bencílica con LIDAKOR/butilo litio/Diisopropilamina/terc-amilato potásico, (iii) reducir el aldehído de la posición 6 con hidruro de litio y aluminio, (iv) desproteger las regiones protegidas del compuesto de estradiol. A continuación se da un esquema de reacción para preparar derivados de estradiol en el Esquema 2.



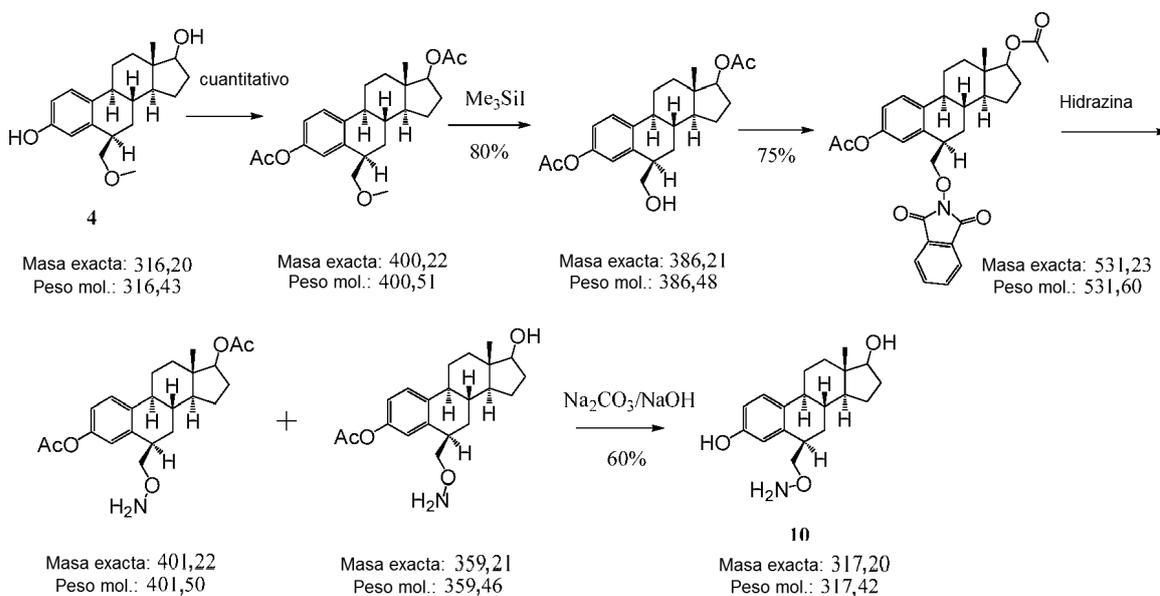
Esquema 2



Esquema 3

5 Diversos derivados de alquiloalquilo, de acuerdo con esta invención, implican la selección de agentes de alquilación. Dichos derivados se deducirán por los expertos en la técnica con conocimiento de esta invención, y están disponibles a través de procedimientos sintéticos de la clase que se describe en el presente documento. Por consiguiente, sin limitación, pueden usarse diversos alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub> y reactivos alquilo sustituido como se describe en el presente documento para preparar los derivados alquiloalquilo correspondientes.

10 En otro aspecto de la invención, se desvelan métodos para preparar los derivados 6-amino del estradiol en los esquemas de reacción a continuación. Por consiguiente, los estradiolos 6-metoxilados descritos en los Esquemas 2-3 se emplean y se convierten en sus derivados amino respectivos.



Esquema 4

**Métodos de uso**

5 También se describe un método de tratamiento del dolor en un sujeto mamífero (por ejemplo, un paciente humano). En un método de este tipo, el sujeto se trata con un compuesto de Fórmula I, que incluye Ia-If, o sales o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10 En al menos otro aspecto de la presente invención, se administran dosis eficaces de los compuestos que tienen la Fórmula I, que incluye Ia-If, para el uso mencionado anteriormente, a los pacientes que necesitan dicha terapia.

15 En un aspecto de la invención, los compuestos desvelados en el presente documento se unen específicamente a uno solo de los receptores anteriormente mencionados. Por ejemplo, los compuestos de Fórmula I y Ia-If pueden usarse como agonistas y/o antagonistas específicos de un receptor de estrógenos específico. En una realización preferida, los compuestos de la invención pueden usarse específicamente como agonistas del REβ. Como tales, los compuestos también pueden usarse en un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por el REβ, donde esa enfermedad es el dolor.

20 Además, la administración de los compuestos de fórmula I para el tratamiento del dolor puede comprender la administración de un compuesto de Fórmula I, que incluye Ia-If, en combinación con otras terapias adyuvantes para el dolor. La modulación del dolor a través del uso de agonistas de REβ se ha documentado bien, como se evidencia por Spooner, M. F. et al., *Neuroscience* 150, 675-680 (2007); Piu, F. et al., *European Journal of Pharmacology* 590, 423-429 (2008); Piu, F. et al., *European Journal of Pharmacology* 592, 158-159 (2008); todos los cuales se incorporan en el presente documento por referencia.

25 Los compuestos de fórmula I también pueden usarse como parte de un ensayo *in vitro*, por ejemplo, con el fin de determinar si es probable que un hospedador candidato se beneficie del tratamiento con el compuesto en cuestión. Cualquier compuesto activo de fórmula I también puede usarse como patrón, por ejemplo, en un ensayo, con el fin de identificar otros compuestos activos, otros agentes antiproliferativos, otros agentes antiinflamatorios, etc.

30 Pueden evaluarse compuestos candidatos para determinar su actividad antagonista de receptores de estrógenos. La evaluación de si un compuesto es un antagonista de receptores de estrógenos puede realizarse mediante diversas metodologías conocidas en la técnica. En la presente solicitud, dicha capacidad se determina mediante la realización del ensayo de unión de la luciferasa de acuerdo con los métodos de detección descritos en el presente documento.

35 La capacidad de unión del receptor de estrógenos puede evaluarse mediante la transfección transitoria de células CV-1 con construcciones de expresión ya sea para RE(α) o RE(β) más una construcción indicadora ERE-tk-luciferasa. Después, las células se dividen entre controles y grupos de candidatos en los que los controles no reciben ningún tratamiento o se tratan con estradiol solo (1 nM) y los grupos de candidatos reciben estradiol más un compuesto de la invención en concentraciones variables. Después de 16-24 horas las células se recogen y se ensayan para determinar la actividad de la luciferasa usando un kit de ensayo disponible en el mercado.

40 La mitad de la concentración inhibitoria máxima de los compuestos candidatos puede determinarse para evaluar la potencia del fármaco y posibles pautas posológicas para su uso *in vivo*. Un experto habitual en la materia es

fácilmente capaz de determinar dicha información usando metodologías frecuentemente conocidas. Como bien se ha descrito en la técnica, la  $CI_{50}$  representa y mide cuánto de una sustancia/molécula particular se necesita para inhibir un proceso biológico en un 50 %. En el presente caso, la  $CI_{50}$  de los compuestos candidatos se determina como la concentración que condujo a una respuesta del 50 % en comparación con las células del control de vehículo.

Como se señala en el presente documento, las sales de los compuestos de la presente invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" atóxicas. Otras sales pueden, sin embargo, ser útiles en la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Cuando los compuestos de la presente invención contienen un grupo básico, las sales comprendidas dentro de la expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales atóxicas que generalmente se preparan haciendo reaccionar la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Las sales representativas incluyen cualquier sal conocida en la técnica. Cuando los compuestos de la presente invención llevan un resto ácido, las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden incluir sales de metales alcalinos, por ejemplo, sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo, sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario.

Para tratar a un sujeto mamífero, tal como un paciente humano, una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, se administra al sujeto mamífero con dolor. Las formas de dosificación eficaces, los modos de administración y las cantidades de dosificación pueden determinarse empíricamente y hacer dichas determinaciones está dentro de la experiencia en la técnica. Se entiende por el médico, el veterinario o el clínico de experiencia habitual en la técnica que la cantidad de dosis variará con la actividad del compuesto particular empleado, la intensidad del dolor, la vía de administración, la tasa de excreción del compuesto, la función renal y hepática del paciente, la duración del tratamiento, la identidad de cualquier otro fármaco que se administra al sujeto, la edad, el tamaño y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas. Como se analiza en el presente documento, los compuestos de fórmula I pueden administrarse en formas de dosificación orales tales como comprimidos, cápsulas (cada uno de los cuales incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación controlada), píldoras, polvos, composiciones micronizadas, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Análogamente, también pueden administrarse en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, tópica (por ejemplo, colirios oculares), subcutánea, intramuscular o transdérmica (por ejemplo, parches), todas usando formas bien conocidas por los expertos habituales en la técnica farmacéutica. De nuevo, el médico, veterinario o clínico experto habitual puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz del fármaco necesaria para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la afección.

Las dosificaciones orales, cuando se usan para los efectos indicados, oscilarán entre aproximadamente 0,01 mg por kg de peso corporal por día (mg/kg/día) a aproximadamente 100 mg/kg/día, preferentemente de 0,01 a 10 mg/kg/día y mucho más preferentemente de 0,1 a 5,0 mg/kg/día. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100 y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se trata. Un medicamento normalmente contiene de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo, preferentemente, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de principio activo. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una sola dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

Como se señala en el presente documento, los compuestos de fórmula I pueden usarse en combinación con otros agentes antinociceptivos u otros agentes que potencien la pauta de tratamiento para el sujeto mamífero. Los componentes individuales de dichas combinaciones pueden administrarse por separado en diferentes momentos durante el curso de la terapia o simultáneamente en formas de combinación, divididas o individuales, a pacientes o regiones de dichos pacientes que necesitan dicha terapia. Ha de entenderse que la presente invención, por tanto, abarca todas estas pautas de tratamiento simultáneo o alterno y el término "administrar" ha de interpretarse en consecuencia.

Sin quedar ligado a teoría alguna, se ha informado que el Estradiol se une al bolsillo del ligando del receptor de los receptores de estrógenos (tanto  $RE\alpha$  como  $RE\beta$ ), a través del C17-OH (a través de His 524); y el C3-OH (a través de Arg 394 y Glu 353). Al igual que con el Estradiol, puede producirse la unión del diol del compuesto 1, por ejemplo, en el mismo bolsillo de ligando de  $RE\alpha$  y  $RE\beta$ , y preferentemente solo  $RE\beta$ , a través de enlaces de aminoácidos similares. Adicionalmente, la presencia del sustituyente alcoxilquilo en el carbono C-6 del compuesto 1 puede alterar la conformación normal del receptor unido al ligando dando como resultado la actividad modificada que justifica la actividad antitumoral observada.

