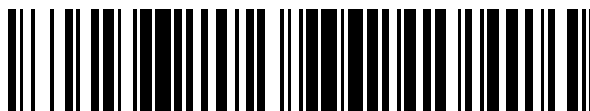


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 678 993**

51 Int. Cl.:

C07J 43/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 5/24 (2006.01)

A61P 5/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.02.2014** **PCT/EP2014/053094**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.08.2014** **WO14128108**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2014** **E 14704817 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.03.2018** **EP 2958928**

54 Título: **Estra-1,3,5(10),16-tetraeno-3-carboxamidas para la inhibición de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenada (AKR1C3)**

30 Prioridad:

21.02.2013 EP 13156125

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

21.08.2018

73 Titular/es:

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)

Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 678 993 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

Estra-1,3,5(10),16-tetraeno-3-carboxamidas para la inhibición de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenada (AKR1C3)

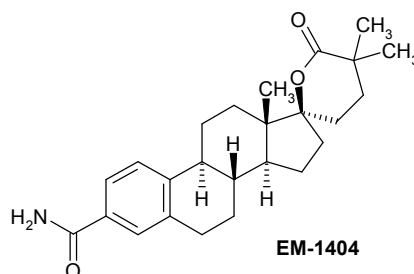
La invención se relaciona con inhibidores de AKR1C3 y con procedimientos para su preparación, para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y para su uso en la producción de medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades, especialmente de trastornos de sangrado y endometriosis.

La aldo-ceto reductasa 1C3 (AKR1C3; sinónimos: 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 5 o prostaglandina F sintasa) es una enzima multifuncional y cataliza, entre otros procedimientos, la reducción de 4-androstene-3,17-diona (un andrógeno débil) a testosterona (un andrógeno potente) y de oestrone (un oestrógeno débil) a 17 β -oestradiol (un oestrógeno potente). Adicionalmente, la reducción de prostaglandina (PG) H₂ a PGF₂ α y PGD₂ a 9 α ,11 β -PGF₂ es inhibida (T. M. Penning et al., 2006, 'Aldo-keto reductase (AKR) 1C3: Role in prostate disease and the development of specific inhibitors', *Molecular and Cellular Endocrinology* 248(1-2), 182-191).

La formación local de oestradiol (E2) cumple un papel central en la iniciación y la progresión de cánceres de mama y endometriosis. La reducción en los niveles tisulares de oestrógenos y especialmente de oestradiol se logra por la administración terapéutica de inhibidores de aromatasa (con el objetivo de inhibir la formación de oestrógenos a partir de andrógenos) y de inhibidores de sulfatasa (con el objetivo de bloquear la formación de oestrone a partir de oestrone sulfato). Sin embargo, ambas estrategias terapéuticas tienen la desventaja que los niveles sistémicos de oestrógeno son reducidos radicalmente (A. Oster et al., *J. Med. Chem.* 2010, 53, 8176-8186). Recientemente, se ha demostrado experimentalmente que las lesiones endometrióticas tienen la capacidad de síntesis local de oestradiol (B. Delvoux et al., *J Clin Endocrinol Metab.* 2009, 94, 876-883). Para el subtipo de endometriosis ovárica, se ha descrito la sobreexpresión de ARNm de AKR1C3 (T. Smuc et al., *Mol Cell Endocrinol.* 2009 Mar 25;301(1-2): 59-64).

Hay una gran necesidad por la identificación de inhibidores novedosos de la enzima AKR1C3, ya que los inhibidores tienen potencial para el tratamiento de trastornos dependiente de hormona, por ejemplo endometriosis, pero también para el tratamiento de trastornos independientes de hormona (M.C. Byrns, Y. Jin, T.M. Penning, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* (2010); A. L. Lovering et al., *Cancer Res* 64(5), 1802-1810). Así como la endometriosis, estos también incluyen cáncer de próstata (K. M. Fung et al., *Endocr Relat Cancer* 13(1), 169-180), hiperplasia de próstata (R. O. Roberts et al., *Prostate* 66(4), 392-404), carcinoma de endometrio (T. L. Rizner et al., *Mol Cell Endocrinol* 2006 248(1-2), 126-135), síndrome de ovario poliquístico (K. Qin et al., *J Endocrinol Metab* 2006, 91(1), 270-276), carcinoma pulmonar (Q. Lan et al., *Carcinogenesis* 2004, 25(11), 2177-2181), linfoma de no Hodgkin (Q. Lan et al., *Hum Genet* 2007, 121(2), 161-168), pérdida de cabello (L. Colombe et al., *Exp Dermatol* 2007, 16(9), 762-769), obesidad (P. A. Svensson et al., *Cell Mol Biol Lett* 2008, 13(4), 599-613), carcinoma de vejiga (J. D. Figueroa, *Carcinogenesis* 2008, 29(10), 1955-1962), leucemia mieloide crónica (J. Birtwistle, *Mutat Res* 2009, 662(1-2), 67-74), carcinoma de células renales (J. T. Azzarello, *Int J Clin Exp Pathol* 2009, 3(2), 147-155), cáncer de mama (M. C. Byrns, *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010, 118(3), 177-187), madurez sexual prematura (C. He, *Hum Genet* 2010, 128(5), 515-527) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (S. Pierrou, *Am J Respir Crit Care* 2007, 175(6), 577-586).

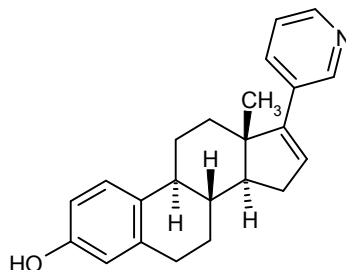
Algunos inhibidores de AKR1C3 son conocidos (artículo de revisión: Joanna M. Day, Helena J. Tutill, Atul Purohit y Michael J. Reed, *Endocrine-Related Cancer* (2008) 15, 665-692; también véase las solicitudes de patente US20100190826, WO2007/100066 y P. Brožič et al., *J. Med. Chem.* 2012, 55, 7417-7424, A. O. Adeniji et al., *J. Med. Chem.* 2012, 55, 2311-2323 y S. M. F. Jamieson et al., *J. Med. Chem.* 2012, 55, 7746-7758). Un ejemplo de una sustancia esteroide que ha sido descrita es EM-1404, en base al esqueleto de oestratrieno con una unidad de espirolactona en la posición 17 (F. Labrie et al. Patente de los EE.UU. 6.541.463; 2003).



En P. Bydal, Van Luu-The, F. Labrie, D. Poirier, *European Journal of Medicinal Chemistry* 2009, 44, 632-644 se describieron inhibidores esteroides adicionales de AKR1C3 con una unidad lactona. Los derivados fluorinados de oestratrieno se describieron en D. Deluca, G. Moller, A. Rosinus, W. Elger, A. Hillisch, J. Adamski, *Mol. Cell. Endocrinol.* 2006, 248, 218-224.

La Patente de los EE. UU. US 5.604.213 (S. E. Barrie et al.) describió 17-(3-piridil)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol, una estructura sustituida en el átomo de carbono 3 por un grupo hidroxilo libre, como un inhibidor de 17 α -

hidroxilasa/C17-20 liasa (Cyp17A1), pero no como un inhibidor de AKR1C3.



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

5 Los derivados de 17-(3-piridil)estra-1,3,5(10),16-tetraeno sustituidos en la posición 3 por un grupo carboxamida no están descritos en la Patente de los EE.UU. US 5.604.213.

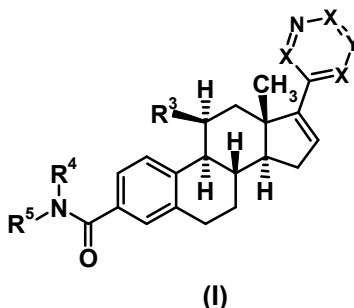
La solicitud US2005/0203075 describe derivados de oestra-1,3,5(10),16-tetraeno sustituidos con un grupo $-CONH_2$ en la posición 3 como que tienen acción antiproliferativa y antiangiogénica, sin referencia a un blanco molecular específico. Sin embargo, estos derivados no están sustituidos por un heterociclo en la posición 17 del esqueleto de oestra-1,3,5(10),16-tetraeno.

10 Una revisión de derivados 17-piridil- y 17-pirimidinilandrostando que se describen como inhibidores de Cyp17A1 se puede encontrar en V. M. Moreira et al. *Current Medicinal Chemistry*, 2008 Vol. 15, No. 9.

Aunque se han descrito numerosos inhibidores de AKR1C3, aún hay una necesidad por sustancias que tengan propiedades mejoradas, por ejemplo solubilidad mejorada.

15 Es un objetivo de la presente invención proveer sustancias activas como inhibidores de AKR1C3 y que tengan propiedades mejoradas, por ejemplo que tengan solubilidad mejorada.

La presente invención provee compuestos de fórmula (I)



donde

X es en forma independiente carbono o nitrógeno, donde el carbono puede estar sustituido con R^1 ,

20 Y es carbono o nitrógeno, donde el carbono puede estar sustituido con R^2 ,

R^1 y R^2 es cada uno en forma independiente hidrógeno, halógeno, C_1 - C_6 -alquilo, C_2 - C_6 -alqueno, C_2 - C_4 -alquino, C_3 - C_6 -cicloalquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -haloalquilo, C_1 - C_6 -haloalcoxi, nitrilo, nitro, $-SO_2CH_3$, $-SO_2CH_2CH_3$, $-(C=O)CH_3$, carboxilo, hidroxilo, $-NH_2$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-C(CH_3)_2OH$, $-(C=O)NH_2$, $-(C=O)NHCH_3$, $-(C=O)NHCH_2CH_3$, $-(C=O)N(CH_3)_2$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$ o $-SO_2N(CH_3)_2$,

25 R^3 es hidrógeno o halógeno,

R^4 es hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo, C_3 - C_6 -cicloalquilo o C_3 - C_6 -cicloalquil- C_1 - C_6 -alquilo, que están opcionalmente sustituidos con hasta 6 átomos de halógeno y están opcionalmente monosustituidos o disustituidos con hidroxilo, C_1 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -haloalcoxi,

30 R^5 es hidrógeno, C_1 - C_6 -alquilo o C_3 - C_6 -cicloalquilo, donde C_1 - C_6 -alquilo y C_3 - C_6 -cicloalquilo están opcionalmente sustituidos con hasta 6 átomos de halógeno y están opcionalmente monosustituidos o disustituidos con hidroxilo, hidroxil- C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alquilo, C_1 - C_6 -alcoxi, hidroxil- C_2 - C_6 -alcoxi, C_1 - C_6 -haloalcoxi, C_3 - C_6 -cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, aril- C_1 - C_6 -alquilo, heteroaril- C_1 - C_6 -alquilo, $-C(=O)R'$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)O'$, $-N(R')C(=O)O'$, $-NO_2$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-$

$N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$, $-S(=O)(=NR')R''$, donde arilo, heteroarilo, aril-C₁-C₆-alquilo y heteroaril-C₁-C₆-alquilo están opcionalmente monosustituidos o polisustituidos en forma independiente entre sí con R⁶, y el heterocicloalquilo de 3-10 miembros está opcionalmente monosustituido o polisustituido en forma

independiente con R',
o
R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno unido directamente forman un anillo de 4-7 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes del grupo que consiste en:
halógeno, nitrilo, hidroxilo, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₂-C₆-alqueno, C₂-C₄-alquino, C₃-C₁₀-cicloalquilo, arilo, heteroarilo, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, C₁-C₆-alquil-S-, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$, donde arilo y heteroarilo están opcionalmente monosustituidos o polisustituidos en forma independiente entre sí con R⁶,
donde en dicho anillo de 5, 6 o 7 miembros uno o más grupos metileno se reemplazan opcionalmente por NH, NR', O S,

R⁶ es halógeno, nitrilo, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₂-C₆-alqueno, C₂-C₄-alquino, C₃-C₁₀-cicloalquilo, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, arilo, heteroarilo, $-C(=O)R'$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(H)R'$, $-C(=O)N(R')R''$, $-C(=O)O'$, $-NH_2$, $-NHR'$, $-N(R')R''$, $-N(H)C(=O)R'$, $-N(R')C(=O)R'$, $-N(H)C(=O)NH_2$, $-N(H)C(=O)NHR'$, $-N(H)C(=O)N(R')R''$, $-N(R')C(=O)NH_2$, $-N(R')C(=O)NHR'$, $-N(R')C(=O)N(R')R''$, $-N(H)C(=O)O'$, $-N(R')C(=O)O'$, $-NO_2$, $-N(H)S(=O)R'$, $-N(R')S(=O)R'$, $-N(H)S(=O)_2R'$, $-N(R')S(=O)_2R'$, $-N=S(=O)(R')R''$, $-OH$, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, $-OC(=O)R'$, $-OC(=O)NH_2$, $-OC(=O)NHR'$, $-OC(=O)N(R')R''$, $-SH$, C₁-C₆-alquil-S-, $-S(=O)R'$, $-S(=O)_2R'$, $-S(=O)_2NH_2$, $-S(=O)_2NHR'$, $-S(=O)_2N(R')R''$, $-S(=O)(=NR')R''$

R' y R'' son en forma independiente entre sí C₁-C₆-alquilo, C₃-C₁₀-cicloalquilo o C₁-C₆-haloalquilo, o sus tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos o sales de los mismos, o una mezcla que consiste en los mismos.

Los compuestos de la invención son los compuestos de la fórmula (I) y sus tautómeros, N-óxidos, hidratos, sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos, y también los compuestos abarcados por la fórmula (I) que se especifican más adelante en la presente como ejemplos de trabajo, y sus tautómeros, N-óxidos, hidratos, sales, solvatos y solvatos de las sales de los mismos.

Las sales preferidas en el contexto de la presente invención son sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención. También están abarcadas las sales que no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas pero pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de los compuestos de la invención.

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

Las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la invención también incluyen sales de bases convencionales, a modo de ejemplo y con preferencia sales de metales alcalinos (por ejemplo sales de sodio y potasio), sales de metales alcalinos térreos (por ejemplo sales calcio y magnesio) y sales de amonio derivados de amoniaco o aminas orgánicas que tienen entre 1 y 16 átomos de carbono, a modo de ejemplo y con preferencia etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitlohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metil morfolino, arginina, lisina, etilendiamina y N-metilpiperidina.

En el contexto de la invención, los solvatos refieren a aquellas formas de los compuestos de la invención que, en el estado sólido o líquido, forman un complejo por coordinación con las moléculas del solvente. Los hidratos son una forma específica de los solvatos en los cuales la coordinación es con agua. Los solvatos preferidos en el contexto de la presente invención son hidratos.

Cuando los compuestos de la invención pueden existir en formas tautoméricas, la presente invención abarca todas las formas tautoméricas.

La presente invención también abarca todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos de la invención. Una variante isotópica de un compuesto de la invención se entiende en la presente que se refiere a un compuesto en el cual al menos un átomo en el compuesto de la invención ha sido intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica diferente de la masa atómica que usualmente o predominantemente existe en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse a un compuesto de la invención son aquellos entre hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo e iodo, tal como ²H

(deuterio), ^3H (tritio), ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{129}I e ^{131}I . Las variantes isotópicas particulares de un compuesto de la invención, especialmente aquellos en los cuales se ha incorporado uno o más isótopos radiactivos, pueden ser beneficiosas, por ejemplo, para el estudio del mecanismo de acción o la distribución del ingrediente activo en el cuerpo; debido a la preparabilidad y detectabilidad comparativamente fácil, especialmente los compuestos marcados con los isótopos ^3H o ^{14}C son adecuados para este propósito. Adicionalmente, la incorporación de isótopos, por ejemplo de deuterio, puede llevar a beneficios terapéuticos particulares como consecuencia de la mayor estabilidad metabólica del compuesto, por ejemplo una extensión de la vida media en el cuerpo o una reducción en la dosis activa requerida; dichas modificaciones de los compuestos de la invención pueden por lo tanto en algunos casos constituir una forma de realización preferida de la presente invención. Las variantes isotópicas de los compuestos de la invención pueden prepararse por medio de los procedimientos conocidos por aquellos con experiencia en el arte, por ejemplo por los métodos descritos más adelante y las instrucciones reproducidas en los ejemplos de trabajo, usando modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida particulares usados.

En el contexto de la presente invención, a menos que se especifique de otra manera, los sustituyentes son cada uno como se definen a continuación:

Alquilo en el contexto de la invención es un radical alquilo lineal o ramificado que tiene el número de átomos de carbono especificado en cada caso. Los ejemplos incluyen: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, 1-metilpropilo, tert-butilo, n-pentilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, n-hexilo, 1-metilpentilo, 2-metilpentilo, 3-metilpentilo, 4-metilpentilo, 1-etilbutilo y 2-etilbutilo. Se prefiere: metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-metilbutilo y neopentilo.

Alquenilo en el contexto de la invención es un radical alquenilo lineal o ramificado que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono y uno o dos enlaces dobles. Se prefiere un radical alquenilo de cadena lineal o ramificada que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono y un enlace doble. Los ejemplos incluyen: vinilo, alilo, isopropenilo y n-but-2-en-1-ilo.

Alquinilo en el contexto de la invención es un radical alquinilo lineal o ramificado que tiene entre 2 y 4 átomos de carbono y un enlace triple. Los ejemplos incluyen: etinilo, n-prop-1-in-1-ilo, n-prop-2-in-1-ilo, n-but-2-in-1-ilo y n-but-3-in-1-ilo.

Cicloalquilo en el contexto de la invención es un radical alquilo monocíclico saturado que tiene el número de átomos de carbono especificado en cada caso. Los ejemplos incluyen: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Se prefiere ciclopentilo.

Hidroxi-C₁-C₆-alquilo en el contexto de la invención es un radical alquilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono que portan un grupo hidroxilo como un sustituyente en la cadena o en una posición terminal. Los ejemplos incluyen: hidroximetilo, 1-hidroxietilo, 2-hidroxietilo, 1-hidroxi-1-metiletilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 1-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 1-hidroxi-2-metilpropilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-hidroxi-2-metilpropilo, 1-hidroxibutilo, 2-hidroxibutilo, 3-hidroxibutilo y 4-hidroxibutilo. Se prefiere: hidroximetilo, 2-hidroxietilo y 3-hidroxipropilo.

Alcoxilo en el contexto de la invención es un radical alcoxilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, 1-metilpropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, tert-butoxilo, n-pentoxilo, isopentoxilo, 1-etilpropoxilo, 1-metilbutoxilo, 2-metilbutoxilo, 3-metilbutoxi y n-hexoxilo. Se prefiere un radical alcoxilo lineal o ramificado que tiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, 1-metilpropoxilo, n-butoxi e isobutoxilo. Se prefiere metoxilo.

Hidroxi-C₂-C₆-alcoxilo en el contexto de la invención es un radical alcoxilo lineal o ramificado que tiene entre 2 y 6 átomos de carbono que portan un grupo hidroxilo como un sustituyente en la cadena o en una posición terminal. Los ejemplos incluyen: 2-hidroxietoxilo y 2-hidroxipropoxilo. Se prefiere 2-hidroxietoxilo.

Cicloalcoxilo en el contexto de la invención es un carbociclo monocíclico saturado que tiene entre 3 y 7 átomos de carbono y está unido por medio de un átomo de oxígeno. Los ejemplos incluyen: ciclopropiloxilo, ciclobutiloxilo, ciclopentiloxilo, ciclohexiloxilo y cicloheptiloxilo.

Heterocicloalquilo, heterociclilo o heterociclo en el contexto de la invención es un heterociclo saturado que tiene un total de entre 3 y 10 átomos de anillo y contiene uno o dos heteroátomos de anillo del grupo que consiste en N, O, S, SO y/o SO₂. Los ejemplos incluyen: azetidino, oxetano, pirrolidino, pirazolidino, tetrahidrofuranilo, piperidino, piperazino, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino, dioxidotiomorfolino, dihidroindolilo y dihidroisindolilo. Se prefiere: azetidino, oxetano, pirrolidino, piperidino, piperazino y morfolino.

Arilo en el contexto de la invención es un radical carbocíclico mono a tricíclico aromático que tiene generalmente entre 6 y 14 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen: fenilo, naftilo y fenantrenilo. Se prefiere fenilo.

Heteroarilo en el contexto de la invención es un heterociclo monocíclico aromático (heteroaromático) que tiene un total de 5 o 6 átomos de anillo, que contiene hasta cuatro heteroátomos de anillo idénticos o diferentes del grupo

de N, O y/o S y está unido por medio de un átomo de carbono del anillo u opcionalmente por medio de un átomo de nitrógeno del anillo. Los ejemplos incluyen: furilo, pirrolilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, oxatiadiazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo y triazinilo. Se prefiere: pirazolilo, 1H-tetrazol-5-ilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo y pirimidinilo.

El heterociclo aromático monocíclico mencionado anteriormente está sustituido opcionalmente con un hidroxilo o -SH, en donde heteroarilo representa todas las posibles formas tautoméricas. Los ejemplos incluyen: 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-tiadiazol-3-ilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-3-ilo, 5-tioxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-ilo, 2-óxido-3H-1,2,3,5-oxatiadiazol-4-ilo, 3-oxo-2,3-dihidro-1,2,4-oxadiazol-5-ilo.

Aril-C₁-C₆-alquilo en el contexto de la invención es un radical carbocíclico mono a tricíclico aromático que tiene generalmente entre 6 y 14 átomos de carbono que está unido por medio de un radical alquilo lineal o ramificado que tiene el número de átomos de carbono especificado en cada caso.

Heteroaril-C₁-C₆-alquilo en el contexto de la invención es un heterociclo monocíclico aromático (heteroaromático) que tiene un total de 5 o 6 átomos de anillo que contiene hasta tres heteroátomos idénticos o diferentes del grupo de N, O y/o S y está unido por medio de un átomo de carbono del anillo o, si está presente, por medio de un átomo de nitrógeno y el cual está unido por medio de un radical alquilo lineal o ramificado que tiene el número de átomos de carbono especificado en cada caso.

C₃-C₆-Cicloalquil-C₁-C₆-alquilo en el contexto de la invención es un radical alquilo monocíclico saturado que tiene el número de átomos de carbono especificado en cada caso, que está unido por medio de un radical alquilo lineal o ramificado que tiene el número de átomos de carbono especificado en cada caso.

Halógeno en el contexto de la invención es flúor, cloro, bromo e iodo. Se prefiere flúor y cloro.

Hidroxilo en el contexto de la invención es un grupo hidroxilo.

Cuando los radicales en los compuestos de la invención están sustituidos, los radicales pueden estar mono o polisustituidos, a menos que se especifique de otra manera. En el contexto de la presente invención, todos los radicales que aparecen más de una vez se definen independientemente uno del otro. Se prefiere la sustitución con uno, dos o tres sustituyentes idénticos o diferentes.

En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" incluye inhibición, retraso, control, alivio, atenuación, restricción, reducción, supresión, repulsión o curación de una enfermedad, una condición, un trastorno, una lesión o un problema de salud, o el desarrollo, el curso o la progresión de dichos estados y/o los síntomas de dichos estados. El término "terapia" se entiende en la presente como sinónimo del término "tratamiento".

Los términos "prevención", "profilaxis" o "preclusión" se usan como sinónimos en el contexto de la presente invención y se refieren a la evasión o reducción del riesgo de contraer, experimentar, padecer o tener una enfermedad, una condición, un trastorno, una lesión o un problema de salud, o un desarrollo o avance de dichos estados y/o los síntomas de dichos estados.

El tratamiento o prevención de una enfermedad, una condición, un trastorno, una lesión o un problema de salud puede ser parcial o completo.

La invención de la misma manera provee compuestos de la fórmula (I) donde

X es carbono sustituido con hidrógeno,

Y es carbono o nitrógeno, donde el carbono puede estar sustituido con R²,

R² es hidrógeno, flúor, cloro, nitrilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metilo, etilo, trifluorometilo, -(C=O)CH₃,

R³ es hidrógeno o flúor,

R⁴ es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, ciclopropilo o 2,2,2-trifluoroetilo,

R⁵ es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-fluoroetilo, 2-sulfamoiletilo, 3-sulfamoilpropilo, (1S,2R)-2-hidroxibutano-2-ilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, (1S,2S)-2-hidroxibutano-2-ilo, (3R)-4-hidroxi-3-metilbutilo, 1-(hidroximetil)ciclopentilo, (2S)-1-hidroxibutano-2-ilo, (2R)-1-hidroxi-3-metilbutano-2-ilo, 3-hidroxibutano-2-ilo, 2-hidroxietilo, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo, 2-(1H-tetrazol-5-il)etilo, 1H-tetrazol-5-ilmetilo, 2-(metilsulfamoil)etilo, 3-amino-3-oxopropilo, 3-(metilamino)-3-oxopropilo, 2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo, (2S)-2,3-dihidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, (2R)-2,3-dihidroxipropilo, (2R)-2,3-dihidroxipropilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(metilsulfonil)etilo, 3-(metilsulfonil)propilo, 2-(metilsulfonil)etilo, 3-(metilsulfonil)propilo, 2-(S-metilsulfonimidol)etilo, (2R)-2-hidroxipropilo, (2S)-1-hidroxipropilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-(isopropilsulfonil)etilo, (3-metiloetan-3-il)metilo, (2S)-2-

hidroxipropilo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo,
o

- 5 R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno unido directamente son piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, N-metilpiperazinilo, 1-oxidotiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 4-hidroxipiperidinilo, 4-(trifluorometil)piperidin-4-ilo, (3*R*)-3-hidroxipiperidinilo, (2*S*)-2-(1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidinilo, N-metil-L-prolinamidilo y L-prolinamidilo,

o sus tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos o sales de los mismos, o una mezcla que consiste en los mismos.

La invención también provee compuestos de la fórmula (I)
donde

- 10 X es carbono sustituido con hidrógeno,
Y es carbono o nitrógeno, donde el carbono puede estar sustituido con R^2 ,
 R^2 es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, nitrilo, metoxi, trifluorometilo,
 R^3 es hidrógeno o flúor,
 R^4 es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, propilo o ciclopropilo,
15 R^5 es hidrógeno, metilo, etilo, 2-sulfamoiletilo, 3-sulfamoilpropilo, (1*S*,2*R*)-2-hidroxiciclopentilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, (1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclopentilo, (3*R*)-4-hidroxi-3-metilbutilo, 1-(hidroximetil)ciclopentilo, (2*S*)-1-hidroxibutan-2-ilo, (2*R*)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilo, 3-hidroxibutan-2-ilo, 2-hidroxietilo, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo, 2-(1*H*-tetrazol-5-il)etilo, 1*H*-tetrazol-5-ilmetilo, 2-(metilsulfamoil)etilo, 3-amino-3-oxopropilo, 3-(metilamino)-3-oxopropilo, 2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo, (2*S*)-2,3-dihidroxipropilo, 3-hidroxipropilo,
20 (2*RS*)-2,3-dihidroxipropilo, (2*R*)-2,3-dihidroxipropilo, 2-(metilsulfinil)etilo, (2*R*)-2-hidroxipropilo, (2*S*)-1-hidroxipropan-2-ilo, 2-metoxietilo, 2-(isopropilsulfonil)etilo, (3-metiloxetan-3-il)metilo, (2*S*)-2-hidroxipropilo o 2-(2-hidroxietoxi)etilo,
o
25 R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno unido directamente son piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 4-hidroxipiperidinilo, (3*R*)-3-hidroxipiperidinilo, (2*S*)-2-(1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidinilo, N-metil-L-prolinamidilo o L-prolinamidilo o sus tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos o sales de los mismos, o una mezcla que consiste en los mismos.

La invención adicionalmente provee compuestos de la fórmula (I)
donde

- 30 X es carbono sustituido con hidrógeno,
Y es carbono o nitrógeno, donde el carbono puede estar sustituido con R^2 ,
 R^2 es hidrógeno, flúor, nitrilo, metoxi o trifluorometilo,
 R^3 es hidrógeno o flúor,
 R^4 es hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo,
35 R^5 es hidrógeno, etilo, 2-sulfamoiletilo, (1*S*,2*R*)-2-hidroxiciclopentilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, (1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclopentilo, (3*R*)-4-hidroxi-3-metilbutilo, 1-(hidroximetil)ciclopentilo, (2*S*)-1-hidroxibutan-2-ilo, (2*R*)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilo, 3-hidroxibutan-2-ilo, 2-hidroxietilo, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo, 2-(1*H*-tetrazol-5-il)etilo, 1*H*-tetrazol-5-ilmetilo, 2-(metilsulfamoil)etilo, 3-amino-3-oxopropilo, 3-(metilamino)-3-oxopropilo, 2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo, (2*S*)-2,3-dihidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, (2*RS*)-2,3-dihidroxipropilo,
40 (2*R*)-2,3-dihidroxipropilo, 2-(metilsulfinil)etilo, (2*R*)-2-hidroxipropilo, (2*S*)-1-hidroxipropan-2-ilo, 2-metoxietilo, 2-(isopropilsulfonil)etilo, (3-metiloxetan-3-il)metilo, (2*S*)-2-hidroxipropilo o 2-(2-hidroxietoxi)etilo,
o
 R^4 y R^5 junto con el átomo de nitrógeno unido directamente son 4-hidroxipiperidinilo, (3*R*)-3-hidroxipiperidinilo, (2*S*)-2-(1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidinilo, N-metil-L-prolinamidilo o L-prolinamidilo

- 45 o sus tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos o sales de los mismos, o una mezcla que consiste en los mismos.

La invención además provee los compuestos:

1. 17-(3-piridil)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
2. 17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida

3. 17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
4. 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
5. 17-(pirimidin-5-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
6. 17-(5-cianopiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
7. 11 β -fluoro-17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
8. 11 β -fluoro-17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-(2-sulfamoiletil)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
9. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidroxiciclopentil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
10. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[2-(hidroximetil)-2-metilpropil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
11. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-hidroxiciclopentil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
12. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(*R*)-3-(hidroximetil)butil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
13. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[1-(hidroximetil)ciclopentil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
14. cetona de 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ilo 4-hidroxipiperidin-1-ilo
15. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(*S*)-1-(hidroximetil)propil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
16. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(*R*)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
17. cetona de 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ilo (*R*)-3-hidroxipiperidin-1-ilo
18. rel-17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-metilpropil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
19. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-isopropiloestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
20. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(*RS*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
21. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
22. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-(1*H*-tetrazol-5-ilmetil)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
23. 17-(3-piridil)-*N*-(2-sulfamoiletil)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
24. *N*-(2-sulfamoiletil)-17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
25. *N*-[2-(*N*-metilsulfamoil)etil]-17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
26. *N*-(3-amino-3-oxopropil)-17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
27. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[3-(metilamino)-3-oxopropil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
28. cetona de 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ilo (*S*)-2-(1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-ilo
29. 1-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil]-*N*-metil-L-prolinamida
30. 1-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil]-L-prolinamida
31. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
32. *N*-etil-17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-(2-hidroxietil)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
33. *N*-[(*S*)-2,3-dihidroxipropil]-17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
34. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-(3-hidroxipropil)-*N*-metiloestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
35. *N*-[(*RS*)-2,3-dihidroxipropil]-17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-metiloestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
36. *N*-[(*R*)-2,3-dihidroxipropil]-17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
37. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
38. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(*R*)-2-hidroxipropil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
39. *N*-etil-17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
40. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(*S*)-1-(hidroximetil)etil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
41. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-(2-metoxietil)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
42. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[2-(isopropilsulfonil)etil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
43. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(3-metiloxetan-3-il)metil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
44. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metiloestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
45. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(*S*)-2-hidroxipropil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
46. 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[2-(2-hidroxietoxi)etil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
47. 17-(pirimidin-5-il)-*N*-(2-sulfamoiletil)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida

y sus tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos o sales de los mismos, o una mezcla que consiste en los mismos.

Los compuestos de la invención son sustancias en base a un esqueleto de oestra-1,3,5(10),16-tetraeno sustituido con un heterociclo aromático en la posición 17.

- 5 Los compuestos de la invención son inhibidores potentes de AKR1C3. A diferencia de abiraterona, un inhibidor esteroide de Cyp17A1 (liasa) usado en situaciones clínicas, que tiene un anillo piridina, Cyp17A1 no es inhibida por los compuestos de la invención hasta una concentración de la sustancia de 20 μ M. Los compuestos reivindicados muestran inhibición de AKR1C3 *in vitro* (valores de IC₅₀ menores de 500 nM) y predominantemente incluso valores

de IC₅₀ menores de 100 nM (véanse las Tablas 1 y 2).

Adicionalmente, las enzimas AKR1C1, AKR1C2 y AKR1C4, que están relacionadas con AKR1C3, no son inhibidas por los compuestos de la invención.

- 5 Los inhibidores novedosos de AKR1C3 reivindicados en la presente muestran solubilidad en agua mejorada en comparación al inhibidor conocido de AKR1C3 EM-1404. Esto mejora la formulabilidad de los compuestos de la invención en medio de administración acuoso.

La presente invención provee compuestos de la fórmula (I) para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades.

- 10 Los compuestos de la invención tienen un espectro imprevisible, valioso de actividad farmacológica y farmacocinética. Por lo tanto son adecuados para el uso como medicamentos para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos en humanos y animales. El término "tratamiento" en el contexto de la presente invención incluye profilaxis. La eficacia farmacéutica de los compuestos de la invención puede ser explicada por la acción de los mismos como inhibidores de AKR1C3. Como se muestra en las Tablas 1 (Ejemplo 48, inhibición de AKR1C3 en un ensayo bioquímico) y 2 (Ejemplo 49, inhibición de AKR1C3 en un sistema basado en células), los compuestos de la invención son inhibidores potentes de la enzima AKR1C3, como resultado de lo cual tienen la capacidad de bloquear la producción local de oestradiol en lesiones de endometrio. Para el tratamiento de endometriosis, especialmente se prefiere un tratamiento bajo en efectos secundarios, que es por lo cual la selectividad de los inhibidores de AKR1C3 sobre la enzima metabolizadora de esteroides CYP17A1 (liasa) es importante. Los datos para los compuestos seleccionados de la invención en la Tabla 3 (Ejemplo 50, inhibición de CYP17 humana) muestran que, hasta una concentración muy alta de 20 µM, no se produce inhibición de CYP17A1, y por lo tanto los compuestos son selectivos respecto a CYP17A1. Así como la selectividad sobre CYP17A1, la selectividad sobre otras enzimas de la familia AKR1C es importante para obtener un perfil favorable de efectos secundarios, ya que las enzimas AKR1C1, -2 y -4 están igualmente involucradas en la síntesis de esteroides. La inhibición de estas enzimas podría eliminar las ventajas de la inhibición local selectiva de la síntesis de oestradiol y podría llevar a cambios sistémicos en diferentes hormonas esteroides. La Tabla 4 (Ejemplo 51, inhibición de AKR1C1, -2 y -4) muestra, para el compuesto 1 de la invención, que no hay inhibición de estas enzimas. La fenoltaleína, que se usó como un control positivo, por el contrario, muestra inhibición de las enzimas. Los compuestos de la invención son particularmente adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de endometriosis.

- 30 Adicionalmente, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de leiomioma uterino, de trastornos de sangrado uterino, de dismenorrea, de carcinoma de próstata, de hiperplasia de próstata, de acné, de seborrea, de pérdida de cabello, de madurez sexual prematura, de síndrome de ovario poliquístico, de cáncer de mama, de cáncer de pulmón, de carcinoma de endometrio, de carcinoma de células renales, de carcinoma de vejiga, de linfoma de no Hodgkin, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de obesidad, o de dolor relacionado con inflamación.

- 35 La presente invención además provee el uso de los compuestos de la invención para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos, especialmente de los trastornos mencionados anteriormente.

La presente invención además provee los compuestos de la invención para usar en un método para el tratamiento y/o profilaxis de los trastornos mencionados anteriormente.