#### Composiciones

Como se usa en el presente documento, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea resultado, directa o

indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

Las formulaciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula I incluyen las adecuadas para la administración oral, nasal, tópica (incluyendo la bucal y la sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Independientemente de la vía de administración seleccionada, el principio o principios activos se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

La cantidad del principio o principios activos que se combinará con un material de vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del hospedador que se está tratando, el modo particular de administración y todos los otros factores descritos anteriormente. La cantidad del principio o principios activos que se combina con un material de vehículo para producir una forma de dosificación única generalmente será la cantidad del principio o principios activos que es la dosis más baja eficaz para producir un efecto terapéutico.

Los métodos para preparar formulaciones o composiciones farmacéuticas incluyen la etapa de asociar el principio o principios activos con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio o principios activos con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos y después, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de los compuestos de fórmula I adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, pastillas para chupar (usando una base aromatizada, por lo general sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos, gránulos o en forma de una solución o una suspensión en una solución acuosa o líquido no acuoso, o en forma de una emulsión líquida de aceite-en-agua o de agua-en-aceite, o en forma de un elixir o jarabe, o en forma de pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábiga) y/o en forma de enjuagues bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del principio o principios activos. El principio o principios activos también pueden administrarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

En las formas de dosificación sólidas de los compuestos de fórmula I para la administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el principio o principios activos (en su forma micronizada) se mezcla/mezclan con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o diluyentes, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes en solución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas, usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido puede fabricarse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos mediante compresión pueden prepararse usando un agente aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato de sodio de almidón o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden fabricarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio o principios activos en polvo, humedecida con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula I, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden ranurarse o prepararse opcionalmente con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. También pueden formularse de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio o principios activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices, liposomas y/o microesferas poliméricas. Pueden esterilizarse mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden tener una composición de manera que liberen el principio o principios activos solamente, o preferentemente, en una determinada porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de una forma retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El principio o principios activos también pueden estar en forma microencapsulada.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral del principio o principios activos incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del principio o principios activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en

la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, acetato de etilo, alcohol de butilo, benzoato de bencilo, propilenglicol, glicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol amílico, tetrahidrofuril polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y conservantes. Las suspensiones, además del principio o principios activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto y sus mezclas.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula I para la administración rectal o vaginal pueden presentarse en forma de un supositorio, que puede prepararse mezclando el principio o principios activos con uno o más excipientes o vehículos adecuados no irritantes que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, cera o salicilato y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura corporal y, por tanto, se fundirá en el recto o la cavidad vaginal y liberará el principio o principios activos. Las formulaciones de los compuestos de fórmula I que son adecuadas para la administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen vehículos tales como los que se sabe en la técnica que son apropiados.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica del principio o principios activos incluyen pulverizaciones de polvo, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El principio o los principios activos pueden mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualesquier tampones o propulsores que puedan ser necesarios.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además del principio o principios activos, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc o mezclas de los mismos. Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además del principio o principios activos, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener adicionalmente propulsores habituales tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.

Los compuestos de fórmula I pueden administrarse de forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados o a través de vías transdérmicas, usando esas formas de parches para la piel transdérmicos bien conocidos por los expertos habituales en la materia. Un sistema de liberación transdérmica proporciona la administración continua durante toda la pauta posológica. Los parches transdérmicos tienen la ventaja añadida de proporcionar una liberación controlada del principio o principios activos al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden fabricarse disolviendo, dispersando o incorporando de otra manera el principio o principios activos en un medio adecuado, tal como un material de matriz elastomérica. También pueden utilizarse potenciadores de la absorción para aumentar el flujo del principio o principios activos a través de la piel. La velocidad de dicho flujo puede controlarse proporcionando una membrana controladora de la velocidad o dispersando el principio o principios activos en una matriz o gel poliméricos.

Los compuestos de fórmula I también pueden administrarse en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Otro modo de liberación para los compuestos de fórmula I puede ser la liberación a través del uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas del compuesto. Los compuestos de fórmula I también pueden acoplarse a polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropil etacrilamida-fenol, polihidroxi-etilaspirtamida-fenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con residuos de palmitoilo. Además, los compuestos de fórmula I pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, caprolactona poliépsilon, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula I adecuadas para la administración parenteral comprenden el principio o principios activos en combinación con una o más soluciones, suspensiones o emulsiones solución acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones estériles inyectables justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, solutos que convierten la formulación en isotónica con la sangre del receptor deseado o agentes de suspensión o espesantes.

Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula I incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ocasionarse por la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto del principio o principios activos, es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tenga poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del principio o principios activos depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada del principio o principios activos administrados parenteralmente se realiza disolviendo o suspendiendo el principio o principios activos en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se fabrican formando matrices microencapsuladas del principio o principios activos en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación del principio o principios activos al polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del principio o principios activos. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). También se preparan formulaciones inyectables de depósito atrapando el principio o principios activos en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con el tejido corporal. Los materiales inyectables pueden esterilizarse por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias.

Preferentemente, la composición administrada en forma de una forma de dosificación inyectable comprende un polímero biocompatible, una forma compatible de los compuestos desvelados en el presente documento y un disolvente biocompatible que solubiliza el polímero biocompatible en el que los porcentajes en peso del polímero biocompatible, los presentes y el disolvente biocompatible se basan en el peso total de la composición completa; adicionalmente en la que cantidades suficientes de dicho polímero se emplean en dicha composición de manera que, tras la administración a un sitio vascular, el polímero es capaz de precipitar y permitir la liberación del compuesto activo en dosis suficientes para detener el crecimiento del tumor.

Otro aspecto más de la presente realización observaría para la viscosidad apropiada de dicha composición, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 10 a 200 cSt a 40 °C.

Más preferentemente, la composición comprende un polímero biocompatible en una concentración de desde aproximadamente el 1 al 95 por ciento en peso, compuesto activo a una concentración de desde aproximadamente el 5 a aproximadamente el 75 por ciento en peso y un disolvente biocompatible de desde aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 por ciento en peso, en la que el porcentaje en peso de los todos los componentes se basa en el peso total de la composición completa y en la que adicionalmente la composición tiene una viscosidad de al menos 10 a aproximadamente 200 y más preferentemente al menos aproximadamente 200 cSt a 40 °C.

Los polímeros biodegradables se desvelan en la técnica. Por ejemplo, Dunn, et al. en la Patente de los EE.UU. 4.938.663, desvela los siguientes ejemplos de polímeros biodegradables: polímeros de cadena lineal tales como poliláctidos, poliglicólidos, policaprolactonas, polianhídridos, poliamidas, poliuretanos, poliésteramidas, poliortoésteres, polidioxanonas, poliacetales, policetales, policarbonatos, poliortocarbonatos, polifosfacenos, polihidroxibutiratos, polihidrovaleratos, oxalatos de polialquileo, succinatos de polialquileo, poli(ácido málico), poli(aminoácidos), polivinilpirrolidona, polietilenglicol, polihidroxicelulosa, quitina, quitosano y copolímeros, terpolímeros y combinaciones de los mismos. Otros polímeros biodegradables incluyen, por ejemplo, gelatina, colágeno, etc.

Los polímeros biocompatibles no biodegradables adecuados incluyen, a modo de ejemplo, acetatos de celulosa, copolímeros de alcohol etilen vinílico, hidrogeles (por ejemplo, acrílicos), poliacrilonitrilo, acetato de polivinilo, butirato de acetato de celulosa, nitrocelulosa, copolímeros de uretano/carbonato, copolímeros de estireno/ácido maleico y sus mezclas.

Los polímeros biocompatibles preferidos pueden incluir polímeros acrílicos, diacetato de celulosa y copolímero de alcohol etilen vinílico, polietilenglicol, quitosano, colágeno y gelatina. Dichos polímeros están ya sea disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante procedimientos reconocidos en la técnica. En una realización preferida, el peso molecular promedio en número, determinado mediante composición de cromatografía de exclusión molecular

es de aproximadamente 5.000 a aproximadamente 200.000, más preferentemente de aproximadamente 25.000 a aproximadamente 180.000 y aún más preferentemente de aproximadamente 50.000 a 100.000.

Otro aspecto más de la presente invención es el empleo de un agente de contraste biocompatible dentro de la composición para su uso de acuerdo con la presente invención para observar y controlar el progreso clínico del sitio local de interés. Estos agentes de contraste incluyen agentes de contraste hidrosolubles y agentes de contraste no hidrosolubles. Preferentemente, el agente de contraste no hidrosoluble es un material biocompatible seleccionado entre el grupo que consiste en sulfato de bario, polvo de tantalio y óxido de tantalio. En otra realización preferida más, el disolvente biocompatible es agua, dimetilsulfóxido (DMSO), etanol, lactato de etilo o acetona.

Las formulaciones pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales, y pueden almacenarse en un estado liofilizado que requiere solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea pueden prepararse a partir de polvos estériles, gránulos, nanopartículas y comprimidos del tipo descrito anteriormente.

Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de fórmula I también pueden usarse en forma de formulaciones veterinarias, incluyendo las adaptadas para lo que se indica a continuación: (1) la administración oral, por ejemplo, pociones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, bolos, polvos, gránulos o microgránulos para la mezcla con materias primas para piensos, pastas para la aplicación a la lengua; (2) la administración parenteral, para ampollas, mediante inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa, por ejemplo, en forma de una solución o suspensión estéril o, cuando sea apropiado, mediante inyección intramamaria cuando se introduce una suspensión o disolución en la ubre del animal a través de su pezón; (3) la aplicación tópica, por ejemplo, en forma de una crema, pomada o pulverización aplicados a la piel; o (4) por vía intravaginal, por ejemplo, en forma de un pesario, crema o espuma o cualquier otro método al que se ajusten por los expertos habituales en la materia para la administración a una región de interés.

Los métodos generales dados en los Esquemas para la preparación de compuestos ilustrados en las fórmulas I, incluyendo la-I, se ilustran adicionalmente por los siguientes ejemplos. A menos que se especifique otra cosa, todos los materiales de partida y reactivos son de calidad comercial estándar, y se usan sin purificación adicional, o se preparan fácilmente a partir de dichos materiales por métodos de rutina. Todos los compuestos se nombran usando ChemBioDraw Ultra 11.0 o 12.0, o una versión similar.

#### *Ejemplo 1*

Métodos para preparar 6-hidroximetil-androsta-1,4-dieno-3,17 diona.

En un sistema de reacción, suficientes cantidades de (+)androsta-1,4-dieno-3,17-diona (ADD), 12,2 equivalentes de pirrolidina, ácido acético catalítico, etanol desnaturalizado (95/5 de etanol/metanol) y tetrahidrofurano al 6-7 % (THF) se calientan de 30 a 40 °C durante un mínimo de 16 horas para formar la 1,3-dipirrolidinoandrosta-3,5-dieno-17ona. Una vez que el contenido de ADD llega a menos del 3 % por área de HPLC, o se queda estático o la dipirrolidinoandrostadieno resultante comienza a invertirse en ADD, la mezcla de reacción se enfría a  $5 \pm 5$  °C. Después, el compuesto resultante se recoge y se lava con etanol desnaturalizado frío. Los rendimientos son típicamente del 70-80 % en una base seca con impurezas típicamente del 90-95 % por porcentaje de área de HPLC.