- 40 La presente invención además provee medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la invención y al menos uno o más de un ingrediente activo adicional, especialmente para el tratamiento y/o profilaxis de los trastornos mencionados anteriormente. Los ejemplos preferidos de ingredientes activos combinados adecuados incluyen: moduladores selectivos del receptor de oestrógeno (SERM), antagonistas del receptor de oestrógeno (ER), inhibidores de aromataza, inhibidores de 17β-HSD1, inhibidores de esteroide sulfatasa (STS), agonistas y antagonistas de GnRH, antagonistas del receptor de kisspeptina (KISSR), moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM), andrógenos, inhibidores de 5α-reductasa, modulares selectivos del receptor de progesterona (SPRM), gestágenos, antigestágenos, anticonceptivos orales, inhibidores de proteína quinasas activadas por mitógeno (MAP) e inhibidores de MAP quinasas (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2), inhibidores de proteína quinasas B (PKBα/β/γ; Akt1/2/3), inhibidores de las fosfoinosítido 3-quinazas (PI3K), inhibidores de quinasas dependiente de ciclina (CDK1/2), inhibidores de la vía de señalización inducida por hipoxia (inhibidores de HIF1α, activadores de prolihidroxilasas), inhibidores de histona desacetilasas (HDAC), antagonistas del receptor de prostaglandina F (FP) (PTGFR), e inhibidores no esteroides de inflamación (NSAID).

- 55 Por ejemplo, los compuestos de la presente invención pueden combinarse con sustancias conocidas antihiperproliferativas, citostáticas o citotóxicas para el tratamiento de cánceres. Adicionalmente, los compuestos de la invención también pueden usarse en combinación con radioterapia y/o intervención quirúrgica. Los ejemplos de ingredientes activos combinados adecuados incluyen:

¹³¹I-chTNT, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aldesleuquina, alemtuzumab, alitretinoína, altretamina, aminoglutetimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, arsenitrioxidas, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, RDEA 119, belotecan, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno,

bleomicina, bortezomib, buserelina, busulfan, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleuquina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodónico, clofarabina, crisantaspasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoyetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileuquina diftotox, denosumab, deslorelinea, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, doxorubicina + oestrone, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitostanol, epoyetina alfa, epoyetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, oestradiol, oestrarmustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustino, fulvoestranol, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, dihidrocloruro de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, pellets de I-125, ácido ibandronico, ibritumomab tiuxetan, idarubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improsulfan, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecan, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinan, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxiprogesterona, megestrol, melfalan, mepitiostan, mercaptopurina, metotrexato, metoxsaleno, metil aminolevulinato, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miraplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracina, ofatumumab, omeprazol, oprelvequina, oxaliplatino, terapia génica de p53, paclitaxel, palifermina, pellets de paladio-103, ácido pamidronico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, epoyetina beta tratada con PEG (metoxi epoyetina beta tratada con PEG), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosfamida, picibanilo, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglusam, polioestradiol fosfato, polisacárido-K, porfímero de sodio, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexida, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedronico, rituximab, romidepsina, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirano, sobuzoxan, glicididazol de sodio, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleuquina, tegafur, tegafur + gimeracilo + oteracilo, temoporfin, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecan, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfano, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vapreotido, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de vidrio con itrio-90, zinostatina, zinostatin stimalamer, ácido zoledronico, zorubicina.

La presente invención preferentemente se relaciona con medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la invención y uno o más de los siguientes ingredientes activos, especialmente para el tratamiento y/o profilaxis de trastornos proliferativos dependientes del receptor de andrógenos:

Agonistas de LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante),

Antagonistas de LHRH (hormona liberadora de la hormona luteinizante),

Inhibidores de C(17,20)-liasa,

Inhibidores de 5- α -reductasa tipo I,

Inhibidores de 5- α -reductasa tipo II,

Inhibidores de 5- α -reductasa tipo I/II mezclados,

Radiofármacos emisores de radiación α para el tratamiento de metástasis de hueso, por ejemplo cloruro de radio-223,

citostáticos,

inhibidores de quinasa de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular),

antigestágenos,

antioestrógenos,

anticuerpos dirigidos contra EGF,

oestrógenos u

otros antagonistas del receptor de andrógenos,

inhibidores de poli(ADP-ribosa) polimerasa I, o

conectores de células T bispecíficos (BiTE) acoplados a una proteína de superficie celular, por ejemplo antígeno de membrana específico de próstata (PSMA).

La invención también se relaciona con formulaciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la

fórmula general I (o sales de adición fisiológicamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos) y con el uso de estos compuestos para la producción de medicamentos, especialmente para las indicaciones mencionadas anteriormente.

5 Los compuestos pueden usarse para las indicaciones mencionadas anteriormente luego de la administración oral o parenteral.

Los compuestos de la invención pueden actuar sistémicamente y/o localmente. Para este propósito, pueden administrarse de un modo adecuado, por ejemplo por la ruta oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica, o como un implante o dispositivo intraluminal.

10 Los compuestos de la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas para estas rutas de administración.

15 Las formas de administración apropiadas para administración oral son aquellas que liberan los compuestos de la invención de una forma rápida y/o modificada, trabajan de acuerdo al arte previo y contienen los compuestos de la invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, por ejemplo comprimidos (comprimidos sin recubrir o recubiertos, por ejemplo con recubrimientos entéricos o de disolución retardada o insolubles que controlan la liberación del compuesto de la invención), comprimidos o películas/oblas que se desintegran rápidamente en la cavidad oral, películas/líofilizados, cápsulas (por ejemplo cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos con azúcares, gránulos, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

20 La administración parenteral se puede llevar a cabo evitando un paso de absorción (por ejemplo mediante una ruta intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o con la inclusión de un paso de absorción (por ejemplo mediante una ruta intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración apropiadas para la administración parenteral incluyen formulaciones para inyección e infusión en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, líofilizados o polvos estériles.

25 Para otras rutas de administración, los ejemplos apropiados son medicamentos para inhalación (incluyendo a inhaladores en polvos, nebulizadores), gotas nasales, soluciones o atomizadores; comprimidos para administración lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones para oído u ojo, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitación), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo parches), leche, pastas, espumas, polvos para empolverar, implantes, dispositivos intrauterinos, anillos vaginales o stents.

30 Los compuestos de la invención se pueden convertir a las formas de administración que se mencionaron. Esto se puede hacer de una forma conocida *per se*, mezclando con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados. Estos excipientes incluyen transportadores (por ejemplo celulosa microcristalina, lactosa, manitol), solventes (por ejemplo polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y agentes dispersantes o humectantes (por ejemplo dodecilsulfato de sodio, polioxisorbitán oleato), aglutinantes (por ejemplo polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo albúmina), estabilizantes (por ejemplo antioxidantes, por ejemplo ácido ascórbico), marcas (por ejemplo pigmentos inorgánicos, por ejemplo óxidos de hierro) y correctores de sabor y/u olor.

35 La presente invención provee además medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la invención, típicamente junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, y el uso de los mismos para los propósitos que se mencionaron previamente.

40 En el caso de administración oral, la cantidad es entre aproximadamente 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal por día. La cantidad a administrar de un compuesto de fórmula I varía dentro de un rango amplio y puede cubrir cualquier cantidad eficaz. Dependiendo de la condición a tratar y de modo de administración, la cantidad del compuesto administrado puede ser entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal por día.

45 A pesar de esto, puede ser necesario apartarse de las cantidades especificadas, en especial dependiendo del peso corporal, ruta de administración, comportamiento del individuo hacia el ingrediente activo, tipo de formulación, y tiempo o intervalo de administración. Por ejemplo, en algunos casos puede ser suficiente menos de la cantidad mínima que se mencionó previamente, mientras que en otros casos el límite superior que se mencionó previamente tiene que ser excedido. En el caso de una administración de cantidades mayores, puede ser aconsejable dividir las en varias dosis individuales a lo largo del día.

50 Los porcentajes en las pruebas y los ejemplos que siguen son, a menos que se indique de otro modo, porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las proporciones de solventes, proporciones de dilución y datos de concentración para soluciones líquido/líquido se basan en cada caso en el volumen. La presente invención provee además medicamentos para el tratamiento y profilaxis de endometriosis, de leiomioma uterino, de trastornos de sangrado uterino, de dismenorrea, de carcinoma de próstata, de hiperplasia de próstata, de acné, de seborrea, de pérdida de cabello, de madurez sexual prematura, de síndrome de ovario poliquístico, de cáncer de mama, de cáncer de pulmón, de carcinoma endometrial, de carcinoma de células renales, de carcinoma de vejiga, de linfoma de no Hodgkin, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de obesidad, o de dolor relacionado con inflamación.

La presente invención provee además el uso de los compuestos de fórmula general (I) en la forma de una formulación farmacéutica para administración enteral, parenteral, vaginal, intrauterina y oral.

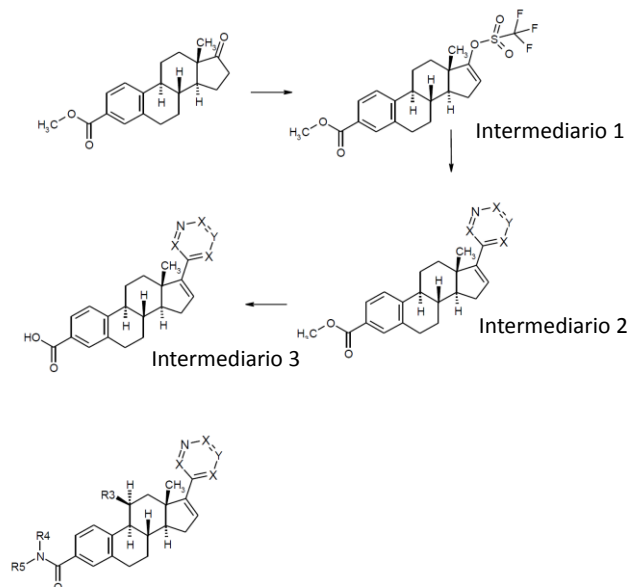
Algunos de los compuestos de la invención se pueden preparar procediendo a partir de metil 17-oxoestra-1,3,5(10)-trieno-3-carboxilato, que se conoce de la literatura (Steroids, 1995, 60, 3, 299 – 306) (Esquema de Síntesis 1):

- 5 La conversión al Intermediario 1 se efectúa mediante el uso de anhídrido trifluorometanosulfónico o *N,N*-bis[(trifluorometil)sulfonyl]anilina en presencia de una base tal como piridina, 2,6-dimetilpiridina o 2,6-di-*tert*-butilpiridina o en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina o diisopropiletilamina o mediante el uso de hexametilsilazanos de metales alcalinos o diisopropilamida de litio (LDA) (J. Med. Chem., 1995, 38, 2463 – 2471, J. Org. Chem., 1985, 50, 1990 – 1992, JACS, 2009, 131, 9014 – 9019, Archiv der Pharmazie (Weinheim, Germany), 2001, 334, 12, 373 – 374). Se prefiere a la reacción con anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de 2,6-di-*tert*-butilpiridina en diclorometano.

- 15 El Intermediario 2 se prepara con la ayuda de la reacción de Suzuki, que es conocida para las personas con experiencia en el arte. Para este propósito, el Intermediario 1 se hace reaccionar con un ácido borónico aromático que contiene nitrógeno, un éster borónico, por ejemplo un boronate de pinacol, un boronato de MIDA (D. M. Knapp y col., J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 6961) o con una sal de trifluoroborato (G. A. Molander y col., J. Org. Chem. 2009, 74, 973). Los catalizadores útiles incluyen a una multitud de catalizadores de paladio, por ejemplo tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) o dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II) (CAS 905459-27-0). Como alternativa, es posible usar una fuente de paladio, por ejemplo acetato de paladio(II), cloruro de paladio(II) o Pd(dba)₂, en combinación con un ligando de fósforo, por ejemplo trifenilfosfina, SPhos (D. M. Knapp y col., J. Am. Chem. Soc. 2009, 131, 6961) o RuPhos (G. A. Molander, J. Org. Chem. 2009, 74, 973). Se prefiere a la reacción con ácidos borónicos en presencia de tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) o dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-ilidene](3-cloropiridil)paladio(II).

- 25 El Intermediario 3 se prepara por hidrólisis del éster de metilo por métodos conocidos para las personas con experiencia en el arte. Para este propósito, él se mezcla el Intermediario 2 en un solvente tal como tetrahidrofurano (THF), metanol o dimetil sulfóxido (DMSO) o en una mezcla de metanol y THF, con solución de hidróxido de sodio o una solución acuosa de hidróxido de litio. Esta mezcla opcionalmente se calienta. Se prefiere a la reacción en THF y metanol en presencia de solución de hidróxido de sodio o solución acuosa de hidróxido de litio a 40°C.

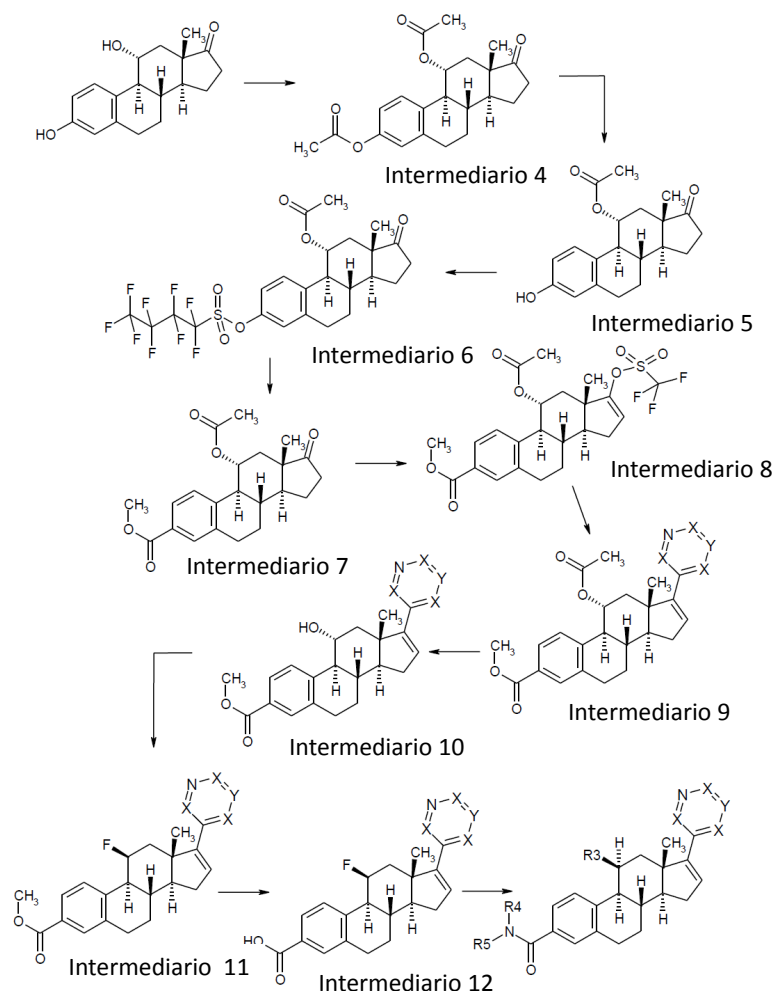
- 30 Los compuestos de los ejemplos se preparan procediendo a partir del Intermediario 3 mediante un acoplamiento de amida con una amina. Para el acoplamiento de amida (etapa A), los reactivos útiles son conocidos para las personas con experiencia en el arte, por ejemplo *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), clorhidrato de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) [CAS 25952-53-8] o HATU hexafluorofosfato de (O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio). Además, los reactivos que se utilizan también pueden ser reactivos tales como 1*H*-benzotriazol-1-ol hidrato (HOBt hidrato [CAS 123333-53-9]) o *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (DMAP). Las bases que se usan pueden ser, por ejemplo, piridina, trietilamina o diisopropiletilamina. Se prefiere la conversión por medio de EDC, HOBt hidrato y trietilamina. Para la conversión del éster carboxílico al ácido carboxílico (etapa B), es posible – si el éster es, por ejemplo, un éster de metilo, etilo o bencilo – usar métodos de hidrólisis como se describe para la preparación de los Intermediarios 3. Si el éster es un carboxilato de *tert*-butilo, este se puede convertir al ácido carboxílico por métodos conocidos para las personas con experiencia en el arte, por ejemplo por reacción con ácido trifluoroacético en diclorometano o cloroformo o mediante la reacción con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano. Se prefiere la reacción con ácido trifluoroacético en diclorometano.



Esquema de Síntesis 1 (preparación de algunos de los compuestos de los ejemplos en donde R3 = H)

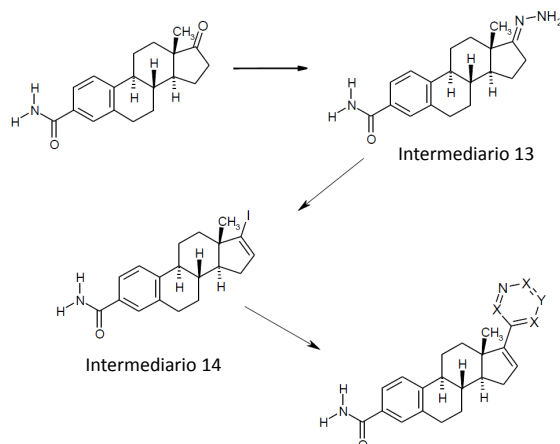
Algunos de los compuestos de la invención de fórmula (I) en donde R5 = F y R6 = H se pueden preparar como se describe en el Esquema de Síntesis 2:

Se hace reaccionar 3,11 α -Dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ono (CAS 5210-15-1) con anhídrido acético y piridina en presencia de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en diclorometano para dar el Intermediario 4. La conversión al Intermediario 5 se efectúa con hidrogenocarbonato de sodio en metanol. La reacción del Intermediario 5 con 1,1,2,2,3,3,4,4,4-fluoruro de nonafluorobutano-1-sulfonyl y carbonato de potasio conduce al Intermediario 6, que se convierte con acetato de paladio(II), 1,3-bis(difenilfosfino)propano, trietilamina en metanol y DMSO en un autoclave en una atmósfera de monóxido de carbono para dar el Intermediario 7. La conversión al Intermediario 8 se efectúa por métodos como los que se describieron para la preparación del Intermediario 1. La transformación del Intermediario 8 al Intermediario 9 se lleva a cabo por métodos como los que se describieron para la preparación del Intermediario 2. El Intermediario 9 se hidroliza con carbonato de potasio en metanol para dar el Intermediario 10. La transformación al Intermediario 11 se lleva a cabo con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno y fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonyl en THF. La hidrólisis del Intermediario 11 al Intermediario 12 se efectúa con condiciones como las que se describieron para la preparación del Intermediario 3. Se prefiere la reacción en THF y metanol en presencia de solución acuosa de hidróxido de litio. La preparación de algunos de los compuestos de los ejemplos, procediendo a partir del Intermediario 12, se efectúa análogamente a los compuestos de los ejemplos que parten del Intermediario 3, como se describe en el Esquema de Síntesis 1.

**Esquema de Síntesis 2 (preparación de algunos de los compuestos de los ejemplos en donde R3 = F)**

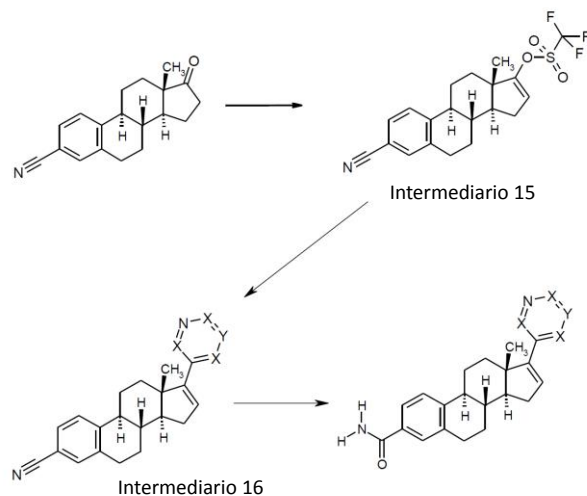
Algunos otros compuestos de la invención de fórmula (I) se pueden preparar como se ilustra en el Esquema de Síntesis 3. Partiendo de 17-oxoestra-1,3,5(10)-trieno-3-carboxamida (E. Morera, G. Ortar, THL, 1998, 39, 2835 – 2838), se obtiene el Intermediario 13 por reacción con hidrato de hidrazina en presencia de sulfato de hidrazina. El Intermediario 14 se obtiene del Intermediario 13 por reacción con yoduro en presencia de trietilamina. El Intermediario 14 se puede convertir luego con la ayuda de la reacción de Suzuki como en el Esquema de Síntesis 1

a los compuestos del título.



Esquema de Síntesis 3 (preparación de algunos de los compuestos de los ejemplos de fórmula (I))

Algunos otros compuestos de la invención de fórmula (I) se pueden preparar como se ilustra en el Esquema de Síntesis 4. Partiendo de 17-oxoestra-1,3,5(10)-trieno-3-carbonitrilo (Journal de the Chemical Society, 1964, 5889), se obtiene el Intermediario 15 como en la preparación del Intermediario 1. El Intermediario 16 puede prepararse luego con la ayuda de la reacción de Suzuki como en el Esquema de Síntesis 1. Partiendo del Intermediario 16, se obtienen algunos de los compuestos de la invención por reacción con perborato de sodio tetrahidrato en un solvente alcohólico tal como metanol o etanol (A. McKillop, D. Kemp, Tetrahedron, 1989, 45, 11, 3299 - 3306). Se prefiere la reacción en etanol en un microondas.



Esquema de Síntesis 4 (preparación de algunos de los compuestos de los ejemplos de fórmula (I))

Lista de abreviaturas químicas

Abreviaturas y acrónimos:

DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetil sulfóxido
NMP	1-metilpirrolidin-2-ona
THF	Tetrahidrofurano
H	hora(s)
HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento, alta presión
LC-MS	Espectrometría de masa acoplada a cromatografía líquida
ES-MS	Espectrometría de masa por electroatomizado
Min	minuto(s)
MS	Espectrometría de masa
NMR	Espectroscopía de resonancia magnética nuclear

Rt	Tiempo de retención
TFA	Ácido trifluoroacético
Temp. ambiente	Temperatura ambiente

Purificación de los compuestos de la invención

En algunos casos, los compuestos de la invención se purificaron por HPLC preparativa con la ayuda de un sistema autopurificador de Waters (detección de los compuestos por detección UV e ionización por electroatomizado) en combinación con columnas de HPLC preempacadas comercialmente disponibles (por ejemplo columna XBridge (de Waters), C18, 5 µm, 30 x 100 mm). El sistema de solvente usado fue acetonitrilo/agua con agregado de ácido fórmico.

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

Sistema:	Sistema de autopurificación Waters: Bomba 2545, Manipulador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD
Columna:	XBridge C18 5 µm 100x30 mm
Solvente:	A = H ₂ O + 0,1% en vol. de ácido fórmico (99%)
	B = acetonitrilo
Gradiente:	0–1 min 1% de B, 1-8 min 1-99% de B, 8-10 min 99% de B
Tasa de flujo:	50 ml/min
Temperatura:	Temperatura ambiente
Inyección:	1 x 2,5 ml
Detección:	Rango de barrido DAD entre 210 y 400 nm
	MS ESI+, ESI-, rango de barrido entre 160 y 1000 m/z

Para la eliminación de la mezcla de solventes de la HPLC, se usó una operación de secado por congelación o una centrifugación al vacío.

En algunos casos, los compuestos de la invención se purificaron por cromatografía en gel de sílice. Esto se hizo usando cartuchos preempacados de gel de sílice (por ejemplo de Separtis, *Isolute® Flash silica gel*) en combinación con el sistema de cromatografía Flashmaster II (Argonaut/Biotage) y solventes para cromatografía o mezclas, por ejemplo hexano, acetato de etilo, y diclorometano y metanol.

Análisis de estructura de los compuestos de la invención:

En algunos casos, los compuestos de la invención se analizaron por LC-MS.

En algunos casos, se usó el siguiente método de análisis (Método 1):

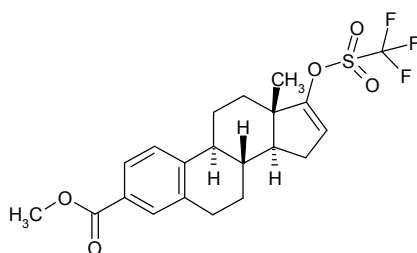
Instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1% en volumen de ácido fórmico (99%), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99% de B, 1,6-2,0 min 99% de B; tasa de flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60°C; inyección: 2 µl; barrido DAD: entre 210 y 400 nm En los datos de NMR de los compuestos de la invención, se aplican los siguientes significados:

S	Singulete
D	Doblete
T	Triplete
Q	Cuarteto
Quin	Quinteto
M	Multiplete
Br	Ancho
Mc	Multiplete centrado

Síntesis de compuestos de la invención:

Intermediario 1

17-[[trifluorometil)sulfonyl]oxi]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo

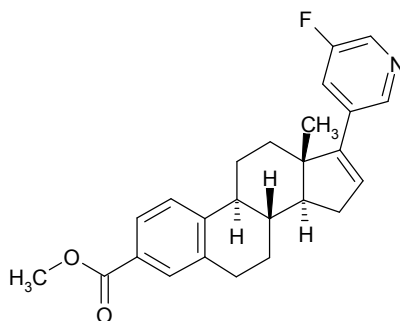


A una mezcla de 5,00 g (16,0 mmol) de 17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-carboxilato de metilo (Steroids, 1995, 60, 3, 299 – 306) en 100 ml de diclorometano y 5,3 ml de 2,6-di-*tert*-butilpiridina se agregaron por goteo 3,2 ml de anhídrido trifluorometansulfónico y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Luego, la mezcla se volcó cuidadosamente sobre 250 ml de solución acuosa saturada de carbonato ácido de sodio, la mezcla se agitó durante 40 min y las fases se separaron, luego se extrajo dos veces con diclorometano. Después, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de carbonato ácido de sodio y solución de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Después de la extracción por agitación con hexano, el rendimiento fue 4,55 g del compuesto del título en forma sólida.

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

Intermediario 2-a

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

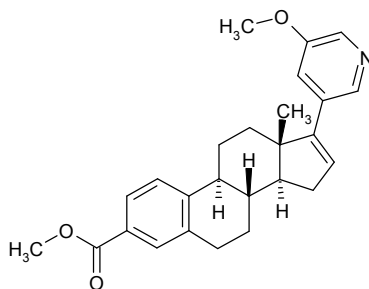


Se cargaron 8,00 g (2,25 mmol) de 17-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato metilo y 3,55 g (1,4 equiv.) de ácido 5-fluoropiridin-3-borónico inicialmente en 60 ml de tolueno y 40 ml de etanol. Luego se agregaron 1,53 g (2,0 equiv.) de cloruro de litio, 24 ml de solución acuosa de carbonato de sodio 2M y 1,04 g (5 mol%) de tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) y la mezcla se calentó a 100°C durante 3,5 h. Luego, se agregó agua, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo, se lavó con solución saturada de carbonato ácido de sodio y solución de cloruro de sodio, y se concentró. Después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo), el rendimiento fue 5,5 g (78% del rendimiento teórico) del compuesto del título.

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

Intermediario 2-b

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



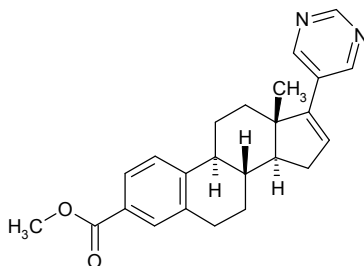
En forma análoga a la preparación del Intermediario 2-a, se hicieron reaccionar 2,00 g (4,50 mmol) del Intermediario 1 con 0,96 g (1,4 equiv.) de ácido (5-metoxipiridin-3-il)borónico en presencia de 260 mg de tetrakis-

(trifenilfosfin)paladio(0) a 100°C durante la noche para dar 1,4 g (76% del rendimiento teórico) del compuesto del título.

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

Intermediario 2-c

17-(pirimidin-5-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo

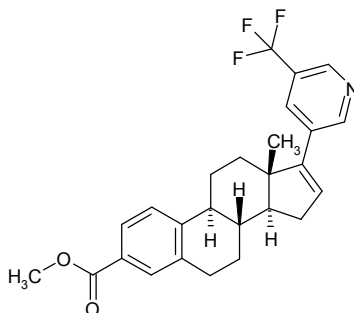


En forma análoga a la preparación del Intermediario 2-a, se hicieron reaccionar 3,00 g (6,75 mmol) del Intermediario 1 con 1,17 g (1,4 equiv.) de ácido pirimidinil-5-borónico en presencia de 390 mg de tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) a 100°C durante la noche para dar 1,70 g (64% del rendimiento teórico) del compuesto del título.

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

Intermediario 2-d

17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo

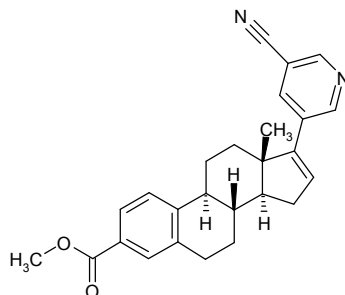


En forma análoga a la preparación del Intermediario 2-a, se hicieron reaccionar 1,66 g (3,74 mmol) del Intermediario 1 con 1,00 g (1,4 equiv.) de ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico en presencia de 216 mg de tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) a 100°C durante la noche para dar 1,20 g (73% del rendimiento teórico) del compuesto del título.

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

Intermediario 2-e

17-(5-cianopiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo



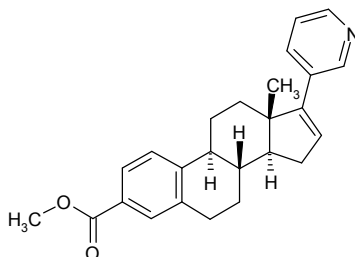
En forma análoga a la preparación del Intermediario 2-a, se hicieron reaccionar 650 mg (1,46 mmol) del Intermediario 1 con 216 mg (1,0 equiv.) de ácido (5-cianopiridin-3-il)borónico en presencia de 84 mg de tetrakis-(trifenilfosfin)paladio(0) a 120°C en un microondas (100 watts) a lo largo de 90 min. Después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo), el rendimiento fue 109 mg de producto

crudo. $C_{26}H_{26}N_2O_2$ MS (ESIpos) masa encontrada: 398,00.

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,00 (s, 3H), 2,82 - 2,96 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,31 – 6,36 (m, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,61 - 7,71 (m, 2H), 8,27 (t, 1H), 8,85 – 8,89 (m, 2H).

Intermediario 2-f

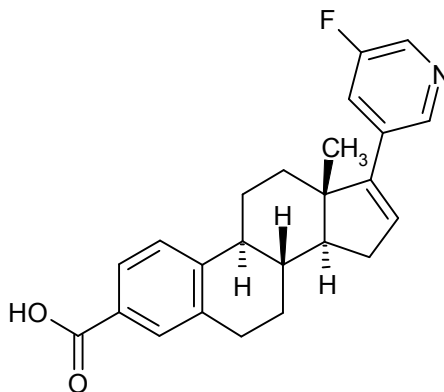
17-(3-piridil)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo



En forma análoga a la preparación del Intermediario 2-a, se hicieron reaccionar 500 mg (1,13 mmol) del Intermediario 1 con 194 mg (1,4 equiv.) de ácido (5-cianopiridin-3-il)borónico en presencia de 39 mg de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) a 100°C a lo largo de 18 h. La mezcla de la reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se concentraron. El rendimiento fue 462 mg de producto crudo. $C_{25}H_{27}NO_2$ MS (ESIpos) masa encontrada: 373,00

Intermediario 3-a

ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico

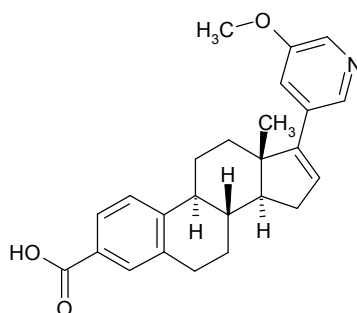


Se cargaron 372 mg (0,95 mmol) del Intermediario 2-a inicialmente en 50 ml de THF y 3 ml de metanol. Después, se agregó una solución de 120 mg de hidróxido de litio en 3 ml de agua y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, se agregaron otros 5 equiv. de hidróxido de litio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se agitó a 40°C durante 18 h. Luego, la mezcla se diluyó con agua y se acidificó a pH 4 con solución de ácido cítrico acuoso 10%, se agregó acetato de etilo y se retiraron los sólidos por filtración. Después de lavar los sólidos con acetato de etilo y agua y secar, el rendimiento fue 153 mg (43% del rendimiento teórico) del compuesto del título. La fase orgánica del material filtrado se retiró y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Después de lavar las fases orgánicas combinadas con solución de cloruro de sodio, secar sobre sulfato de sodio y concentrar, se obtuvo un residuo, que se extrajo por agitación con éter dietílico. Después de secar, se obtuvieron otros 143 mg (40% del rendimiento teórico) del compuesto del título.

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0,99 (s, 3H), 1,38 - 1,78 (m, 5H), 1,83 - 1,97 (m, 1H), 2,05 - 2,21 (m, 2H), 2,25 - 2,43 (m, 3H), 2,89 (dd, 2H), 6,27 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,58 - 7,72 (m, 3H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (t, 1H).

Intermediario 3-b

ácido 17-(5-metoxipiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico

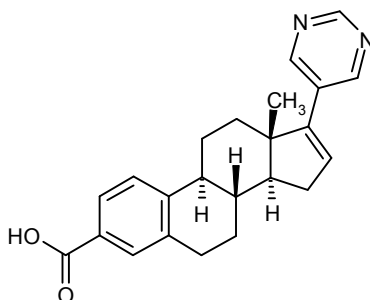


Una solución de 1,4 g (3,47 mmol) de 17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo en 30 ml de THF, 4 ml de metanol y 8,7 ml de solución de hidróxido de sodio 2M se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se calentó a 40°C durante 8,5 h. Después, la mezcla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

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

Intermediario 3-c

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

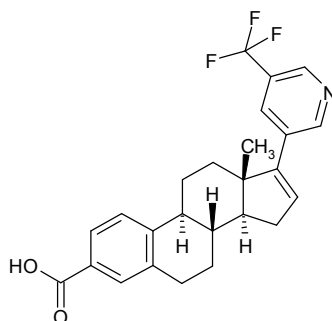


Una mezcla de 1,70 g (4,54 mmol) de 17-(pirimidin-5-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo, 40 ml de THF, 11,3 ml de solución de hidróxido de sodio 2M y 5 ml de metanol se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego a 40°C durante 8,5 h y luego a temperatura ambiente durante la noche. Luego, la mezcla se diluyó con agua y se acidificó a pH = 4 con solución de ácido cítrico 10%, y se agregó acetato de etilo. Los sólidos insolubles se retiraron por filtración y se secó. El rendimiento fue 1,3 g (79% del rendimiento teórico) del compuesto del título.

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

Intermediario 3-d

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



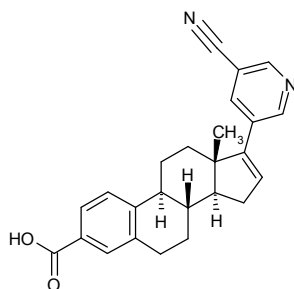
Se cargaron 1,2 g de 17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo inicialmente en 12 ml de THF, se agregó una solución de 0,23 g de hidróxido de litio en 12 ml de agua y la mezcla se agitó a 40°C durante la noche. Después, la mezcla se diluyó con agua, se acidificó hasta pH = 4 con solución de ácido

cítrico 10% y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Luego, la mezcla se lavó con solución de cloruro de sodio, se concentró y se extrajo por agitación con éter dietílico. Rendimiento: 850 mg del compuesto del título en forma sólida.

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

Intermediario 3-e

ácido 17-(5-cianopiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico

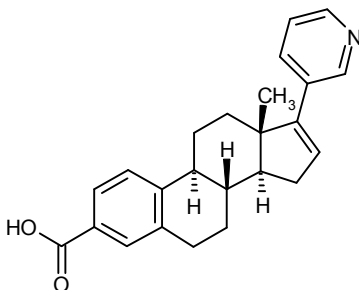


En forma análoga, se hicieron reaccionar 105 mg de 17-(5-cianopiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato metilo con hidróxido de litio en THF y metanol. Después de la purificación mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/ácido fórmico), el rendimiento fue 27 mg del compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,00 (s, 3H), 1,35 - 1,81 (m, 6H), 1,84 - 1,96 (m, 1H), 2,06 - 2,21 (m, 2H), 2,25 - 2,50 (m, partly oculto por señal de DMSO), 2,83 - 2,95 (m, 2H), 6,34 (br. s., 1H), 7,36 (d, 1H), 7,58 - 7,70 (m, 2H), 8,27 (t, 1H), 8,83 - 8,90 (m, 2H), 12,7 (s).