Después, la 1,3-dipirrolidinoandrosta-3,5-dieno-17-ona resultante se mezcla en una cantidad de 1 equivalente con 2,6 equivalentes de formalina (formaldehído) en 10 ml de diclorometano/g a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se acidifica a un pH de aproximadamente 2 con una solución al 2 % de ácido sulfúrico. Por consiguiente, se forma una capa orgánica, que se lava con ácido sulfúrico al 2 % y 1:1 de agua/salmuera. Después, se realiza el intercambio de disolvente en tolueno (aproximadamente 10 ml/g) en el que el producto cristaliza según el intercambio de tolueno transpira. Dicho producto se recoge, se lava y se seca para proporcionar 6-hidroximetil-androsta-1,4-dieno-3,17 diona. Un experto en la técnica puede modificar adicionalmente la estereoquímica en la posición 6, si así lo desea, empleando técnicas conocidas en la técnica.

#### *Ejemplo 2*

Métodos para preparar los compuestos B y B'.

Como se describe en el Esquema 2, los compuestos de estradiol B y B' se sintetizan de la siguiente manera. El estradiol protegido se prepara por reacción de  $\beta$ -estradiol con dihidropirano en THF, usando ácido toluenosulfónico o ácido canforsulfónico como catalizador. Como un experto en la técnica puede apreciar, esta reacción es una reacción de equilibrio y no se completará en tales condiciones. Por lo tanto, pueden encontrarse ambos estradiolos monoprottegidos en la mezcla de reacción. Dicha mezcla de reacción en bruto experimentará una etapa de trituración con acetonitrilo haciendo que el bis-THP estradiol deseado cristalice con un rendimiento de aproximadamente el 70 %.

Como se muestra en el Esquema 2, el aldehído intermedio se obtiene a través de acilación en la posición 6 bencílica con una mezcla de base fuerte denominada como LiDAKOR: butil litio, diisopropilamina y terc-amilato potásico. En dichas condiciones a -70 °C, un experto en la técnica puede apreciar la abstracción de un protón en una posición bencílica. Después, el aldehído intermedio se purifica por cromatografía en columna para dar un jarabe con un rendimiento de aproximadamente el 50 %. La reducción del aldehído con un exceso de hidruro de litio y aluminio da como resultado altos rendimientos del compuesto de hidroxil estradiol racémico en forma de una espuma vítrea.

Con el fin de preparar los compuestos B y B', el compuesto de metoximetil intermedio se prepara por metilación del compuesto de hidroximetil estradiol racémico con hidruro sódico y yoduro de metilo. El metoximetil intermedio se purifica por cromatografía en columna para dar una espuma vítrea. La desprotección de los grupos protectores da el 6-metoximetil estradiol racémico desprotegido. La separación de los enantiómeros se realiza usando HPLC preparativa quiral para dar los compuestos B u B'. Para el compuesto B, se realiza una pureza quiral de >95:5 de R:S. Para el compuesto B', se realiza una pureza quiral de 86:14 de S:R. Está dentro del nivel de un experto en la técnica emplear RMN para la determinación de la estereoquímica absoluta de la posición 6, donde los protones 4 y 6 son diagnósticos.

### Ejemplo 3

Métodos de preparación de los compuestos D y E.

Usando las mismas metodologías que se han descrito en el Ejemplo 2, se sintetiza el compuesto de hidroximetil estradiol racémico. La desprotección del mismo se consigue entonces con hidrogenocloruro catalítico en metanol, y el triol racémico resultante se separa en HPLC preparativa quiral para dar dos fracciones, una enriquecida para el compuesto D y la otra enriquecida para el compuesto E. Para cada compuesto, se realiza la pureza quiral de >95:5 de R:S y S:R respectivamente. La estereoquímica absoluta de la posición 6 se establece por RMN, donde los protones 4 y 6 son diagnósticos.

### Ejemplo 4

(6R,8R,9S,10R,13S,14S,17S)-17-hidroxi-6-(metoximetil)-10,13-dimetil-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3-ona (A) - Se pone (6R,8R,9S,10R,13S,14S)-6-(metoximetil)-10,13-dimetil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-decahidro-3H-ciclopenta[a]fenantren-3,17(6H)-diona (200 g, 0,608 mol) disponible en el mercado en un matraz de 3 bocas de 5 l y se disuelve en etanol (1,3 l) y agua (400 ml). La mezcla resultante se enfría a ~0 °C en un baño de hielo-agua. Después, se añade gota a gota una solución de NaBH<sub>4</sub> (12 % en peso en NaOH al 40 %, 42,5 ml, 0,182 mol), manteniendo la temperatura por debajo de 5 °C. La mezcla resultante se agita durante 2 horas a <10 °C. La mezcla de reacción se comprueba por LC-MS que muestra una conversión de ~95 % + sobre-reducción de ~5 %. Después, la mezcla de reacción se inactiva con agua (400 ml) y el pH se ajusta a pH 3-4 mediante la adición de una solución ac. 6 N de HCl. La mezcla se transfiere posteriormente a un matraz de fondo redondo de 3 l y los volátiles se retiran a presión reducida. La mezcla acuosa residual se extrae con TBME (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavan con NaHCO<sub>3</sub> ac. sat. (1 l), agua (1 l) y salmuera (1 l). Finalmente, la capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra a presión reducida para formar la dienona A en forma de un sólido de color amarillo pálido. (188 g, cy 94 %). Producto identificado a través de <sup>1</sup>H RMN y HPLC-MS. ~95 % + ~5 % de sobre-reducción.

### Ejemplo 5

Métodos para preparar (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(6-metoxihexil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol (I)

a) (8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-bis(metoximatoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno - Se añade clorometil metil éter (7,0 ml, 92,0 mmol) a una solución de β-estradiol (5 g, 18,4 mmol) y diisopropilamina (16,0 ml 92 mmol) en 100 ml de THF. La mezcla de reacción se calienta a reflujo y se agita durante 18 horas. El THF se retira al vacío, y el aceite de color amarillo/pardo se reparte entre agua y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se separa, se lava con salmuera, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se evapora al vacío para dar un aceite de color dorado. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10 %/Hex) proporciona el compuesto del título en forma de un aceite transparente y viscoso (5,7 g, 86 %).

b) (8R,9S,13S,14S,17S)-3,17-bis(metoximatoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-6-ol- A una solución de terc-butóxido potásico (8,87 g, 79,0 mmol) y diisopropilamina (11,2 ml, 79,0 mmol) en 80 ml de THF anhidro enfriado a -78 °C en una atmósfera de argón se le añade gota a gota n-butil litio (49,4 ml, 79,0 mmol, 1,6 M en hexano). La mezcla de reacción se agita a -78 °C durante 30-45 minutos. Después, se añade gota a gota una solución del compuesto de a) (5,7 g, 15,8 mmol) en 45 ml de THF, y la mezcla de reacción se agita durante 3 horas a -78 °C. Durante la adición del compuesto de a), la reacción se vuelve de un color rojo intenso. Después, se añade lentamente borato de trimetilo (10,6 ml, 94,8 mmol), y la mezcla se calienta a 0 °C y se agita durante 2 horas. Después, se añade peróxido de hidrógeno (24 ml de una solución ac. al 30 %), y la mezcla de reacción se calienta a temperatura ambiente y se agita

durante 1 hora más. La reacción se enfría de nuevo a 0 °C y se inactiva cuidadosamente con una solución ac. al 10 % de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (70 ml). La mezcla resultante se extrae con EtOAc (2 x), y los extractos orgánicos combinados se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se evaporan al vacío para dar un aceite de color amarillo/pardo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 25 %/Hex) proporciona el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,5 g, 59 %).

c) 2-(((8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-bis(metoximatoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-6-ona - Se añade peryodinano de Dess-Martin (9,46 g, 22,3 mmol) a una solución del compuesto de b) (7,0 g, 18,6 mmol) en 300 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vierte en agua y las capas se separan. La capa acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se evaporan al vacío para dar un sólido de color pardo pastoso. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 15 %/Hex) proporciona el compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo pálido (6,0 g, 86 %).

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

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

f) 2-((6*S*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-bis(metoximatoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-Ciclopenta[*a*]fenantren-6-il)acetaldehído - Una mezcla del compuesto de e) (3,09 g, 7,68 mmol) y Pd al 10 %/C (500 mg) en 100 ml de acetato de etilo se agita a 40 psi (275,76 kPa) de H<sub>2</sub> (g) durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtra a través de Celite, y el Celite se lava bien con acetato de etilo. El filtrado se concentra al vacío para dar un aceite de color amarillo pálido (3,1 g). El aceite se disuelve en 100 ml de diclorometano, y se añade en porciones peryodinano de Dess-Martin (3,9 g, 9,22 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se vierte en agua y se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se evaporan al vacío para dar un sólido de color pardo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 15 %/Hex) proporciona el compuesto del título en forma de un aceite transparente (2,0 g, 65 %).

g) 4-((6*R*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-bis(metoximatoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-6-il)but-2-en-1-ol - Se añade gota a gota bis(trimetilsilil)amida de licio (18,4 ml, 18,4 mmol, 1,0 M en THF) a una suspensión de bromuro de (2-hidroxiethyl)trifenilfosfonio (3,37 g, 8,70 mmol) en 60 ml de THF a 0 °C. Después de 1 hora, la solución de color dorado pardo se trata gota a gota con una solución del compuesto de f) (1,4 g, 3,48 mmol) en 10 ml de THF. La mezcla de reacción resultante se agita a 0 °C durante 40 minutos y después se inactiva con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se extrae con EtOAc (2 x), y los extractos orgánicos combinados se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se evaporan para dar un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de 20 % EtOAc/Hex a EtOAc al 75 %/Hex) proporciona el compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo (680 mg, 45 %).

h) 4-((6*R*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-bis(metoximatoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-6-il)but-2-enal - Se añade peryodinano de Dess-Martin (437 mg, 1,03 mmol) a una solución del compuesto de g) (370 mg, 0,86 mmol) en 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante se agita durante 10 minutos y después se vierte en agua. Las capas se separan y la capa acuosa se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se evaporan al vacío para dar un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a EtOAc al 10 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporciona el compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo pálido (358 mg, 86 %).

i) 6-((6*R*,8*R*,9*S*,13*S*,14*S*,17*S*)-3,17-bis(metoximatoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-6-il)hexa-2,4-dien-1-ol - Se añade gota a gota bis(trimetilsilil)amida de litio (4,3 ml, 4,29 mmol, 1,0 M en THF) a una suspensión de bromuro de (2-hidroxiethyl)trifenilfosfonio (786 mg, 2,03 mmol) en 14 ml de THF a 0 °C. Después de 30 minutos, la solución de color dorado pardo se trata gota a gota con una solución del compuesto de h) (345 mg, 0,81 mmol) en 2 ml de THF. La mezcla de reacción resultante se agita a 0 °C durante 20 minutos y se inactiva con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se extrae con EtOAc (2 x), y los extractos orgánicos combinados se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se evaporan para dar un aceite de color pardo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 5 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a EtOAc al 40 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporciona el compuesto del título en forma de un aceite viscoso de color amarillo (140 mg, 38 %).