Intermediario 3-f

ácido 17-(3-piridil)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico



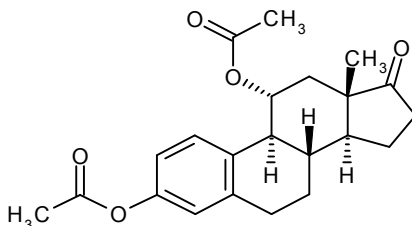
Una mezcla de 462 mg de 17-(3-piridil)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo, 3,1 ml de solución de hidróxido de sodio 2M, 4 ml de THF y 1 ml de metanol se agitó a 40°C durante 18 h. Después, la mezcla se diluyó con agua, se acidificó hasta pH 4 con solución de ácido cítrico 10% y se mezcló con acetato de etilo. Luego, los sólidos insolubles se retiraron por filtración, se lavó con agua y acetato de etilo, y se secó. Rendimiento: 375 mg (84% del rendimiento teórico) de un sólido. C₂₄H₂₅NO₂

MS (ESIpos) masa encontrada: 359,00.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,99 (s, 3H), 1,38 - 1,78 (m, 5H), 1,81 - 1,97 (m, 1H), 2,02 - 2,19 (m, 2H), 2,19 - 2,44 (m, 4H), 2,83 - 2,96 (m, 2H), 6,09 - 6,15 (m, 1H), 6,03 - 6,24 (m, 1H), 7,29 - 7,40 (m, 2H), 7,57 - 7,68 (m, 2H), 7,77 (dt, 1H), 8,42 (dd, 1H), 8,59 (d, 1H).

Intermediario 4

diacetato de 17-oxooestra-1,3,5(10)-trien-3,11α-diilo

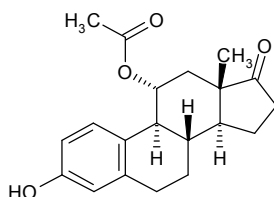


A una solución de 10,0 g (34,9 mmol) de 3,11 α -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona en 100 ml de diclorometano se agregaron por goteo, a temperatura ambiente, 13,2 ml (4,0 equiv.) de anhídrido acético, y la mezcla de la reacción se enfrió a 5°C. Luego, se agregaron 14,1 ml de piridina por goteo y la mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante 10 min y se agitó durante 4 h. Luego, se agregó una punta de espátula de DMAP y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Luego la mezcla se volcó sobre 500 ml de agua, las fases se separaron, la fase acuosa se extrajo con diclorometano, y la fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1M, agua y solución de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Rendimiento: 12,9 g (99% del rendimiento teórico) de un sólido blanco.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,81 (s, 3H), 1,29 (t, 1H), 1,43 - 1,72 (m, 4H), 1,79 - 2,00 (m, 2H), 2,00 - 2,06 (m, 3H), 2,06 - 2,19 (m, 2H), 2,19 - 2,25 (m, 3H), 2,42 - 2,57 (m, obscured by DMSO signal), 2,76 (t, 2H), 5,26 (td, 1H), 6,82 - 6,89 (m, 2H), 6,97 (d, 1H).

Intermediario 5

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

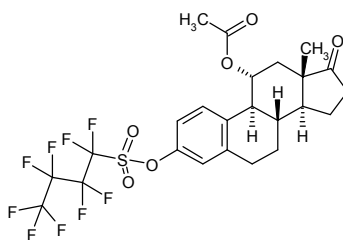


Se mezclaron 12,9 g (34,7 mmol) de diacetato de 17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3,11 α -diilo en 100 ml de metanol con 14,6 g (5 equiv.) de carbonato ácido de sodio y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Luego, se agregaron 100 ml de agua y 1 ml de ácido clorhídrico 1M y la mezcla se agitó durante 30 min. Luego, la mezcla se extrajo cuatro veces con acetato de etilo. Durante este proceso, se acumuló un sólido en la fase orgánica, que se retiró por filtración con succión y se secó. Rendimiento: 3,74 g (33% del rendimiento teórico) del compuesto del título. Además, se aislaron 6,39 g (56% del rendimiento teórico) del compuesto del título lavando la fase orgánica con solución saturada de cloruro de sodio, secando sobre sulfato de sodio, concentrando, extrayendo el residuo por agitación con acetato de etilo, filtrando con succión y secando bajo presión reducida.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,79 (s, 3H), 1,25 (t, 1H), 1,36 - 1,69 (m, 4H), 1,75 - 1,98 (m, 2H), 1,98 - 2,18 (m, 5H), 2,34 - 2,43 (m), 2,68 (t, 2H), 5,16 (td, 1H), 6,43 - 6,55 (m, 2H), 6,76 (d, 1H), 9,07 (s, 1H).

Intermediario 6

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

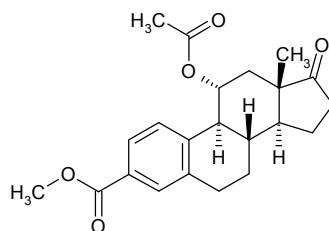


Una solución de 10,1 g (31 mmol) de acetato de 3-hidroxi-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-11 α -ilo en 20 ml de THF se mezcló con 12,8 g (3 equiv.) de carbonato de potasio y 6,5 ml (1,2 equiv.) de fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonilo, y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 4 h y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego, se agregó otro 1 ml de fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonilo y la mezcla se calentó bajo reflujo durante 3 h. Luego, se agregó agua y solución saturada de cloruro de sodio, la mezcla se agitó durante 20 min, se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo tres veces con 50 ml cada vez de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron dos veces con 50 ml cada vez de agua y dos veces con 50 ml de solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo), el rendimiento fue 18,1 g (96% del rendimiento teórico) de acetato de 3-[[1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutil]sulfonil]oxi]-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-11 α -ilo.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,85 (s, 3H), 1,26 - 1,37 (m, 1H), 1,47 - 1,76 (m, 4H), 1,83 - 2,02 (m, 2H), 2,03 - 2,25 (m, 5H, incluye s a 2,06 ppm), 2,41 - 2,47 (m), 2,59 (t, 1H), 2,77 - 2,95 (m, 2H), 5,29 (td, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,23 - 7,29 (m, 2H).

Intermediario 7

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

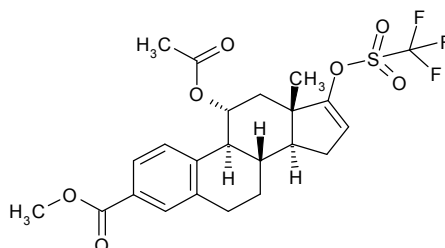


Se cargaron 10,0 g (16,4 mmol) de acetato de 3-[(1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutil)sulfonyl]oxi-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-11α-ilo, 230 mg (6 mol%) de acetato de paladio(II) y 440 mg (6 mol%) de 1,3-bis(difenilfosfino)propano inicialmente bajo argón en un autoclave, y se agregaron 36 ml de metanol, 54 ml de DMSO y 6 ml de trietilamina. La mezcla de la reacción se purgó tres veces con monóxido de carbono y se agitó a una presión de monóxido de carbono de 7,5 bar a temperatura ambiente durante 30 min. Luego, la autoclave se descomprimió y se evacuó, y se agitó a una presión de monóxido de carbono de 6,8 bar a 70°C durante 3,5 h. Luego se concentró, y el residuo se colocó en agua y acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con ácido clorhídrico 1M y solución saturada de carbonato ácido de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Después de la purificación del residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo), el rendimiento fue 5,96 g (98% del rendimiento teórico) del compuesto del título en forma sólida.

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

Intermediario 8

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

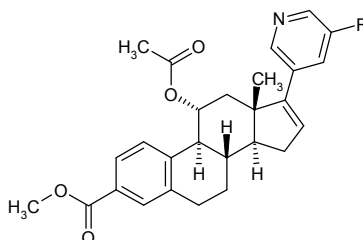


Se convirtieron 2,96 g (7,99 mmol) de 11α-acetoxi-17-oxoestra-1,3,5(10)-trien-3-carboxilato de metilo en forma análoga a la preparación del Intermediario 1 a 5,13 g del compuesto del título como un producto crudo (que aún contenía 2,6-di-*tert*-butilpiridina).

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

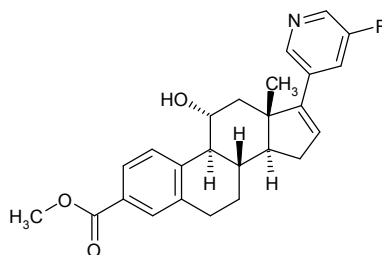
Intermediario 9

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



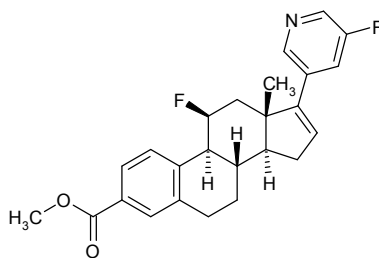
Se hicieron reaccionar 2,50 g (4,98 mmol) de 11α-acetoxi-17-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato metilo con 981 mg (1,4 equiv.) de ácido 5-fluoropiridin-3-borónico en presencia de 170 mg (5 mol%) de dicloruro de [1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-cloropiridil)paladio(II) (PEPPSI™-IPr, CAS 905459-27-0) en forma análoga al Intermediario 2-a a temperatura de reflujo a lo largo de 5 h. Rendimiento: 2,62 g del compuesto del título como un producto crudo.

Intermediario 10

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

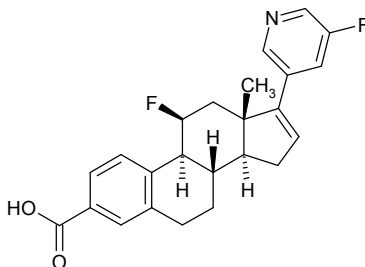
A 2,62 g (5,83 mmol) de 11 α -acetoxi-17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo en 40 ml de metanol se agregaron 4,0 g (5 equiv.) de carbonato de potasio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Después, la mezcla se diluyó con agua y ácido clorhídrico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

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, señales seleccionadas): δ [ppm] = 0,95 (s, 3H), 1,40 - 1,61 (m, 3H), 2,78 - 2,97 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 4,06 - 4,21 (m, 1H), 4,79 - 4,92 (m, 1H), 6,26 (br. s., 1H), 7,59 - 7,74 (m, 3H), 8,07 (d, 1H), 8,39 - 8,54 (m, 2H).

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

A una solución helada de 531 mg (3,49 mmol) de 17-(5-fluoropiridin-3-il)-11 α -hidroxioestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo en 15 ml de THF se agregaron por goteo 0,52 ml (1,65 equiv.) de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno y 0,58 ml (1,5 equiv.) de fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonilo, y la mezcla se agitó mientras se enfriaba con un baño de hielo durante 3 h. Luego, la mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo). El rendimiento fue 747 mg (84% del rendimiento teórico) del compuesto del título como un producto crudo.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, señales seleccionadas): δ [ppm] = 2,86 - 2,97 (m, 2H), 5,57 - 5,83 (m, 1H), 6,26 - 6,32 (m, 1H), 7,45 - 7,53 (m, 1H), 7,65 - 7,78 (m, 3H), 8,39 - 8,53 (m, 2H).

Intermediario 12**ácido 11 β -fluoro-17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico**

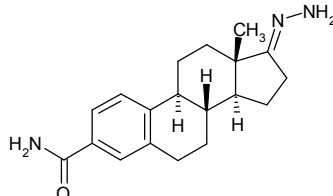
Una mezcla de 862 mg (2,11 mmol) de 11 β -fluoro-17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxilato de metilo en 10 ml de THF se mezcló con 5 ml de metanol y 442 mg de hidróxido de litio monohidrato en 5 ml de agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se mezcló con agua y se ajustó a pH = 4 con solución de ácido cítrico acuoso 10%. El sólido precipitado se retiró por filtración con succión y se lavó con acetato de etilo y se secó. Rendimiento: 498 mg (60% del rendimiento teórico) de un sólido blanco.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,19 (s, 3H), 1,44 - 1,59 (m, 1H), 1,80 - 1,96 (m, 2H), 1,96 - 2,08 (m, 2H), 2,18 - 2,29 (m, 1H), 2,32 - 2,42 (m, 1H), 2,59 (td, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,77 (br. s., 1H), 2,86 - 3,00 (m, 2H), 5,66 - 5,80

(m, 1H), 6,32 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,65 - 7,78 (m, 3H), 8,47 (d, 1H), 8,54 (t, 1H).

Intermediario 13

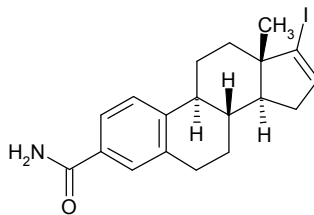
17-hidrazonooestra-1,3,5(10)-trien-3-carboxamida



- 5 A 3,34 g (11,2 mmol) de 17-oxooestra-1,3,5(10)-trien-3-carboxamida (E. Morera, G. Ortar, THL, 1998, 39, 2835 – 2838) en 70 ml de etanol se agregaron 3,65 g de hidrato de hidrazina y 9 mg de sulfato de hidrazina disueltos en 3 ml de agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Luego, se volcó sobre 200 ml de hielo-agua y se agitó durante 40 min. Después, el precipitado se retiró por filtración con succión. Rendimiento: después de secar bajo presión reducida, 3,07 g (88% del rendimiento teórico) del compuesto del título.
- 10 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0,76 (s, 3H), 1,15 - 1,55 (m, 6H), 1,75 - 1,99 (m, 3H), 2,01 - 2,41 (m, 4H), 2,75 - 2,96 (m, 2H), 5,32 (br. s., 2H), 7,16 (br. s., 1H), 7,30 (d, 1H), 7,49 - 7,64 (m, 2H), 7,80 (br. s., 1H).

Intermediario 14

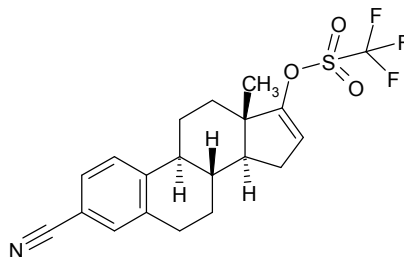
17-iodooestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



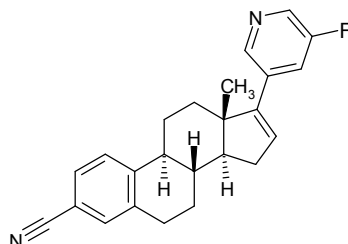
- 15 Se cargaron 3,07 g (9,56 mmol) de 17-hidrazonooestra-1,3,5(10)-trien-3-carboxamida inicialmente en 65 ml de dioxano y se agregaron 11 ml de trietilamina. A lo largo de 30 min, se agregaron 10,0 g (4,0 equiv.) de yodo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Luego la mezcla se volcó sobre solución de sulfito de sodio 10% y se agitó durante 40 min, y el sólido precipitado se retiró por filtración con succión y se lavó con agua. Se obtuvieron 3,23 g de un sólido marrón (producto crudo).
- 20 ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6 , señales seleccionadas): δ [ppm]= 0,67 (s, 3H), 1,81 - 1,91 (m, 1H), 1,94 - 2,09 (m, 1H), 2,12 - 2,35 (m), 2,79 - 2,95 (m, 2H), 6,18 (s, 1H), 7,18 (br. s., 1H), 7,29 (d, 1H), 7,48 - 7,63 (m, 2H), 7,81 (br. s., 1H).

Intermediario 15

trifluorometansulfonato de 3-cianoestra-1,3,5(10),16-tetraen-17-ilo

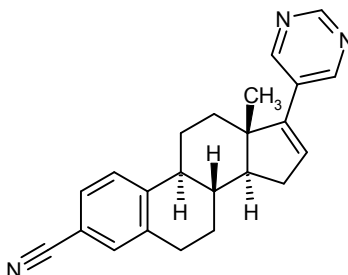


- 25 A una solución de 1,50 g (5,37 mmol) de 17-oxooestra-1,3,5(10)-trien-3-carbonitrilo (Journal of the Chemical Society, 1964, 5889) en 34 ml de diclorometano se agregaron por goteo 2,4 ml de 2,6-di-*tert*-butilpiridina (2 equiv.) y 1,1 ml de anhídrido trifluorometansulfónico. Luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 h, se volcó cuidadosamente sobre 100 ml de solución saturada de carbonato ácido de sodio y se agitó durante 45 min, y las fases orgánicas se eliminaron. Luego, la fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de carbonato ácido de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Los sólidos restantes se extrajeron por agitación con hexano. Rendimiento: 1,51 g del compuesto del título como un producto crudo.
- 30 ^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO- d): δ [ppm]= 1,01 (s, 3H), 5,61 - 5,67 (m, 1H), 7,32 - 7,47 (m, 3H).

Intermediario 16-a**17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonitrilo**

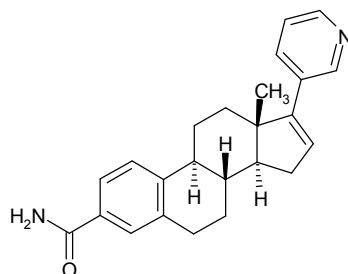
Una mezcla de 400 mg (0,97 mmol) de trifluorometansulfonato de 3-cianooestra-1,3,5(10),16-tetraen-17-ilo, 192 mg (1,4 equiv.) de ácido 5-fluoropiridin-3-borónico, 4 ml de tolueno, 3 ml de etanol, 82 mg de cloruro de litio y 1,3 ml de solución acuosa de carbonato de sodio 2M se mezcló con 56 mg de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y se calentó en un microondas a 120°C durante 60 min. Luego, la mezcla se filtró a través de Celite, la fase orgánica se retiró, la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de carbonato ácido de sodio y solución saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, el rendimiento fue 162 mg (47% del rendimiento teórico) de un sólido. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{FN}_2$ MS (ESIpos) masa encontrada: 358,00.