- j) (6R,8R,9S,13S,14S,17S)-6-(6-metoxihexa-2,4-dien-1-il)-3,17-bis(metoximatoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno - Una solución del compuesto en i) (135 mg, 0,3 mmol) se enfría a 0 °C, y se añade en porciones hidruro sódico (120 mg, 3,0 mmol). Después de 5-10 minutos, se añade gota a gota yodometano (0,19 ml, 3,0 mmol), y la mezcla de reacción resultante se calienta a temperatura ambiente y se agita durante 4 horas. Se añade EtOAc y la reacción se interrumpe cuidadosamente con agua. Las capas se separan y la capa orgánica se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtra y se evapora para dar un residuo oleoso de color pardo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de EtOAc al 5 %/Hex a EtOAc al 20 %/Hex) proporciona el compuesto del título en forma de un aceite transparente (92 mg, 65 %).
- k) (6R,8R,9S,13S,14S,17S)-6-(6-metoxihexil)-3,17-bis(metoximatoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno - Una mezcla del compuesto en j) (90 mg, 0,19 mmol) y Pd al 10 %/C (100 mg) en 5-10 ml de acetato de etilo se agita en un globo de H<sub>2</sub> (g) durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se filtra a través de Celite, y el Celite se lava bien con acetato de etilo. El filtrado se concentra al vacío para dar el compuesto del título en forma de un aceite transparente (90 mg, 99 %).
- l) (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(6-metoxihexil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol (I) - Una solución del compuesto de k) (90 mg, 0,19 mmol) en 1,5 ml cada uno de HCl 6 N y THF se agita durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluye con agua y se extrae con EtOAc (2 x). Los extractos orgánicos combinados se secan (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtran y se evaporan al vacío para dar un residuo oleoso transparente. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (gradiente de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a EtOAc al 30 %/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) proporcionó I en forma de una espuma sólida de color blanco (38 mg, 52 %).

#### Ejemplo 6

- (6R,8R,9S,13S,14S,17S)-6-(metoximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol (B) - Un matraz de 20 l se pone en una bobina calentadora y se equipa con un refrigerador de condensador con entrada de gas N<sub>2</sub> en la parte superior, agitador mecánico, varilla de agitación + pala, y dos tapones de vidrio. Después, la configuración se calienta durante 3 horas a 190 °C y se pone en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante el fin de semana. La entrada de gas N<sub>2</sub> se reemplaza por una entrada de argón y la configuración se pone en una corriente de argón. El matraz se carga con THF anhidro (4 l, nuevo frasco). Después, el alambre de litio (28,8 g, 4,61 mol, almacenado en aceite mineral) se corta en pequeñas piezas (~0,3 cm) y el aceite se retira agitando las piezas con heptano en una atmósfera de gas N<sub>2</sub>. El heptano se decanta y las piezas de litio se añaden al THF agitado en el matraz de reacción. Se añade bifenilo (175,8 g, 1,14 mol) en un lote después de lo cual tiene lugar una reacción en la superficie de las piezas de litio desarrollando un color verde que desaparece inmediatamente tras la agitación. Después de 5 minutos de agitación, el color verde reaparece. Después, se añade difenilmetano (95,9 g, 0,57 mol) en un lote. La mezcla de color verde intenso resultante se calienta a reflujo (temperatura externa en primer lugar a 130 °C hasta que mezcla de reacción comienza un reflujo, después continuar a reflujo a una temperatura externa de 108 °C) seguido de la adición gota a gota de una solución de la dienona A (188,7 g, 0,57 mol) en 1 l THF anhidro. Después de 60 minutos, la adición está completa y se obtiene el sólido pegajoso de color amarillo/pardo. El calor se apaga permitiendo que la mezcla de reacción se enfríe a <40 °C en 2 horas. La mezcla de reacción se inactiva añadiendo MeOH (300 ml) durante un periodo de 15 minutos en la que se forma una mezcla de color amarillo espesa y gelatinosa. Después, la mezcla de reacción se lleva a pH 2-4 mediante la adición gota a gota de una solución de HCl 6 M un periodo de 1 hora. Se desarrolla una mezcla de color amarillo. Esta mezcla se diluye con agua (2 l) y se agita durante 15 minutos. La mezcla de dos fases resultante se transfiere a un matraz de fondo redondo de 20 l y los volátiles (THF/MeOH) se retiran a presión reducida. La fase acuosa ácida restante se extrae con *t*-butil metil éter (TBME) (2 l) y la capa acuosa inferior se separa (la capa TBME contiene la mayor parte de bifenilo y difenilo). La fase orgánica se lava con agua (1 l). Después, la capa orgánica se lava con una solución 2 M de KOH (2 x 1 l) y con agua (1 l). El pH de las capas acuosas combinadas se lleva a pH 2-4 (papel de pH) mediante la adición de HCl 6 M. Cuando se alcanza el pH apropiado, un sólido precipita y la mezcla de vuelve de color blanquecina. Se añade TBME (1500 ml), y después se agitar durante 15 minutos se forman una capa orgánica de color amarillo transparente y una capa acuosa de color amarillento y turbia. La mezcla se transfiere a un embudo de decantación y se añade 1 l más de TBME al embudo de decantación antes de agitar la mezcla vigorosamente. Las dos capas transparentes se separan. La capa acuosa se extrae una 2ª vez con TBME (1 l) y ambas capas de extracto orgánico. Las capas orgánicas combinadas se lavan con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 l), agua (1 l) y salmuera (1 l). La capa orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtra y se concentra al vacío para formar un sólido de color amarillo pálido B (117 g de producto en bruto).

#### Ejemplo 7

- (6R,8R,9S,13S,14S)-3-hidroxi-6-(metoximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,15,16-octahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17(14H)-ona (C) - A una solución de B (20 g, 60 mmol) en DMSO (200 ml) y diclorometano (DCM) (200 ml) a 5 °C se le añade trietilamina (56 ml 0,4 mol). Después, se añade lentamente complejo de trióxido de azufre piridina (40 g, 0,25 mol) durante 15 minutos. La temperatura se mantiene entre 0 °C y 5 °C durante este tiempo. Después, la mezcla se añade a 200 ml de agua-hielo y se acidifica pH <1 con HCl 6 N. La mezcla resultante se extrae cuatro veces con DCM (4 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran. Esta reacción se repite 4 x (total de 56 g de B como material de partida). El material en bruto se

purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (2/3 de EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco 43 g (C) (76 %).

#### Ejemplo 8

5 Metanosulfonato de (6R,8R,9S,13S,14S)-6-(metoximetil)-13-metil-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (D) - Se añade gota a gota cloruro de metanosulfonilo (27 ml, 0,35 mol) a una solución del compuesto C (43,6 g, 0,139 mol) en piridina (270 ml) a 0 °C. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 90 minutos seguido de la adición de agua. Se forma posteriormente un precipitado. Después de la filtración, el sólido se disuelve en DCM, se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra para proporcionar el compuesto D (57,1 g, cuantitativo) en forma de un sólido de color blanco.

#### Ejemplo 9

15 Metanosulfonato de (6R,8R,9S,13S,14S)-17-(hidroxiimino)-6-(metoximetil)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (E) - Se añaden clorhidrato de hidroxilamina (30,31 g, 470 mmol) y acetato sódico (60 g, 820 mmol) a una solución del compuesto D (57,1 g, 146 mmol) en etanol anhidro (800 ml). La reacción se calienta a reflujo durante 90 minutos y se enfría a temperatura ambiente durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluye con agua y acetato de etilo. Las capas resultantes se separan y la capa acuosa se extrae con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavan con bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera. La solución se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra para proporcionar el compuesto del título E (47 g, 80 %) en forma de un sólido de color blanco.

#### Ejemplo 10

25 Metanosulfonato de (4bS,8S,8aS,10R)-8-(2-cianoetil)-10-(metoximetil)-7-metileno-4b,5,6,7,8,8a,9,10-octahidrofenantren-2-ilo (F) - Se añade gota a gota ácido trifluoroacético (1,3 ml) a una solución del Compuesto E (10 g, 24,5 mmol) y N,N-diciclohexilcarbodiimida (15 g, 73,7 mmol) en DMSO anhidro (50 ml) y tetracloruro de carbono (50 ml) a 0 °C - 5 °C. Después de 2,5 horas, se añade agua enfriada con hielo y la mezcla se extrae tres veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado, y salmuera. La solución se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra. La reacción se realiza a escala 2 x 8 g y escala 2 x 5 g. El material en bruto combinado se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 50 %/Hex) para proporcionar el compuesto del título F (11,9 g, 27 %) en forma de un aceite transparente. El subproducto se aísla y la H RMN está disponible.

#### Ejemplo 11

35 Metanosulfonato de (1'S,4a'S,9'R,10a'R)-1'-(2-cianoetil)-9'-(metoximetil)-3',4',4a',9',10',10a'-hexahidro-1'H-espiro[oxirano-2,2'-fenantren]-7'-ilo (G) - Se añade en porciones ácido m-cloroperoxibenzoico (8 g, 32,3 mmol) a una solución del compuesto F (4,2 g, 11,78 mmol) en DCM (150 ml) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se lava con yoduro potásico acuoso al 10 %, hidrosulfito sódico acuoso 1 M, bicarbonato sódico acuoso saturado, y salmuera. Después, la solución se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra. La reacción se repite 2 veces (3,9 g y 3,8 g). El material en bruto combinado se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (1:4 a 1:1 de EtOAc/Hex) para proporcionar el compuesto del título G (8,8 g, rendimiento del 72 %).

#### Ejemplo 12

50 Metanosulfonato de (6R,8S,9S,14S)-6-(metoximetil)-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (H) - Se añade eterato de trifluoruro de boro (2,28 ml, 16,9 mmol) a una solución del compuesto G (1,36 g, 3,3 mmol) en tolueno anhidro (22 ml). La reacción se calienta a 100 °C en microondas durante 15 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se forma un sólido duro. Después de la separación de tolueno del sólido, el sólido se trata con bicarbonato sódico acuoso saturado y acetato de etilo (AE). La capa orgánica se seca sobre sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra. Esta reacción se repite (1,4 g, 0,613 g, 0,87 g, 1,1 x 4 g). El material en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 5-50 %/Hex) para proporcionar el compuesto del título H (1,41 g, 15 %).