^1H RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 1,06 (s, 3H), 1,43 - 1,90 (m), 1,96 - 2,10 (m, 1H), 2,11 - 2,28 (m, 2H), 2,31 - 2,53 (m, 3H), 2,95 (dd, 2H), 6,10 (br. s., 1H), 7,32 - 7,52 (m, 4H), 8,35 (d, 1H), 8,47 (s, 1H).

Intermediario 16-b**17-(pirimidin-5-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonitrilo**

En forma análoga a la preparación del Intermediario 16-a, se hicieron reaccionar 400 mg (0,97 mmol) de trifluorometansulfonato de 3-cianooestra-1,3,5(10),16-tetraen-17-ilo con 169 mg de ácido pirimidin-5-borónico. Rendimiento: 101 mg del compuesto del título como un producto crudo. MS (ESIpos) masa encontrada: 341,00.

^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d): δ [ppm]= 6,11 - 6,20 (m, 1H), 8,72 - 8,80 (2H), 9,07 - 9,14 (1H).

Ejemplo 1**17-(piridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida**

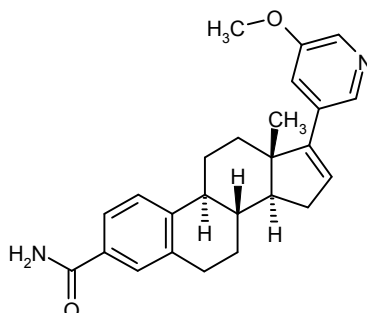
Una mezcla de 150 mg (0,37 mmol) de 17-iodooestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida, 63 mg (0,52 mmol) de ácido piridin-3-borónico, 31 mg de cloruro de litio, 1,5 ml de tolueno, 493 microlitros de solución de carbonato de sodio 2M y 1 ml de etanol se mezcló con 13 mg de cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio(II) y se calentó en un microondas a 120°C / 100 watts durante 90 min. Luego, la mezcla se filtró, las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de carbonato ácido de sodio y solución de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. Después de purificar el residuo mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/ácido fórmico), se obtuvieron 9 mg de un sólido.

análisis UPLC (Método 1) Rt = 0,94 min, masa encontrada ESI(+) 358,20.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆, señales seleccionadas): δ [ppm]= 0,99 (s, 3H), 1,38 - 1,78 (m, 6H), 1,91 (d, 1H), 2,02 - 2,20 (m, 2H), 2,87 (d, 2H), 6,12 (s., 1H), 7,19 (s., 1H), 7,25 - 7,38 (m, 2H), 7,50 - 7,64 (m, 2H), 7,70 - 7,97 (m, 2H), 8,42 (d, 1H), 8,59 (s, 1H).

5 Ejemplo 2

17-(5-metoxipiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida

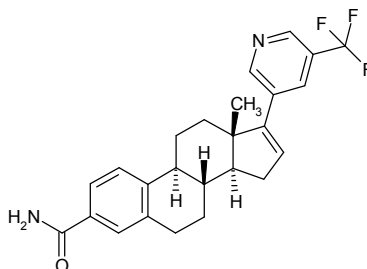


En forma análoga, se convirtieron 100 mg (0,24 mmol) de 17-iodooestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida y 53 mg (1,4 equiv.) de ácido 5-metoxipiridin-3-borónico usando 14 mg de tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) como catalizador para dar 7 mg del compuesto del título. análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,24 min, masa encontrada ESI(+) 388,22.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,99 (s, 3H), 1,37 - 1,67 (m, 4H), 1,74 (td, 1H), 1,85 - 1,97 (m, 1H), 2,04 - 2,18 (m, 2H), 2,20 - 2,37 (m, 2H), 2,79 - 2,97 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 6,16 (s., 1H), 7,16 (br. s., 1H), 7,20 - 7,33 (m), 7,52 - 7,62 (m, 2H), 7,80 (br. s., 1H), 8,16 (d, 1H), 8,20 (d, 1H).

Ejemplo 3

17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



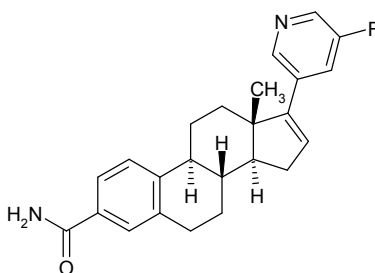
En forma análoga, se convirtieron 150 mg (0,37 mmol) de 17-iodooestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida y 141 mg (1,4 equiv.) de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5-(trifluorometil)piridina usando 21 mg de tetrakis(trifenilfosfin)paladio(0) como catalizador para dar 31 mg (20% del rendimiento teórico) del compuesto del título. análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,42 min, masa encontrada ESI(+) 426,19.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,01 (s, 3H), 1,38 - 1,68 (m), 1,75 (td, 1H), 1,84 - 1,96 (m, 1H), 2,07 - 2,20 (m, 2H), 2,22 - 2,44 (m), 2,79 - 3,01 (m, 2H), 6,36 (br. s., 1H), 7,19 (br. s., 1H), 7,27 - 7,34 (m, 1H), 7,52 - 7,66 (m, 2H), 7,82 (br. s., 1H), 8,04 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,87 - 8,95 (m, 1H).

Ejemplo 4

17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida

Método de Preparación A



Se cargaron 700 mg (1,85 mmol) de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico inicialmente en 15 ml de 2-metiltetrahidrofurano y 2 ml de NMP, se agregó 1,1'-carbonildiimidazol y clorhidrato de imidazol, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se agregaron 4,4 ml de solución acuosa de amoníaco 25% y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. Luego, se agregó ácido clorhídrico 1M, agua y acetato de etilo y la mezcla se agitó durante 10 min. Los sólidos se retiraron por filtración con succión y se secó. Rendimiento: 406 mg (58% del rendimiento teórico) del compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,99 (s, 3H), 1,38 - 1,78 (m, 5H), 1,85 - 1,96 (m, 1H), 2,04 - 2,20 (m, 2H), 2,20 - 2,44 (m, 3H), 2,81 - 2,93 (m, 2H), 6,23 - 6,30 (m, 1H), 7,18 (br. s., 1H), 7,30 (d, 1H), 7,54 - 7,72 (m, 3H), 7,82 (br. s., 1H), 8,41 - 8,52 (m, 2H).

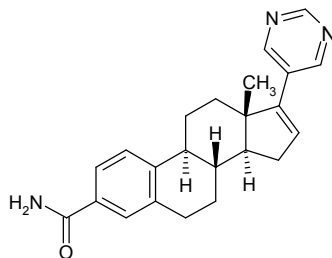
10 Método de Preparación B

Una mezcla de 50 mg de 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonitrilo en 3 ml de etanol y 2 ml de agua se mezcló con 86 mg (4 equiv.) de perborato de sodio tetrahidrato y la mezcla se calentó a 130°C a 300 watts en un microondas durante 30 min. Se agregaron 21 mg de perborato de sodio tetrahidrato y la mezcla se agitó a 130°C a 300 watts durante 15 min.

15 Se calentaron otros 98 mg de 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonitrilo en 5 ml de etanol y 3 ml de agua con 210 mg (5 equiv.) de perborato de sodio tetrahidrato a 130°C en un microondas durante 30 min. Las mezclas de reacción se combinaron y se extrajo tres veces con tert-butilmetiléter, se lavó con solución de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró, y el residuo se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 75 mg del compuesto del título.

20 Ejemplo 5

17-(pirimidin-5-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida

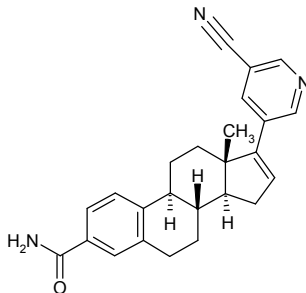


En forma análoga a la preparación del Ejemplo 6 (Método de Preparación B), se hicieron reaccionar 88 mg de 17-(pirimidin-5-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carbonitrilo con perborato de sodio a 140°C y 300 watts en un microondas. Después de la purificación por HPLC preparativa, se obtuvieron 11 mg del compuesto del título. C₂₃H₂₅N₃O análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,14 min, masa encontrada ESI(+) 359,20

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,99 (s, 3H), 1,35 - 1,80 (m, 5H), 1,85 - 1,96 (m, 1H), 2,07 - 2,20 (m, 2H), 2,26 - 2,44 (m, 3H), 2,82 - 2,93 (m, 2H), 6,28 - 6,33 (m, 1H), 7,18 (br. s., 1H), 7,30 (d, 1H), 7,55 - 7,62 (m, 2H), 7,82 (br. s., 1H), 8,83 (s, 2H), 9,04 (s, 1H).

30 Ejemplo 6

17-(5-cianopiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida

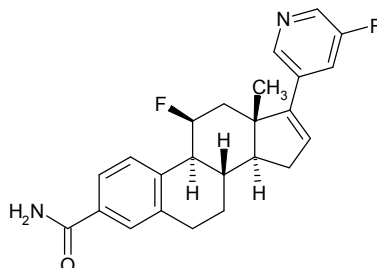


Se cargaron 17 mg (0,044 mmol) de ácido 17-(5-cianopiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico inicialmente en 0,4 ml de 2-metiltetrahidrofurano. Luego se agregaron 11 mg de 1,1'-carbonildiimidazol y 2 mg de clorhidrato de 1H-imidazol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se agregaron 79 µl de solución de amoníaco 33% y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, se mezcló con 10 ml de solución de ácido clorhídrico 1M, se extrajo con acetato de etilo y se concentró, y el producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (acetonitrilo/agua/ácido fórmico). Rendimiento: 9 mg del compuesto del título.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,00 (s, 3H), 1,35 - 1,50 (m, 1H), 1,50 - 1,68 (m, 3H), 1,73 (td, 1H), 1,85 - 1,98 (m, 1H), 2,07 - 2,23 (m, 2H), 2,25 - 2,36 (m, 2H), 2,36 - 2,44 (m, partly oculto por señal de DMSO), 2,83 - 2,95 (m, 2H), 6,33 - 6,36 (m, 1H), 7,19 (br. s., 1H), 7,31 (d, 1H), 7,55 - 7,61 (m, 2H), 7,82 (br. s., 1H), 8,28 (t, 1H), 8,87 (dd, 2H).

5 Ejemplo 7

11β-fluoro-17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida

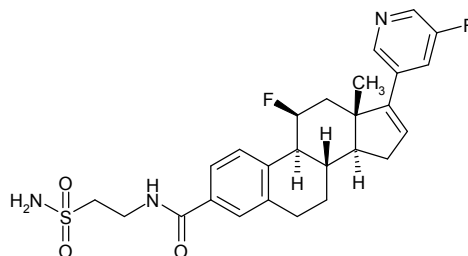


Se cargaron 100 mg de ácido (11β)-11-fluoro-17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico inicialmente en 3 ml de 2-metiltetrahidrofurano, luego se agregaron 62 mg (1,5 equiv.) de 1,1'-carbonildiimidazol y 13 mg de clorhidrato de imidazol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego se agregaron 597 μl de solución acuosa de amoníaco 25% y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se mezcló con 10 ml de solución de ácido clorhídrico 1M, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se concentró y se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 51 mg del compuesto del título. C₂₄H₂₄F₂N₂O análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,22 masa encontrada ESI(+) 394,19.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,14 (s, 3H), 1,40 - 1,55 (m, 1H), 1,73 - 2,03 (m, 4H), 2,13 - 2,25 (m, 1H), 2,27 - 2,38 (m, 1H), 2,50 - 2,60 (m, 1H), 2,67 (dd, 1H), 2,80 - 2,97 (m, 2H), 5,60 - 5,81 (1H), 6,30 (br. s., 1H), 7,22 (br. s., 1H), 7,40 (d, 1H), 7,55 - 7,63 (m, 2H), 7,71 (dt, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,45 (d, 1H), 8,48 - 8,55 (m, 1H).

Ejemplo 8

11β-fluoro-17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-(2-sulfamoiletil)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida

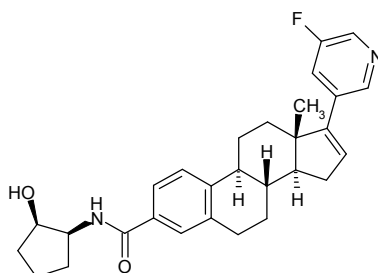


A una mezcla de 100 mg de ácido 11β-fluoro-17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico y 81 mg (2 equiv.) de clorhidrato de 2-aminoetan-1-sulfonamida en 0,5 ml de DMF y 3 ml de THF se agregaron 39 mg de 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol hidrato, 97 mg (2 equiv.) de clorhidrato de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N'*-etilcarbodiimida (EDC) [CAS 25952-53-8] y 0,11 ml de trietilamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Luego de la adición de agua, la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo, y las fases orgánicas combinadas se concentraron y se purificó mediante HPLC preparativa. Rendimiento: 24 mg del compuesto del título. C₂₆H₂₉F₂N₃O₃S análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,19 min, masa encontrada ESI(+) 501,19.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,14 (s, 3H), 1,48 (qd, 1H), 1,75 - 2,01 (m, 4H), 2,14 - 2,24 (m, 1H), 2,28 - 2,37 (m, 1H), 2,48 - 2,66 (m, 2H), 2,71 - 2,77 (m, 0,5H), 2,82 - 2,97 (m, 2H), 3,19 (dd, 2H), 3,56 - 3,63 (m, 2H), 5,64 (br. s., 0,5H), 5,76 (br. s., 0,5H), 6,28 - 6,32 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,53 - 7,59 (m, 2H), 7,69 - 7,74 (m, 1H), 8,43 - 8,53 (m, 3H).

Ejemplo 9

17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(1*S*,2*R*)-2-hidrox ciclopentil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



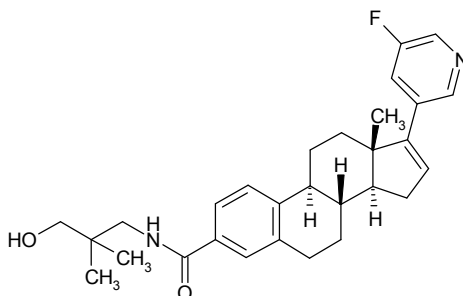
En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 73 mg de clorhidrato de (1R,2S)-2-aminociclopentan-1-ol (1:1) para dar 75 mg del compuesto del título.

5 Análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,40 min, masa encontrada ESI(+) 460,25.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,00 (s, 3H), 1,42 - 1,97 (m, 12H), 2,03 - 2,21 (m, 2H), 2,21 - 2,44 (m, 3H), 2,84 - 2,94 (m, 2H), 3,94 - 4,05 (m, 2H), 4,68 (d, 1H), 6,24 - 6,29 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,54 - 7,71 (m, 4H), 8,41 - 8,51 (m, 2H).

Ejemplo 10

10 **17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[2-(hidroximetil)-2-metilpropil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida**

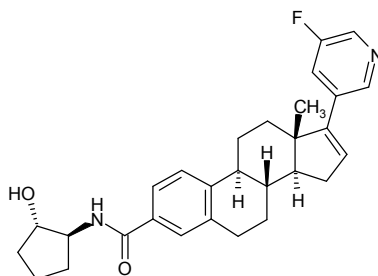


En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 55 mg de 3-amino-2,2-dimetilpropan-1-ol para dar 53 mg del compuesto del título. Después de la purificación por HPLC preparativa, el producto crudo se mezcló con 1 ml de DMSO, y los sólidos restantes se retiraron por filtración con succión y se enjuagó tres veces con 0,5 ml cada vez de DMSO. El material filtrado se mezcló con agua y solución saturada de carbonato ácido de sodio, y después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentró. Rendimiento: 54 mg del compuesto del título.

15 ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,79 (s, 6H), 1,00 (s, 3H), 1,37 - 1,66 (m, 4H), 1,74 (td, 1H), 1,87 - 1,96 (m, 1H), 2,07 - 2,20 (m, 2H), 2,24 - 2,44 (m, 3H), 2,84 - 2,96 (m, 2H), 3,09 (dd, 4H), 4,59 (t, 1H), 6,27 (br. s., 1H), 7,32 (d, 1H), 7,52 - 7,59 (m, 2H), 7,68 (dt, 1H), 8,25 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (s, 1H).

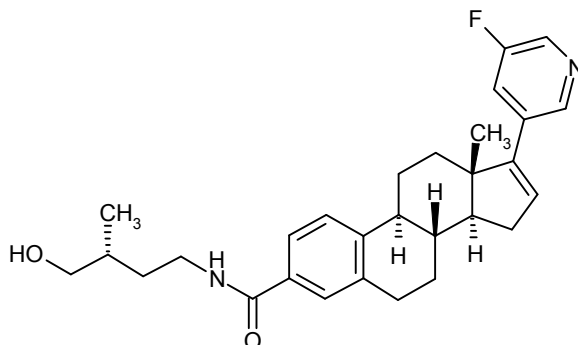
Ejemplo 11

17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(1S,2S)-2-hidroxiciclopentil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



25 En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 72 mg de clorhidrato de (1S,2S)-2-aminociclopentan-1-ol (1:1) para dar 79 mg del compuesto del título. C₂₉H₃₃FN₂O₂ análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,39 min, masa encontrada ESI(+) 460,25.

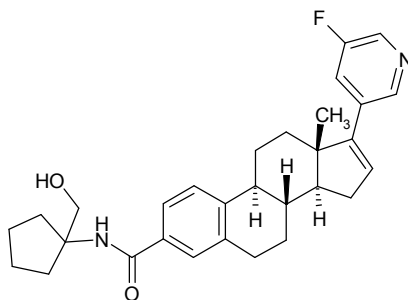
30 ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,99 (s, 3H), 1,32 - 2,02 (m, 13H), 2,05 - 2,20 (m, 2H), 2,24 - 2,43 (m, 3H), 2,50 (br. s., 1H), 2,83 - 2,93 (m, 2H), 3,25 (s, 1H), 3,89 - 3,99 (m, 2H), 4,70 (d, 1H), 6,24 - 6,29 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,51 - 7,60 (m, 2H), 7,67 (dt, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,41 - 8,52 (m, 2H).

Ejemplo 12**17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(R)-3-(hidroximetil)butil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida**

En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 55 mg de (2R)-4-amino-2-metilbutan-1-ol para dar 70 mg del compuesto del título.

$C_{29}H_{35}FN_2O_2$ análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,38 min, masa encontrada ESI(+) 462,27.