#### Ejemplo 13

60 (6R,8S,9S,14S)-6-(metoximetil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol (1) - Se añade hidruro de litio y aluminio (700 mg, 18,45 mmol) a una solución del compuesto H (550 mg, 1,45 mmol) en THF (10,0 ml) a 0 °C. La reacción se calienta a reflujo durante 1 hora. Después, la reacción se interrumpe con tartrato de Na/K y se extrae tres veces con acetato de etilo (3 x 100 ml) y DCM (3 x 100 ml). La capa orgánica se lava con HCl 5 N (10 ml) y la capa acuosa se extrae con AE (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secan sobre sulfato sódico anhidro, se filtran y se concentran. El material en bruto se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-50 %/Hex) para proporcionar el compuesto del título con un rendimiento del 50 % de 1 (220 mg).

Se repite la misma reacción con 510 mg del compuesto H y se aíslan 150 mg más de producto.

#### *Ejemplo 14*

5 Métodos de determinación de la capacidad de unión al receptor de estrógenos usando la actividad de la Luciferasa.

Se mantienen células de riñón CV-1 negativas para el receptor de estrógenos en medio de Eagle modificado por Dulbecco con 4,5 g/l de glucosa complementada con suero fetal bovino al 10 % y 100 unidades/ml de penicilina-estreptomicina a 37 °C en una atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5 % humidificada. Después, las células se siembran en placas de 6 pocillos a una densidad de  $2 \times 10^5$  células por pocillo en medio de Eagle modificado por Dulbecco sin rojo de fenol que contiene suero fetal bovino al 10 % despojado de carbón-dextrano. Las células CV-1 se transfectan usando el reactivo LipofectAMINE de acuerdo con el protocolo del fabricante. Las transfecciones contienen 1,5 ug de plásmido indicador (que contiene ERE-tk-luciferasa que contiene un único ERE clonado corriente arriba del promotor de timidina cinasa y el gen de la luciferasa) y 0,5 ug de vector de expresión ya sea de RE $\alpha$  o de RE $\beta$  (que contiene la secuencia de codificación de longitud completa CMV-RE $\alpha$  o CMV-RE $\beta$ , respectivamente). El día siguiente, las células no reciben ningún tratamiento (controles) o se tratan con estradiol solo (1 nM) o estradiol más un compuesto de la invención (a concentraciones variables). Después de 16-24 horas, las células se recogen y se ensayan para determinar la actividad de la luciferasa.

20 En primer lugar, las monocapas de células se lavan dos veces con solución salina tamponada con fosfato enfriada con hielo y se incuban durante 15 minutos en 250  $\mu$ l de reactivo de lisis de cultivo celular 1X (Promega, Madison, WI). Los extractos celulares se transfieren a un tubo nuevo y se ensayan usando el sistema de ensayo de luciferasa (Promega). Para cada ensayo, se diluyen 10  $\mu$ l de extracto con 90  $\mu$ l de reactivo de lisis de cultivo celular 1X. La luminiscencia se lee con un luminómetro AutoLumat LB953.

25 Un compuesto o una sal del mismo, que se identifica mediante el ensayo de unión que se describe en el presente documento, es un compuesto que inhibe la unión del estradiol en el sitio de unión al ligando de los receptores de estrógenos. Específicamente, es un compuesto o una sal del mismo que se prevé que provoque la estasis de la proliferación celular y en consecuencia ejerce su actividad farmacológica.

30 Las células CV-1 se transfectan con dos construcciones de plásmidos, la construcción indicadora ERE-tk-luciferasa y una construcción CMV-RE- $\beta$ . Las células CV-1 de control (Ctrl) transfectadas no reciben ningún tratamiento, mientras que las células tratadas con estradiol reciben E2 estradiol) añadido solo a  $10^{-9}$  M (1 nM). En el caso de los compuestos de la invención, cada compuesto, respectivamente, o bien se añade solo a  $10^{-8}$  M (10 nM) o a  $10^{-8}$  M más estradiol  $10^{-9}$  M (E2).

#### *Ejemplo 15*

40 Método de determinación de valores de CI<sub>50</sub> de los compuestos candidatos.

Las estirpes celulares enumeradas se mantienen a aproximadamente CO<sub>2</sub> al 5 %, 37 °C, humedad relativa del 95 % en el medio apropiado para esa estirpe celular. Las células se subcultivan cada dos a tres días y se siembran en placas de 96 pocillos de fondo transparente a una densidad de  $1 \times 10^4$  células/pocillo y se incuban a aproximadamente CO<sub>2</sub> al 5 %, 37 °C, durante la noche antes del inicio del ensayo. Para comenzar los ensayos de viabilidad celular, el medio la placa de células (100  $\mu$ l) se reemplaza por medio recién preparado (100  $\mu$ l). Los artículos de ensayo se diluyen en serie 1:2 en medio recién preparado por duplicado y se añaden a las células (100  $\mu$ l) a concentraciones finales de la muestra de 0,46, 1,37, 4,12, 12,35, 37,04, 111,1, 333,3 y 1000  $\mu$ M ( $\leq$  DMSO al 1 %) en un volumen total de 200  $\mu$ l. Se usan pocillos que no contienen células y pocillos que contienen células lisadas con Triton-X al 0,1 % para los controles de valor basal. Se usa tamoxifeno como control conocido para cada ensayo y se usará DMSO solamente como control del vehículo. Las muestras se incuban a aproximadamente 37 °C en atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5 % humidificado durante 72 horas. La placa se controla una vez al día durante el periodo de incubación, prestando especial atención al nivel de confluencia. Si las células se aproximan a la confluencia antes de la finalización del periodo de incubación de 72 horas, el experimento finaliza y la viabilidad celular se mide como se describe a continuación.

55 La viabilidad celular se determina usando un kit disponible en el mercado para determinar los niveles de ATP por luminiscencia. Brevemente, a la placa de células se le retira el medio y se reemplaza por 100  $\mu$ l de medio recién preparado y el tampón y el sustrato liofilizado se equilibran a temperatura ambiente. El tampón se usa para reconstituir el sustrato inmediatamente antes de la adición a los pocillos de la placa de células (100  $\mu$ l por pocillo). La placa se coloca en el lector de placas Infinite M200, se deja agitar durante 10 minutos, seguidos de un periodo de espera de 10 minutos. La placa se lee usando un tiempo de integración de 0,5 segundos sin atenuación.

60 Los controles de valor basal medio (pocillos con Triton X-100 o sin células) se restan de la luminiscencia total para proporcionar la luminiscencia neta para ese pocillo. Este total se compara con el control de DMSO solamente. Una CI<sub>50</sub> se calcula como la concentración que condujo a una respuesta del 50 % en comparación con las células del

control de vehículo. En consecuencia, los expertos habituales en la materia pueden apreciar que la configuración R (en C-6) de la presente composición reivindicada es superior a otros estereoisómeros.

5 La Tabla I proporciona la afinidad de unión de B, I, 1 y E2 a los receptores de estrógenos usando RE $\alpha$  y RE $\beta$  recombinantes. Los RE recombinantes se incuban con <sup>3</sup>H-E2 en presencia o ausencia de compuestos de ensayo durante la noche a 4 °0.

10 La FIG. 1 es un gráfico de los valores de CE<sub>50</sub> de B, I, 1 y tamoxifeno en diversas estirpes celulares para los compuestos de la invención. La FIG. 2 representa el % de actividad de E2 para I y B sobre RE $\alpha$  y RE $\beta$ .

15 La respuesta de I y B sobre RE $\alpha$  y RE $\beta$  se mide mediante un ensayo de luciferasa. Se transfectan células MDA-MB-231 de forma transitoria con vectores de expresión que codifican ya sea RE $\alpha$  o RE $\beta$  y se cotransfectan con una construcción indicadora de luciferasa. Las células se tratan durante 24 horas a 37 °0 con cantidades crecientes de artículo de ensayo. En comparación, la FIG. 3 muestra el % de actividad de E2 para 1 sobre RE $\alpha$  y RE $\beta$ . Como puede verse a partir de las figuras 2 y 3 y la Tabla 1, se descubre sorprendentemente que 1 es un agonista específico de RE $\beta$  con respecto a B e I.

#### Ejemplo 16

20 Perfiles de expresión de los compuestos 1, B e I en estirpes celulares de CPNM, de tumor de páncreas y de tumor de ovario humanas.

25 El estudio incluye tres estirpes celulares tumorales humanas: A549, Panc-1 y SK-OV-3. Las estirpes se cultivan cada una en dos matraces a aproximadamente el 40 % de confluencia. Uno de los matraces se trata mediante la adición de fármaco al medio de cultivo a diversas concentraciones. El otro matraz, de tratamiento simulado, se trata solo con el vehículo utilizado para solubilizar y administrar el fármaco. El ARN extraído de los pares de muestras tratadas y sin tratar se somete a análisis por micromatriz en Micromatrices de Genoma Humano Completo Agilent (G4112F). Cada análisis informa de la diferencia en la abundancia de ARN mensajeros para cada uno de los 41.000 detectores de ARNm específicos de la matriz. Esta comparación directa de las muestras tratadas frente a las no tratadas para cada estirpe celular proporciona una detección extremadamente sensible a los cambios en la abundancia de ARNm que son resultado del tratamiento con fármacos. Como cada comparación de estirpe celular se autonormaliza, los resultados pueden compararse a través de las muestras con gran confianza.

#### 35 Preparación de las células

Tres estirpes de células tumorales humanas, A549, Panc-1 y SK-OV-3, se cultivan cada una en dos matraces cultivados a aproximadamente el 40 % de confluencia. Uno de los matraces se trata mediante la adición de compuesto 1 al medio de cultivo a concentraciones de acuerdo con la Tabla 1 anterior. El otro matraz, de tratamiento simulado, se trata solo con el vehículo utilizado para solubilizar y administrar el fármaco. Todos los matraces se cultivan durante 24 horas adicionales y después las células se sueltan por raspado y se lavan en PBS enfriado con hielo, después se recogen por centrifugación. Las células recogidas se congelan inmediatamente y se almacenan a -80 °C o menos. Es visualmente notable que las células tratadas proporcionaron menos masa que las células sin tratar.

#### 45 Purificación del ARN

50 El ARN total se prepara a partir de las muestras de tejido congeladas usando la lisis celular basada en Trizol seguida de extracción con fenol caliente al 65 °C y purificación mediante cromatografía RNeasy. Las muestras de ARN purificado se analizan espectrofotométricamente. La concentración de ARN se determina midiendo la absorbancia a 260 nm (A260). Dada una absorbancia de 1 unidad a 260 nm corresponde a 35  $\mu$ g de ARN por ml cuando se mide a pH 11.

#### Evaluación de la calidad del ARN – Relaciones de Absorbancia A260/A280

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

#### 60 Evaluación de la calidad del ARN - Electroforesis Capilar

65 El ARN se ensaya para determinar la integridad relativa mediante la determinación de la relación de los ARN ribosómicos 28S y 18S intactos, utilizando electroforesis capilar (Agilent BioAnalyzer). El ARN completamente intacto tiene una relación 28S/18S de 2,2. Todos los ARN aceptados para el análisis por matriz tienen proporciones superiores a 1, la relación mínima 28S/18S para resultados de micromatrices reproducibles de forma fiable como se determina mediante la revisión de la reproducibilidad interna entre las muestras con diferentes relaciones 28S/18S.

*Producción de sondas e hibridación de chips*

Todos los ARN se marcan usando 1 microgramo de RNA como entrada para una reacción de marcaje de baja entrada Agilent.

5 El ARN de ensayo se marca con el nucleótido Cy5 (emisor de 650 nm) y el ARN de referencia se marca con el nucleótido Cy3 (emisor de 550 nm). El marcaje, las hibridaciones y los lavados posteriores se realizan en chips de expresión humana Agilent H1Av2. Los chips hibridados resultantes se exploran en un detector de micromatrices Agilent y la información de intensidad para cada punto de detector se extrae de la imagen detectada usando el software de extracción de características Agilent. El conjunto de imágenes de datos y mediciones extraídas de cada imagen se proporcionan.

15 El ensayo más elocuente de la calidad de la hibridación es el nivel de variación en las relaciones notificadas por la gran cantidad de duplicados de genes impresos en estos chips. Un conjunto de sondas de genes se imprime, cada una, diez veces en posiciones aleatorias a través de la matriz. El valor de la mediana de la desviación típica de la relación del  $\log_2$  a través de todos los conjuntos se usa como un estimador de la desviación típica global a través de toda la matriz.

*Datos y análisis*

20 Los datos clave para las tres hibridaciones se recogen en una base de datos relacional FileMaker Pro para permitir una fácil formulación de búsquedas que pueda identificar genes que exhiban patrones de transcripción particulares. Los datos notificados son las señales rojas (tratadas) y verdes (sin tratar) restadas del valor de fondo. Esta es la forma menos modificada de los datos. Una "superficie" de fondo se estima a través del portaobjetos, basándose en numerosas sondas que no son complementarias al ADN humano. Éstas sirven como estimadores tanto de la unión no específica del ARNc marcado a las superficies de la matriz como de la unión no específica del ARNc marcado a los oligómeros de ADN inmovilizados. Usando esta información, se estima el ruido local alrededor de cada sonda y esto se resta de la señal que se encuentra en el área de deposición del oligonucleótido para cada característica de sonda particular en la matriz (gBGSubSignal, rBGSubSignal). La relación de señal del ARN de la célula tratada y el ARN de la célula no tratada se notifica como una relación directa y como la relación de  $\log_2$  (Ratio, Log2Ratio). Las relaciones se determinan en un proceso iterativo que normaliza las intensidades en cada canal, de modo que se encuentra un escalar que maximiza la similitud de intensidades de la gran cantidad de genes que tienen niveles transcripcionales casi idénticos y por tanto deberían tener relaciones muy cercanas a 1.

35 Después de que las relaciones se han calculado para los datos normalizados, las diversas muestras de control y por duplicado se analizan para construir un modelo de cuán reproducibles son los resultados y de cómo esta reproducibilidad varía dependiendo de la intensidad de la señal y del ruido. Con estos parámetros, se produce una estimación de la probabilidad de que cada relación pueda haber surgido si las intensidades de color rojo y verde se extrajeran aleatoriamente a partir de un único proceso que produce la misma distribución de intensidades. Esta probabilidad se notificó para cada muestra y es una medida de la probabilidad de que la relación indique una diferencia entre las intensidades de señales tratadas y sin tratar (PValLogRatio). Esta probabilidad puede utilizarse para clasificar mediante un umbral los resultados en genes modificados y sin modificar. En la base de datos, se usa un umbral de  $p \leq 0,001$  como punto de corte para el cambio significativo en la abundancia de ARNm entre la muestra tratada y sin tratar (Sig0,001). Este umbral reduce el número de falsos positivos esperados a un nivel razonable teniendo en cuenta las ~40.000 relaciones que se sondean en cada ensayo. Un campo que indica un cambio significativo y la dirección del cambio en relación con la muestra sin tratar reduce el resultado del ensayo a una categorización ternaria; 1, regulado positivamente en relación con la célula sin tratar, 0, sin cambios con respecto a la célula sin tratar y -1, regulado negativamente con respecto a la célula sin tratar (Tri). Usando esta representación, se construyen búsquedas fácilmente que identifican genes que han cambiado en cualquier conjunto simples o múltiple de experimentos.

55 El impacto de los genes sobre TREK1 y TREK2 solo se observa con 1 y no con B ni con I (véase la Tabla 2). Específicamente, la transcripción génica de TREK1 se regula positivamente de 2 a 50 veces en presencia de 1, mientras que la transcripción génica de TREK2 se regula positivamente de 8 a 50 veces en presencia de 1. TREK1 es importante para la definición de umbrales de temperatura e intervalos de temperatura en los que se produce la excitación del nociceptor y para determinar la intensidad de excitación cuando se produce. Noel, J. et al., *EMBO J.* 28, 1308-1318 (2008). Del mismo modo, TREK2 es importante en la percepción del dolor neuropático. Huang, D. et al., *Medical Hypothesis* 70, 618-624 (2007). Como se demuestra que 1 es un agonista específico del RE $\beta$  y ha tenido un impacto significativo sobre la transcripción de TREK1 y TREK2, se demuestra que los derivados de 13-desmetil estradiol 6-sustituidos de la invención son eficaces en el tratamiento del dolor.

## ES 2 605 960 T3

Tabla 1

Compuesto	RE $\alpha$ (CI <sub>50</sub> )	RE $\beta$ (CI <sub>50</sub> )
I	70	100
B	495	80
1	2250	21
E2	1,9	1,7

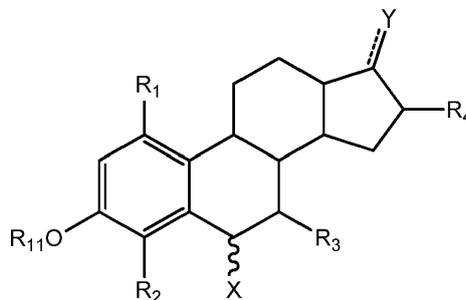
Tabla 2

Gen/Compuesto	Concentración	SKOV-3 (Log 2/valor de p)	A549 (Log 2/valor de p)	PANC1 (Log 2/valor de p)
TREK1/1	20 $\mu$ m	1,96/0,0000	4,03/0,0000	4,78/0,0000
TREK1/1	50 $\mu$ m	2,80/0,0000	4,07/0,0000	2,05/0,0000
TREK1/1	100 $\mu$ m	1,97/0,0000	3,53/0,0000	3,51/0,0000
TREK2/1	20 $\mu$ m	4,12/0,0000	3,79/0,0000	4,15/0,0000
TREK2/1	50 $\mu$ m	5,56/0,0000	5,37/0,0000	4,20/0,0000
TREK2/1	100 $\mu$ m	4,07/0,0000	3,00/0,0000	3,91/0,0000
TREK1/B y TREK2/B	20 $\mu$ m/50 $\mu$ m/100 $\mu$ m	Ningún cambio para ninguno de los dos en ninguna de las concentraciones.	Ningún cambio para ninguno de los dos en ninguna de las concentraciones.	Ningún cambio para ninguno de los dos en ninguna de las concentraciones.
TREK1/I y TREK2/I	20 $\mu$ m/50 $\mu$ m/100 $\mu$ m	Ningún cambio para ninguno de los dos en ninguna de las concentraciones.	Ningún cambio para ninguno de los dos en ninguna de las concentraciones.	Ningún cambio para ninguno de los dos en ninguna de las concentraciones.

## REIVINDICACIONES

1. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto para tratar el dolor en un huésped mamífero, en el que el compuesto es de fórmula:

5



en la que

10  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, halo, un sulfato de fórmula  $-OS(O)_2-OR'$  en la que  $R'$  es hidrógeno, un metal o alquilo  $C_1$ - $C_{20}$  opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, un glucurónido,  $-OH$ , arilo opcionalmente mono, di o trisustituido, cicloalquilo que contiene opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos, uno o más dobles enlaces, o mono, di o trisustituido, heteroarilo seleccionado de uno o múltiples sistemas anulares aromáticos condensados de 5, 6 o 7 miembros en el anillo que contiene al menos uno y hasta cuatro heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno o azufre, opcionalmente mono, di o trisustituido, heterocicloalquilo,  $-N(CH_2)_n$ , un grupo fosfato de fórmula  $-OP(O)(OR')_2$  en la que cada  $R'$  es independientemente hidrógeno, un metal o alquilo  $C_1$ - $C_{20}$  opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, y un grupo fosfinato de fórmula  $-OP(O)(R')_2$ , en la que cada  $R'$  es independientemente hidrógeno, un metal o alquilo  $C_1$ - $C_{20}$  opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes;

20  $R_{11}$  se selecciona entre H, alquilo  $C_1$ - $C_6$  opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, halógeno, un glucurónido,  $-SO_2NH_2$  y  $-NH_2$ ;

25 X se selecciona entre alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, alqueno  $C_2$ - $C_{12}$  opcionalmente mono, di o trisustituido y que tiene de uno a tres dobles enlaces, alquino  $C_2$ - $C_{12}$ , halógeno, un glucurónido,  $-NH_2$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-COOH$ ,  $-CN$ ,  $-CH_2CN$ ,  $-NHCN$ ,  $-CHO$ ,  $-COOsal$ ,  $-OSO_2alquilo$  en el que el alquilo es alquilo  $C_1$ - $C_{20}$ , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes,  $-SH$ ,  $-SCH_3$ ,  $-CH[(CH_2)_nCH_3]COOCH_3$ ,  $-(CH_2)_mCOOCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $(CH_2)_m-S-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_m-NH-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-alquenoil C_2-C_8-O-(CH_2)_nCH_3$  en el que el alquenoil está opcionalmente mono, di o trisustituido y tiene de uno a tres dobles enlaces,  $-alquenoil C_2-C_8-S-(CH_2)_nCH_3$ , en el que el alquenoil está opcionalmente mono, di o trisustituido y tiene de uno a tres dobles enlaces,  $-alquenoil C_2-C_8-N-(CH_2)_nCH_3$ , en el que el alquenoil está opcionalmente mono, di o trisustituido y tiene de uno a tres dobles enlaces,  $-alquinoil C_2-C_8-O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-alquinoil C_2-C_8-S-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-alquinoil C_2-C_8-N-(CH_2)_nCH_3$ ,  $-(CH_2)_mOH$ ,  $-(CH_2)_m-O-NH_2$ ,  $-(CH_2)_m-S-NH_2$ ,  $-NH(CH_2)_mCH_3$ ,  $-NH(CH_2)_mOCH_3$ ,  $-NH(CH_2)_mCHOH-COOH$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-(CH_2)_m(NH)CH_2OH$ ,  $-NHCOOH$ ,  $-(CH_2)_mNHCOOH$ ,  $-NO_2$ ,  $-SCN$ ,  $-SO_2alquilo$ , en el que el alquilo es alquilo  $C_1$ - $C_{20}$ , opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes,  $-B(OH)_2$ ,  $(CH_2)_mN(CH_3)-SO_2-NH_2$ ,  $-(CH_2)_m-NH-SO_2-NH_2$ ,  $-NHC(=S)CH_3$  y  $-NHNH_2$ ;