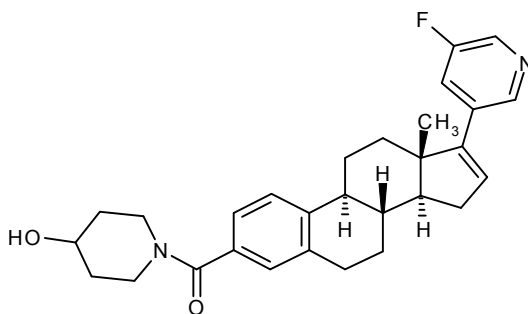
1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,84 (d, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,16 - 1,29 (m, 1H), 1,35 - 1,79 (m, 7H), 1,91 (d, 1H), 2,04 - 2,21 (m, 2H), 2,25 - 2,44 (m, 3H), 2,82 - 2,93 (m, 2H), 3,14 - 3,25 (m, 4H), 4,39 (t, 1H), 6,26 (br. s., 1H), 7,30 (d, 1H), 7,50 - 7,59 (m, 2H), 7,64 - 7,71 (dd, 1H), 8,24 (t, 1H), 8,41 - 8,52 (m, 2H).

Ejemplo 13**17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[1-(hidroximetil)ciclopentil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida**

En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 61 mg de (1-aminociclopentil)metanol para dar 34 mg del compuesto del título.

$C_{30}H_{35}FN_2O_2$ análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,50 min, masa encontrada ESI(+) 474,27.

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,37 - 1,78 (m, 11H), 1,86 - 2,02 (m, 3H), 2,05 - 2,20 (m, 2H), 2,25 - 2,41 (m, 3H), 2,83 - 2,92 (m, 2H), 3,52 (d, 2H), 4,80 (t, 1H), 6,26 (br. s., 1H), 7,28 (d, 1H), 7,48 - 7,57 (d, 3H), 7,64 - 7,71 (m, 1H), 8,41 - 8,51 (m, 2H).

Ejemplo 14**cetona de 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ilo 4-hidroxipiperidin-1-ilo**

En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 54 mg de piperidin-4-ol para dar 74 mg del compuesto del título.

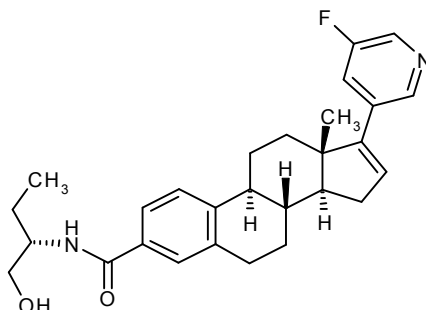
Análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,33 min, masa encontrada ESI(+) 460,25.

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,00 (s, 3H), 1,18 - 1,97 (m, 10H), 2,03 - 2,43 (m, 5H), 2,79 - 2,92 (m, 2H),

3,03 – 3,19 (m, 2H), 3,53 (br. s., 1H), 3,62 – 3,75 (m, 1H), 3,94 (br. s., 1H), 4,72 (d, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,99 – 7,13 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,63 – 7,71 (m, 1H), 8,39 – 8,53 (m, 2H).

Ejemplo 15

17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(S)-1-(hidroximetil)propil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



5

En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 47 mg de (2S)-2-aminobutan-1-ol para dar 74 mg del compuesto del título.

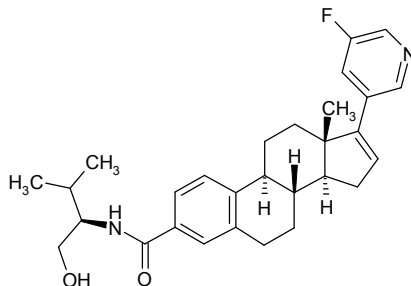
C₂₈H₃₃FN₂O₂ análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,38 min, masa encontrada ESI(+) 448,25.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,82 (t, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,31 – 1,80 (m, 7H), 1,85 – 1,97 (m, 1H), 2,05 – 2,43 (m, 5H), 2,82 – 2,94 (m, 2H), 3,31 – 3,46 (m, 1H), 3,74 – 3,89 (m, 1H), 4,59 (t, 1H), 6,27 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,53 – 7,61 (m, 2H), 7,64 – 7,71 (m, 1H), 7,81 (d, 1H), 8,39 – 8,53 (m, 2H).

10

Ejemplo 16

17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



15 En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 55 mg de (2R)-2-amino-3-metilbutan-1-ol para dar 78 mg del compuesto del título.

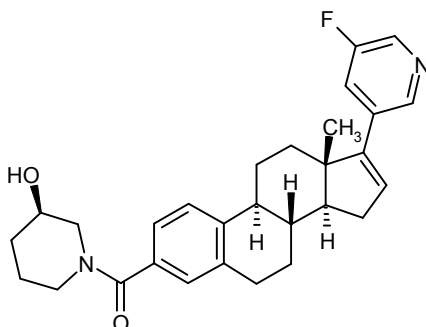
C₂₉H₃₅FN₂O₂ análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,43 min, masa encontrada ESI(+) 462,27.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,83 (d, 3H), 0,86 (d, 3H), 0,99 (s, 3H), 1,39 – 1,67 (m, 4H), 1,68 – 1,79 (m, 1H), 1,81 – 1,96 (m, 2H), 2,03 – 2,22 (m, 2H), 2,22 – 2,41 (m, 3H), 2,82 – 2,95 (m, 2H), 3,47 (t, 2H), 3,70 – 3,82 (m, 1H), 4,49 (t, 1H), 6,27 (br. s., 1H), 7,30 (d, 1H), 7,53 – 7,61 (m, 2H), 7,63 – 7,72 (m, 1H), 7,76 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (s, 1H).

20

Ejemplo 17

cetona de 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ilo (R)-3-hidroxipiperidin-1-ilo



25

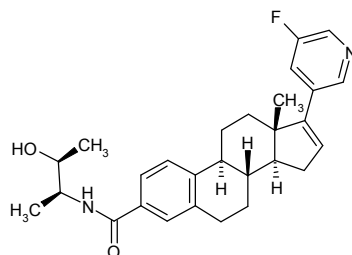
En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 73 mg de (3*R*)-piperidin-3-ol para dar 75 mg del compuesto del título.

C₂₉H₃₃FN₂O₂ análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,37 min, masa encontrada ESI(+) 460,25.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,00 (s, 3H), 1,22 - 1,99 (m, 11H), 2,03 - 2,43 (m, 5H), 2,72 - 3,14 (4H, incluye singlete ancho a 3,02 ppm), 3,44 (singlete ancho, 2H), 3,83 (singlete ancho, 0,6H), 4,13 (singlete ancho, 0,4H), 4,70 - 4,96 (señal ancha, 0,9H), 6,26 (s., 1H), 7,01 - 7,13 (m, 2H), 7,29 (d, 1H), 7,63 - 7,72 (m, 1H), 8,39 - 8,53 (m, 2H).

Ejemplo 18

rel-17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-metilpropil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida

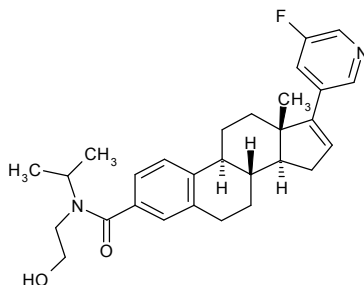


En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 67 mg de clorhidrato de *rel*-(2*S*,3*S*)-2-amino-1-metilpropan-1-ol (1:1) para dar 80 mg del compuesto del título.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,91 - 1,03 (m, 6H), 1,06 (d, 3H), 1,35 - 1,80 (m, 5H), 1,85 - 1,97 (m, 1H), 2,03 - 2,42 (m, 5H), 2,81 - 2,94 (m, 2H), 3,59 - 3,69 (m, 1H), 3,85 - 3,99 (m, 1H), 4,56 (d, 1H), 6,27 (br. s., 1H), 7,30 (d, 1H), 7,50 - 7,61 (m, 2H), 7,64 - 7,80 (m, 2H), 8,39 - 8,53 (m, 2H).

Ejemplo 19

17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-isopropiloestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida

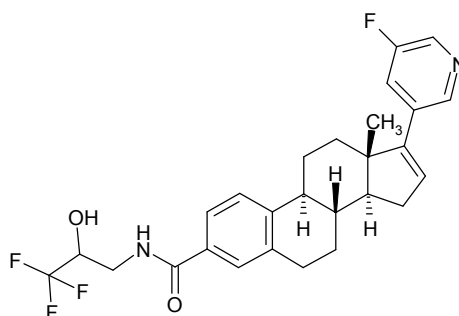


En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 55 mg de 2-(isopropilamino)etan-1-ol para dar 27 mg del compuesto del título.

¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,01 - 1,14 (m, 12H), 1,41 - 1,52 (m, 1H), 1,54 - 1,71 (m, 4H), 1,77 (td, 1H), 1,90 - 1,98 (m, 1H), 2,10 - 2,24 (m, 2H), 2,30 - 2,39 (m, 2H), 2,40 - 2,46 (m, 1H), 2,83 - 2,95 (m, 2H), 3,54 (br. s., 2H), 3,87 (br. s., 1H), 4,72 (br. s., 1H), 6,30 (dd, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,70 (dt, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,52 (t, 1H).

Ejemplo 20

17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(*RS*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



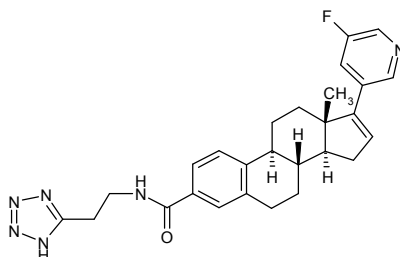
En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 250 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 171 mg de 2-amino-1-(trifluorometil)etan-1-ol para dar 161 mg del compuesto del título.

C₂₇H₂₈F₄N₂O₂ análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,45 min, masa encontrada ESI(+) 488,21.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,99 (s, 3H), 1,35 - 1,80 (m, 5H), 1,85 - 1,97 (m, 1H), 2,05 - 2,21 (m, 2H), 2,25 - 2,43 (m, 3H), 2,81 - 2,95 (m, 2H), 3,18 - 3,26 (m, 1H), 3,49 - 3,62 (m, 1H), 4,07 - 4,22 (m, 1H), 6,40 - 6,30 (m, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,52 - 7,62 (m, 2H), 7,64 - 7,73 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,47 - 8,51 (m, 1H), 8,55 (t, 1H).

Ejemplo 21

17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



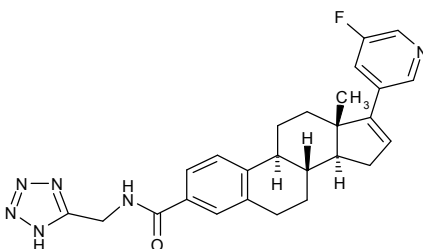
En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 60 mg de 2-(1H-tetrazol-5-il)etan-1-amina para dar 4 mg del compuesto del título.

Análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,27 min, masa encontrada ESI(+) 472,24.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,99 (m, 3H), 1,34 - 1,79 (m, 5H), 1,84 - 1,98 (m, 1H), 2,04 - 2,21 (m, 2H), 2,25 - 2,40 (m, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,81 - 2,93 (m, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,51 - 3,64 (m, 2H), 6,27 (s., 1H), 7,31 (d, 1H), 7,47 - 7,56 (m, 2H), 7,68 (dt, 1H), 8,39 - 8,54 (m, 3H).

Ejemplo 22

17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-(1H-tetrazol-5-ilmetil)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



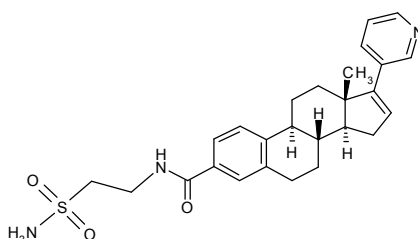
En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 53 mg de 1-(1H-tetrazol-5-il)metilamina para dar 14 mg del compuesto del título.

C₂₆H₂₇FN₆O análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,27 min, masa encontrada ESI(+) 458,22.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,00 (s, 3H), 1,38 - 1,68 (m, 4H), 1,74 (td, 1H), 1,86 - 1,97 (m, 1H), 2,07 - 2,21 (m, 2H), 2,24 - 2,43 (m, 3H), 2,83 - 2,95 (m, 2H), 4,69 (d, 2H), 6,24 - 6,30 (m, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,58 - 7,65 (m, 2H), 7,68 (dt, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (t, 1H), 9,05 (t, 1H).

Ejemplo 23

17-(3-piridil)-N-(2-sulfamoiletil)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



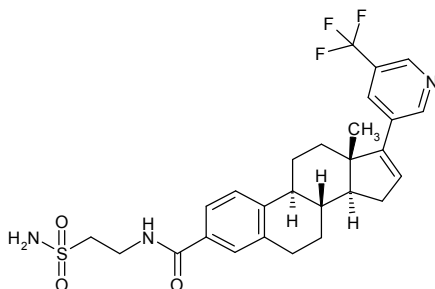
En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(3-piridil)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 89 mg de clorhidrato de 2-aminoetan-1-sulfonamida (1:1) para dar 84 mg del compuesto del título.

análisis UPLC (Método 1) Rt = 0,93 min, masa encontrada ESI(+) 465,21.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,99 (s, 3H), 1,37 - 1,67 (m, 4H), 1,73 (td, 1H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 2,05 - 2,17 (m, 2H), 2,24 - 2,44 (m, 3H), 2,82 - 2,96 (m, 2H), 3,14 - 3,23 (m, 2H), 3,54 - 3,66 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 6,91 (s, 2H), 7,29 - 7,36 (m, 2H), 7,51 - 7,59 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 8,39 - 8,45 (m, 1H), 8,48 (t, 1H), 8,58 - 8,61 (m, 1H).

Ejemplo 24

5 ***N*-(2-sulfamoiletil)-17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida**



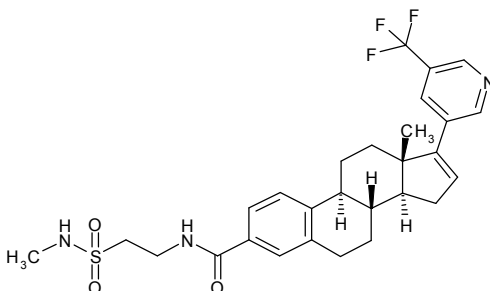
En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 70 mg de ácido 17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]oestra-1,3,5-(10),16-tetraen-3-carboxílico con 53 mg de clorhidrato de 2-aminoetan-1-sulfonamida (1:1) para dar 58 mg del compuesto del título.

10 C₂₇H₃₀F₃N₃O₃S análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,39 min, masa encontrada ESI(+) 533,20.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,01 (s, 3H), 1,38 - 1,67 (m, 4H), 1,76 (td, 1H), 1,86 - 1,97 (m, 1H), 2,07 - 2,20 (m, 2H), 2,27 - 2,43 (m, 3H), 2,82 - 2,95 (m, 2H), 3,19 (dd, 2H), 3,53 - 3,65 (m, 2H), 6,35 - 6,38 (m, 1H), 6,91 (s, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,51 - 7,57 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 8,48 (t, 1H), 8,82 - 8,85 (m, 1H), 8,90 (d, 1H).

Ejemplo 25

15 ***N*-[2-(*N*-metilsulfamoil)etil]-17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida**



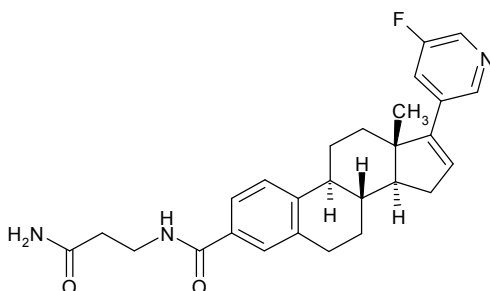
En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 70 mg de ácido 17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]oestra-1,3,5-(10),16-tetraen-3-carboxílico con 57 mg de clorhidrato de 2-amino-*N*-metiletan-1-sulfonamida (1:1) para dar 30 mg del compuesto del título.

20 C₂₈H₃₂F₃N₃O₃S análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,45 min, masa encontrada ESI(+) 547,21.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,01 (s, 3H), 1,38 - 1,68 (m, 4H), 1,76 (td, 1H), 1,88 - 1,96 (m, 1H), 2,08 - 2,20 (m, 2H), 2,27 - 2,39 (m, 2H), 2,39 - 2,44 (m), 2,55 (s, 3H), 2,84 - 2,96 (m, 2H), 3,21 (dd, 2H), 3,51 - 3,58 (m, 2H), 6,34 - 6,38 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,51 - 7,58 (m, 2H), 8,02 - 8,05 (m, 1H), 8,46 (t, 1H), 8,82 - 8,85 (m, 1H), 8,90 (d, 1H).

25 Ejemplo 26

***N*-(3-amino-3-oxopropil)-17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida**



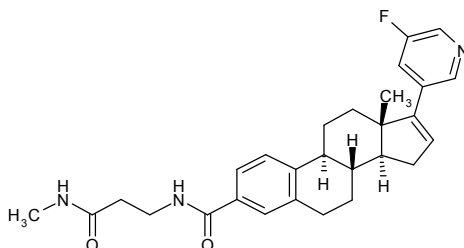
En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 66 mg de β -alaninamida para dar 87 mg del compuesto del título.

$C_{27}H_{30}FN_3O_2$ análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,22 min, masa encontrada ESI(+) 447,23.

- 5 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0,99 (s, 3H), 1,34 - 1,80 (m, 5H), 1,84 - 1,96 (m, 1H), 2,06 - 2,44 (8H, incluye triplet a 2,30 ppm), 2,82 - 2,93 (m, 2H), 3,32 - 3,43 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,79 (br. s., 1H), 7,25 - 7,37 (m, 2H), 7,50 - 7,58 (m, 2H), 7,65 - 7,72 (m, 1H), 8,34 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,47 - 8,50 (m, 1H).