35 Y se selecciona entre hidrógeno,  $=O$  y  $-OH$ ;

m es un número entero entre 0-20;

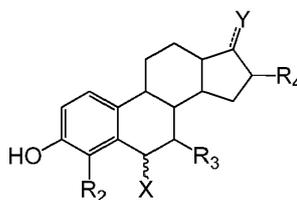
n es un número entero entre 0-8;

40 el símbolo  $\equiv$  representa un enlace sencillo o doble capaz de formar un grupo ceto en la posición 17; y

el símbolo  $\sim$  representa cualquier tipo de enlace independientemente de la estereoquímica;

y los respectivos enantiómeros, isómeros estereoquímicos, hidratos, solvatos, tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

45 2. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



en la que

50 Y se selecciona entre  $=O$  u  $-OH$ ;

R<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno, halo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes;  
 R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno, -OH y halo;  
 R<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, halo y -OH;

5 X se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente mono, di o trisustituido y que tiene de uno a tres dobles enlaces, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, en el que el alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente mono, di o trisustituido y tiene de uno a tres dobles enlaces, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, en el que el alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente mono, di o trisustituido y tiene de uno a tres dobles enlaces, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, en el que el alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente mono, di o trisustituido y tiene de uno a tres dobles enlaces, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHOH-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(NH)CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCOOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>;

10 m es un número entero de 1-20; y  
 15 el símbolo ---- representa un enlace sencillo o doble.

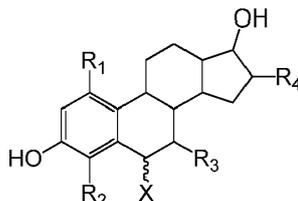
3. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que Y es -OH con configuración (S);

20 R<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>, opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes; R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno;

X se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente mono, di o trisustituido y que tiene de uno a tres dobles enlaces, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub> y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>;

25 m es un número entero de 1-6;  
 n es un número entero de 0-3; y  
 el grupo metilo C-13 está con configuración (S).

4. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



30 en la que:

35 R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, -OH y halo;  
 R<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno, halo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes;

R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno y halo;  
 R<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, halo y -OH;

40 X se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente mono, di o trisustituido y que tiene de uno a tres dobles enlaces, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub> en el que el -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente mono, di o trisustituido y tiene de uno a tres dobles enlaces, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub> en el que el -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente mono, di o trisustituido y tiene de uno a tres dobles enlaces, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub> en el que el -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente mono, di o trisustituido y tiene de uno a tres dobles enlaces, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>, NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHOH-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(NH)CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCOOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; y

45 m es un número entero de 1-20.

50 5. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que:

R<sub>1</sub> es hidrógeno;  
 55 R<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes;

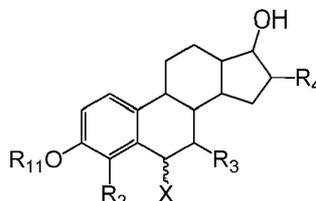
R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno;  
 X se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente mono, di o trisustituido y que tiene de uno a tres dobles enlaces, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>;

m es un número entero de 1-12; y

n es un número entero de 0-4,

en el que tanto metilo C-13 como hidroxilo C-17 están con configuración (S).

5 6. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



en la que:

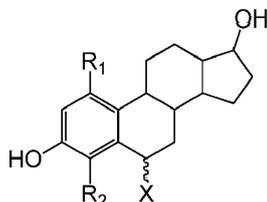
10 R<sub>11</sub> se selecciona entre hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes;  
 R<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno, halo y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes;  
 R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno y halo;  
 R<sub>3</sub> se selecciona entre hidrógeno, halo y -OH;  
 X se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>  
 15 opcionalmente mono, di o trisustituido y que tiene de uno a tres dobles enlaces, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-  
 CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub> en el que el -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente mono, di o trisustituido y tiene de uno a tres dobles  
 20 enlaces, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub> en el que el -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente mono, di o trisustituido y  
 tiene de uno a tres dobles enlaces, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub> en el que el -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente  
 mono, di o trisustituido y tiene de uno a tres dobles enlaces, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>,  
 NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>OCH<sub>3</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CHOH-COOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>(NH)CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NHCOOH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>N(CH<sub>3</sub>)-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, y -  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-NH-SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>; y  
 m es un número entero de 1-20.

25 7. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que:

R<sub>11</sub> es hidrógeno;  
 R<sub>4</sub> se selecciona entre hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes;  
 30 R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son hidrógeno;  
 X se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>  
 opcionalmente mono, di o trisustituido y que tiene de uno a tres dobles enlaces, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub>, y -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>;  
 m es un número entero de 1-12; y  
 35 n es un número entero de 0-4,

en el que tanto el metilo C-13 como el hidroxilo C-17 están con configuración (S).

40 8. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



en la que:

45 R<sub>1</sub> se selecciona entre hidrógeno, -OH y halo;  
 R<sub>2</sub> se selecciona entre hidrógeno y halo;  
 X se selecciona entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>  
 opcionalmente mono, di o trisustituido y que tiene de uno a tres dobles enlaces, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>COOCH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-  
 CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub> en el que el -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente mono, di o trisustituido y tiene de uno a tres dobles  
 50 enlaces, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub> en el que el -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente mono, di o trisustituido y  
 tiene de uno a tres dobles enlaces, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub> en el que el -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> está opcionalmente  
 mono, di o trisustituido y tiene de uno a tres dobles enlaces, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-S-  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-N-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CH<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-O-NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-S-NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>CH<sub>3</sub>,

$\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{CHOH-COOH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m(\text{NH})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_n\text{NHCOOH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{CH}_3)\text{-SO}_2\text{-NH}_2$  y  $-(\text{CH}_2)_m\text{-NH-SO}_2\text{-NH}_2$ ; y m es un número entero de 1-20.

9. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8, en el que

5  $R_1$  y  $R_2$  son hidrógeno;

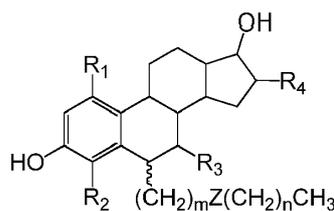
X se selecciona entre alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, alquenilo  $\text{C}_2\text{-C}_{12}$  opcionalmente mono, di o trisustituido y que tiene de uno a tres dobles enlaces,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_m\text{-S-CH}_3$  y  $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ;

m es un número entero de 1-12; y

10 n es un número entero de 0-4,

en el que tanto el metilo C-13 como el hidroxilo C-17 están con configuración (S).

10. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



15

en la que Z se selecciona entre -O- y -S-;

m es 1-12;

n es 0-4;

20  $R_1$  se selecciona entre hidrógeno, -OH y halo;

$R_4$  se selecciona entre hidrógeno, halo y alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes;

$R_2$  se selecciona entre hidrógeno y halo; y

$R_3$  se selecciona entre hidrógeno, halo y -OH.

25 11. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 10, en el que

m es 2-8;

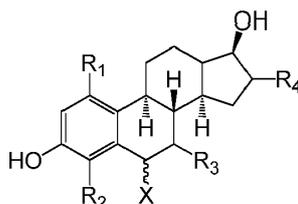
n es 0-3;

$R_1\text{-R}_4$  son hidrógeno; y

Z es -O-;

30 en el que tanto el metilo C-13 como el hidroxilo C-17 están con configuración (S).

12. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



35 en la que:

$R_1$  se selecciona entre hidrógeno, -OH y halo;

$R_4$  se selecciona entre hidrógeno, halo y alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes;

$R_2$  se selecciona entre hidrógeno y halo;

40  $R_3$  se selecciona entre hidrógeno, halo y -OH;

X se selecciona entre alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_{12}$  opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, alquenilo  $\text{C}_2\text{-C}_{12}$  opcionalmente mono, di o trisustituido y que tiene de uno a tres dobles enlaces,  $-(\text{CH}_2)_m\text{COOCH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ,  $(\text{CH}_2)_m\text{-S-CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-N-}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ , -alquenil  $\text{C}_2\text{-C}_8\text{-O-}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$  en el que el -alquenilo  $\text{C}_2\text{-C}_8$  está opcionalmente mono, di o trisustituido y tiene de uno a tres dobles enlaces, -alquenil  $\text{C}_2\text{-C}_8\text{-S-}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$  en el que el -alquenilo  $\text{C}_2\text{-C}_8$  está opcionalmente mono, di o trisustituido y tiene de uno a tres dobles enlaces, -alquenil  $\text{C}_2\text{-C}_8\text{-N-}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$  en el que el -alquenilo  $\text{C}_2\text{-C}_8$  está opcionalmente mono, di o trisustituido y tiene de uno a tres dobles enlaces, -alquiniil  $\text{C}_2\text{-C}_8\text{-O-}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ , -alquiniil  $\text{C}_2\text{-C}_8\text{-S-}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ , -alquiniil  $\text{C}_2\text{-C}_8\text{-N-}(\text{CH}_2)_n\text{CH}_3$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-NH}_2$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{-S-NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$ ,  $\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NH}(\text{CH}_2)_m\text{CHOH-COOH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m(\text{NH})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{NHCOOH}$ ,  $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{CH}_3)\text{-SO}_2\text{-NH}_2$  y  $-(\text{CH}_2)_m\text{-NH-SO}_2\text{-NH}_2$ ; y

45 m es un número entero de 1-20.

50

m es un número entero de 1-20.

13. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 en el que  
 $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  son hidrógeno;  
X se selecciona entre alquilo  $C_1$ - $C_{12}$  opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes, alqueniilo  $C_2$ - $C_{12}$  opcionalmente mono, di o trisustituido y tiene de uno a tres dobles enlaces,  $-(CH_2)_m-O-CH_3$ ,  $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_nCH_3$ ,  $(CH_2)_m-S-CH_3$  y  $-(CH_2)_m-S-(CH_2)_nCH_3$ ;  
m es un número entero de 1-12; y  
n es un número entero de 0-4.
14. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto se une selectivamente al receptor ER- $\beta$ .
15. Un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en:  
(8S,9S,14S,17S)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol;  
(6R,8S,9S,14S,17S)-6-(metoximetil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol;  
(6R,8S,9S,14S,17S)-6-(6-metoxihexil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol;  
(6R,8S,9S,14S,17S)-6-(hidroximetil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol;  
(6R,8S,9S,14S,17S)-6-((aminooxi)metil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol;  
(6R,8S,9S,14S,17S)-6-(((metoximetil)amino)metil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol;  
(((6R,8S,9S,14S,17S)-3,17-dihidroxi-13-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-6-il)metil)carbamato de metilo;  
(6R,8S,9S,14S,17S)-6-metoxi-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol;  
(6R,8S,9S,14S,17S)-6-(2-metoxietil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol;  
(6R,8S,9S,14S,17S)-6-(4-metoxibutil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol;  
(6R,8S,9S,14S,17S)-6-(8-metoxioctil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol;  
estearato de (6R,8S,9S,14S,17S)-3-hidroxi-6-(metoximetil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo;  
(6R,8S,9S,14S,17S)-6-(4-propoxibutil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol; y  
(6R,8S,9S,14S,17S)-6-(5-etoxipentil)-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3,17-diol.

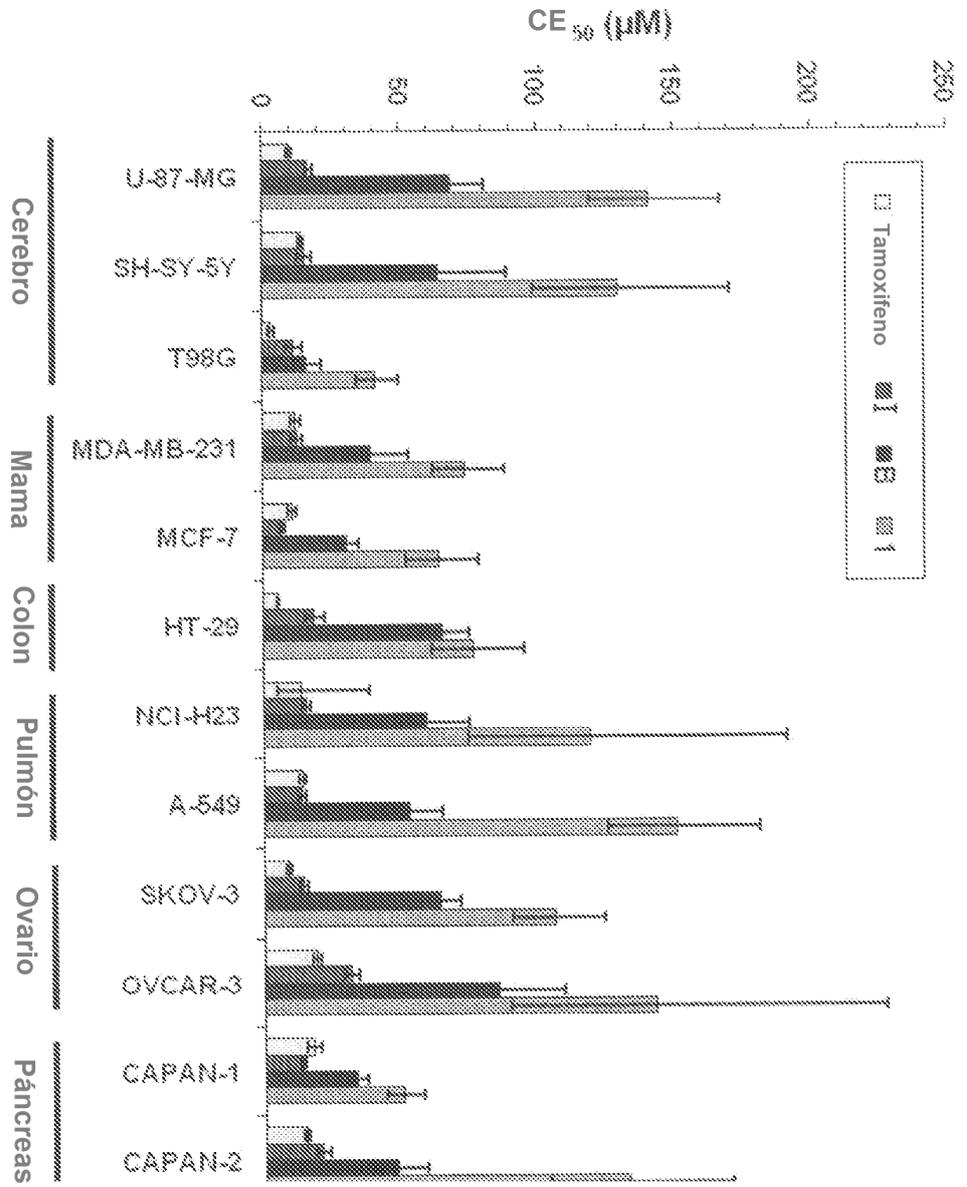


Figura 1

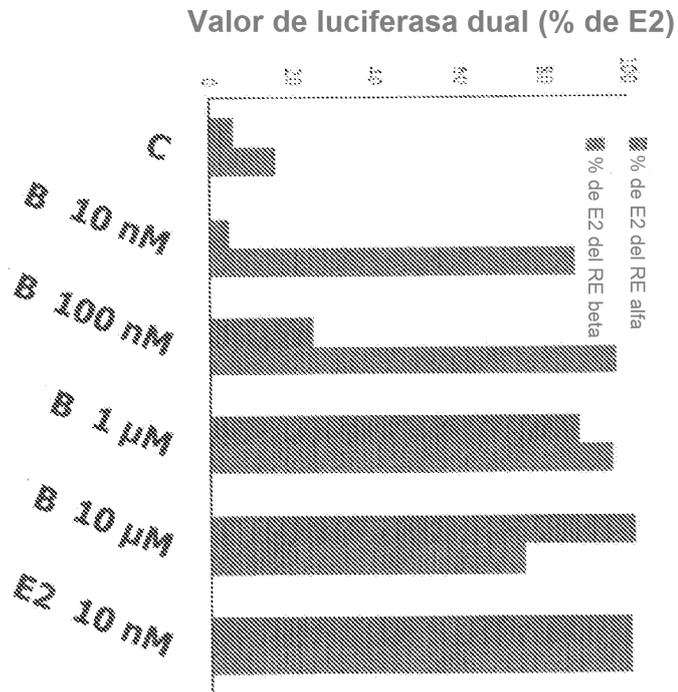
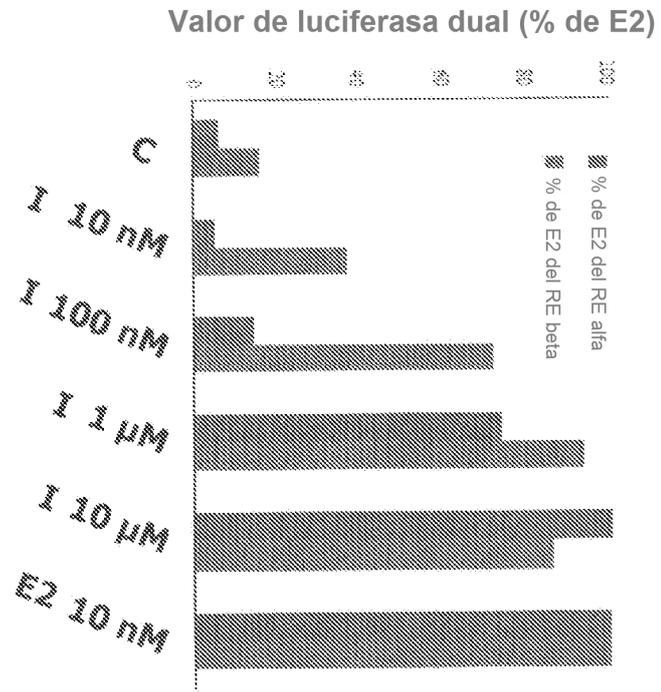


Figura 2

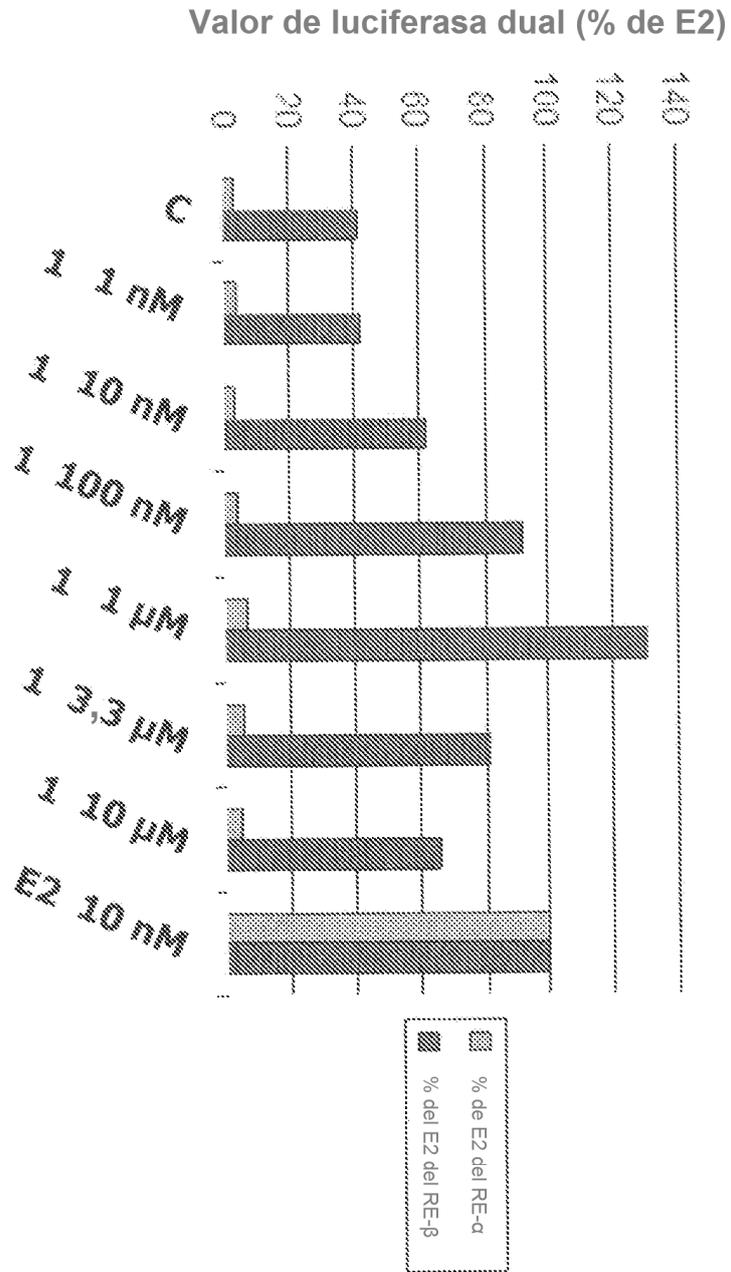


Figura 3