Ejemplo 27

17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[3-(metilamino)-3-oxopropil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



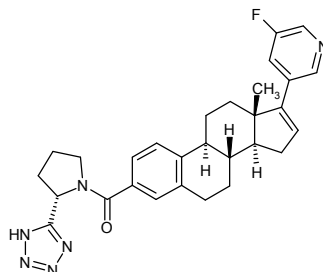
- 10 En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 73 mg de clorhidrato de N-metil- β -alaninamida (1:1) para dar 45 mg del compuesto del título.

$C_{28}H_{32}FN_3O_2$ análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,26 min, masa encontrada ESI(+) 461,25.

- 15 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 0,99 (s, 3H), 1,34 - 1,80 (m, 5H), 1,85 - 1,96 (m, 1H), 2,05 - 2,43 (m, 7H), 2,53 (d, 3H), 2,80 - 2,96 (m, 2H), 3,33 - 3,45 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,49 - 7,59 (m, 2H), 7,68 (dt, 1H), 7,73 - 7,83 (m, 1H), 8,36 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,46 - 8,52 (m, 1H).

Ejemplo 28

cetona de 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ilo (S)-2-(1H-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-ilo



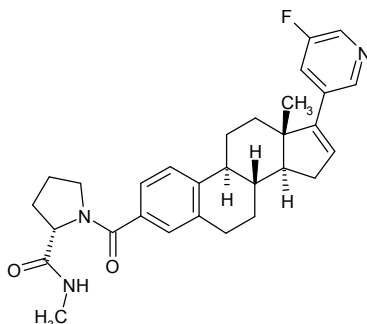
- 20 En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 74 mg de 5-[(2S)-pirrolidin-2-il]-1H-tetrazol para dar 83 mg del compuesto del título.

análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,35 min, masa encontrada ESI(+) 498,25.

- 25 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,00 (s, 3H), 1,35 - 2,42 (m), 2,78 - 2,96 (m, 2H), 3,44 - 3,59 (m, 1H), 3,62 - 3,75 (m, 1H), 5,19 (br. s., 0,1H), 5,32 - 5,49 (m, 0,9H), 6,27 (br. s., 1H), 6,68 - 6,92 (br. s., 0,2H), 7,01 - 7,20 (br. s., 0,2H), 7,20 - 7,43 (m, 2,6H), 7,63 - 7,75 (m, 1H), 8,40 - 8,55 (m, 2H).

Ejemplo 29

1-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil]-N-metil-L-prolinamida



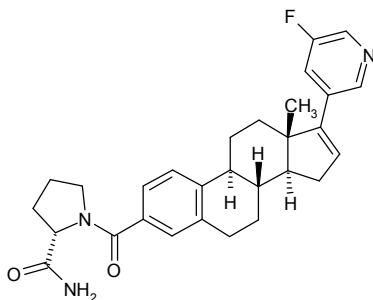
En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 68 mg de *N*-metil-L-prolinamida para dar 85 mg del compuesto del título.

Análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,32 min, masa encontrada ESI(+) 487,26.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,00 (s, 3H), 1,32 – 2,42 (m, 15H), 2,58 (d, 3H), 2,75 – 2,95 (m, 2H), 3,32 – 3,62 (m), 4,00 – 4,08 (m), 4,29 – 4,39 (m), 6,23 – 6,32 (m, 1H), 6,96 – 7,06 (m, 0,5H), 7,21 – 7,36 (m, 2,5H), 7,64 – 7,82 (m, 2H), 8,43 (d, 1H), 8,47 – 8,51 (m, 1H).

Ejemplo 30

1-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil]-L-prolinamida



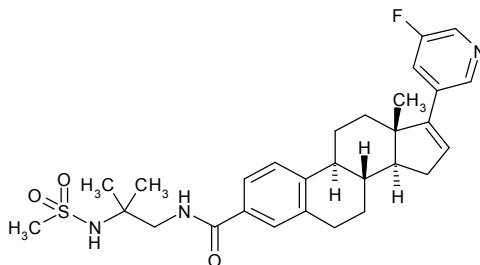
En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 60 mg de L-prolinamida para dar 92 mg del compuesto del título.

Análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,29 min, masa encontrada ESI(+) 473,25.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,00 (s, 3H), 1,33 – 1,96 (m, 9H), 2,00 – 2,42 (m), 2,77 – 2,94 (m, 2H), 3,31 – 3,42 (m), 3,43 – 3,62 (m), 4,07 – 4,16 (m, 0,3H), 4,26 – 4,36 (m, 0,7H), 6,27 (br. s., 1H), 6,85 – 7,00 (m, 1H), 7,02 – 7,12 (m, 0,5H), 7,20 – 7,40 (m, 3,5H), 7,68 (d, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (s, 1H).

Ejemplo 31

17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-{2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propil}oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



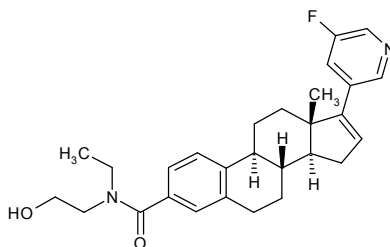
En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 107 mg de *N*-[1-(aminometil)-1-metiletil]metansulfonamida para dar 95 mg del compuesto del título.

C₂₉H₃₆FN₃O₃S análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,40 min, masa encontrada ESI(+) 525,25.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,00 (s, 3H), 1,23 (s, 6H), 1,39 – 1,79 (m, 5H), 1,85 – 1,97 (m, 1H), 2,05 – 2,41 (m, 5H), 2,84 – 2,99 (5H, incluye singlet a 2,93 ppm), 3,34 (d, 2H), 6,27 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,53 – 7,61 (m, 2H), 7,68 (dt, 1H), 8,25 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,48 – 8,52 (m, 1H).

Ejemplo 32

N-etil-17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-(2-hidroxietil)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-

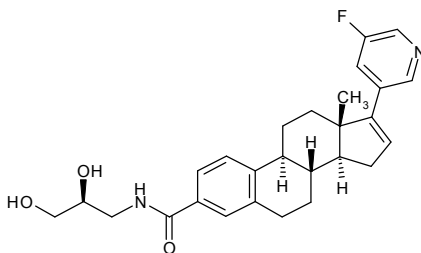
tetraen-3-carboxílico con 47 mg de 2-(etilamino)etan-1-ol para dar 75 mg del compuesto del título.

análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,38 min, masa encontrada ESI(+) 448,25.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,00 (s, 3H), 1,07 (br. s., 3H), 1,37 - 1,67 (m, 4H), 1,74 (td, 1H), 1,86 - 1,94 (m, 1H), 2,07 - 2,20 (m, 2H), 2,25 - 2,45 (m, 3H), 2,81 - 2,90 (m, 2H), 3,23 (br. s.), 3,42 (br. s.), 3,54 (br. s.), 4,71 (t, 1H), 6,24 - 6,29 (m, 1H), 7,00 - 7,11 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,65 - 7,71 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (t, 1H).

Ejemplo 33

N-[(*S*)-2,3-dihidroxiopropil]-17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



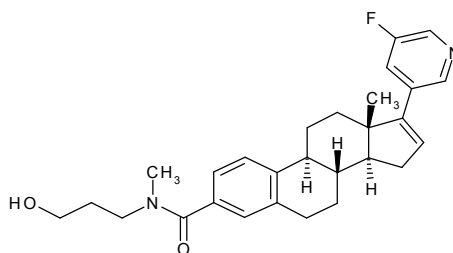
En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 58 mg de (2*S*)-3-aminopropan-1,2-diol para dar 80 mg del compuesto del título.

análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,22 min, masa encontrada ESI(+) 450,23.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,99 (s, 3H), 1,34 - 1,79 (m, 5H), 1,85 - 1,96 (m, 1H), 2,05 - 2,44 (m, 5H), 2,82 - 2,97 (m, 2H), 3,09 - 3,23 (m, 1H), 3,23 - 3,40 (m, obscured by agua signal), 3,53 - 3,63 (m, 1H), 4,53 (t, 1H), 4,76 (d, 1H), 6,27 (br. s., 1H), 7,31 (d, 1H), 7,53 - 7,62 (m, 2H), 7,68 (dt, 1H), 8,24 (t, 1H), 8,42 - 8,52 (m, 2H).

Ejemplo 34

17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-(3-hidroxipropil)-*N*-metiloestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



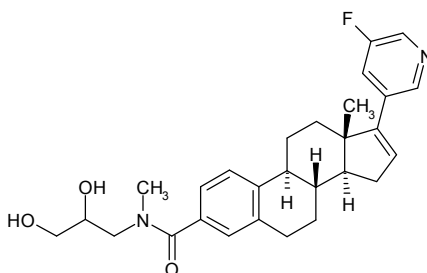
En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 47 mg de 3-(metilamino)propan-1-ol para dar 83 mg del compuesto del título.

Análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,34 min, masa encontrada ESI(+) 448,25.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,00 (s, 3H), 1,37 - 1,51 (m, 1H), 1,52 - 1,78 (m, 6H), 1,86 - 1,94 (m, 1H), 2,07 - 2,20 (m, 2H), 2,25 - 2,45 (m, 3H), 2,80 - 2,93 (m, 5H), 3,42 (br. s.), 4,42 (br. s., 1H), 6,27 (dd, 1H), 7,01 - 7,12 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (t, 1H).

Ejemplo 35

N-[(*RS*)-2,3-dihidroxiopropil]-17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-metiloestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 56 mg de 3-(metilamino)propan-1,2-diol para dar 68 mg del compuesto del título.

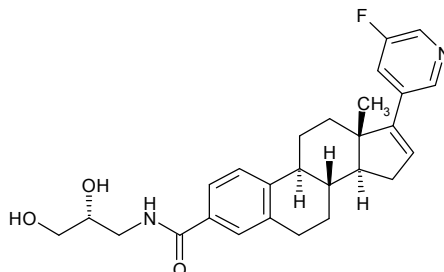
Análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,25 min, masa encontrada ESI(+) 464,25.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,00 (s, 3H), 1,37 - 1,67 (m, 4H), 1,74 (td, 1H), 1,86 - 1,94 (m, 1H), 2,07 - 2,20 (m, 2H), 2,25 - 2,45 (m, 3H), 2,85 (br. s., 2H), 2,94 (s, 3H), 3,12 (br. s.), 3,23 (br. s.), 3,32 (br. s.), 3,51 (br. s.),

3,66 (br. s.), 3,75 (br. s.), 4,52 (br. s., 1H), 4,80 (br. s.), 4,86 (br. s.), 6,27 (br. s., 1H), 7,06 - 7,17 (m, 2H), 7,28 (br. s., 1H), 7,68 (dt, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,47 - 8,51 (m, 1H).

Ejemplo 36

N-[(*R*)-2,3-dihidroxiopropil]-17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



5

En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 48 mg de (*R*)-3-aminopropan-1,2-diol para dar 65 mg del compuesto del título.

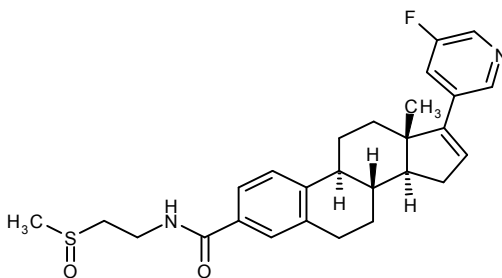
análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,22 min, masa encontrada ESI(+) 450,23.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,00 (s, 3H), 1,38 - 1,66 (m, 4H), 1,74 (td, 1H), 1,87 - 1,95 (m, 1H), 2,08 - 2,19 (m, 2H), 2,26 - 2,45 (m, 3H), 2,84 - 2,93 (m, 2H), 3,12 - 3,20 (m, 1H), 3,25 - 3,37 (m, 3H), 3,55 - 3,62 (m, 1H), 4,51 (t, 1H), 4,75 (d, 1H), 6,27 (dd, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,53 - 7,59 (m, 2H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 8,22 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (t, 1H).

10

Ejemplo 37

17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[2-(metilsulfinil)etil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



15

En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 57 mg de 2-(metilsulfinil)etan-1-amina para dar 85 mg del compuesto del título.

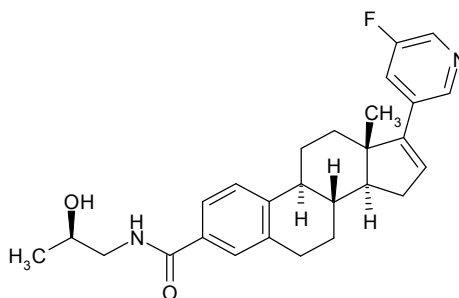
análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,24 min, masa encontrada ESI(+) 466,21.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,00 (s, 3H), 1,35 - 1,80 (m, 5H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 2,06 - 2,41 (m, 6H), 2,55 (s, 3H), 2,78 - 2,92 (m, 3H), 2,92 - 3,06 (m, 1H), 3,47 - 3,67 (m, 2H), 6,24 - 6,30 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,52 - 7,59 (m, 2H), 7,64 - 7,71 (m, 1H), 8,41 - 8,51 (m, 2H), 8,59 (t, 1H).

20

Ejemplo 38

17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(*R*)-2-hidroxiopropil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 40 mg de (*R*)-1-aminopropan-2-ol para dar 75 mg del compuesto del título.

Análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,32 min, masa encontrada ESI(+) 434,24.

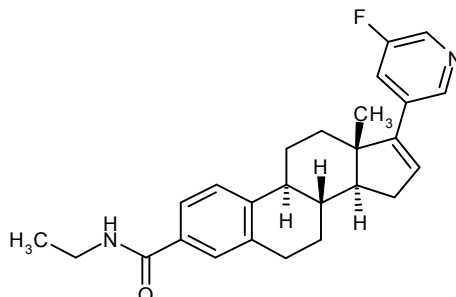
¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,95 - 1,07 (m, 6H), 1,35 - 1,81 (m, 5H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 2,06 - 2,44 (m,

25

5H), 2,50 (br. s., 1H), 2,83 - 2,93 (m, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,68 - 3,79 (m, 1H), 4,67 (d, 1H), 6,23 - 6,29 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,52 - 7,60 (m, 2H), 7,67 (dt, 1H), 8,21 (t, 1H), 8,41 - 8,51 (m, 2H).

Ejemplo 39

N-etil-17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



5

En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 43 mg de clorhidrato de etan-1-amina (1:1) para dar 75 mg del compuesto del título.

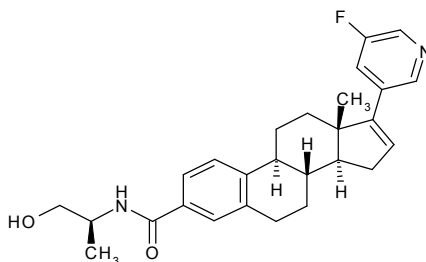
Análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,44 min, masa encontrada ESI(+) 404,23.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,99 (s, 3H), 1,07 (t, 3H), 1,35 - 1,79 (m, 5H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 2,06 - 2,44 (m, 5H), 2,82 - 2,93 (m, 2H), 3,17 - 3,26 (m), 6,23 - 6,29 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,50 - 7,58 (m, 2H), 7,64 - 7,71 (m, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,41 - 8,51 (m, 2H).

10

Ejemplo 40

17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(*S*)-1-(hidroximetil)etil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



15 En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 40 mg de (2*S*)-2-aminopropan-1-ol para dar 79 mg del compuesto del título.

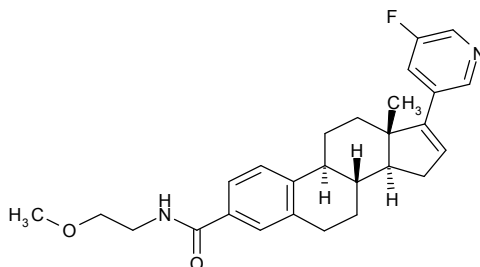
Análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,32 min, masa encontrada ESI(+) 434,24.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,00 (s, 3H), 1,08 (d, 3H), 1,35 - 1,67 (m, 4H), 1,74 (td, 1H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 2,06 - 2,20 (m, 2H), 2,25 - 2,44 (m, 3H), 2,83 - 2,93 (m, 2H), 3,23 - 3,33 (m, partly concealed by agua signal), 3,37 - 3,46 (m, 1H), 3,88 - 4,04 (m, 1H), 4,64 (t, 1H), 6,22 - 6,30 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,51 - 7,60 (m, 2H), 7,67 (dt, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,40 - 8,51 (m, 2H).

20

Ejemplo 41

17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-(2-metoxietil)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



25 En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 40 mg de 2-metoxietan-1-amina para dar 77 mg del compuesto del título.

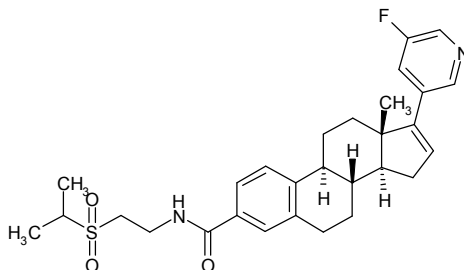
Análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,41 min, masa encontrada ESI(+) 434,24.

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,99 (s, 3H), 1,35 - 1,79 (m, 5H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 2,06 - 2,44 (m, 5H), 2,83 - 2,93 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,32 - 3,46 (m, 4H), 6,23 - 6,29 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,52 - 7,60 (m, 2H), 7,64 -

7,71 (m, 1H), 8,29 – 8,37 (m, 1H), 8,40 - 8,51 (m, 2H).

Ejemplo 42

17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[2-(isopropilsulfonil)etil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



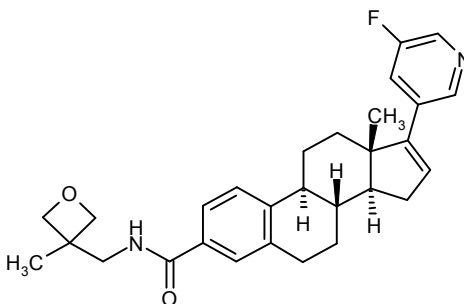
- 5 En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 80 mg de 2-(isopropilsulfonil)etan-1-amina para dar 71 mg del compuesto del título.

$C_{29}H_{35}FN_2O_3S$ análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,40 min, masa encontrada ESI(+) 510,24.

- 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,00 (s, 3H), 1,21 (d, 6H), 1,36 - 1,79 (m, 5H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 2,06 - 2,44 (m, 5H), 2,83 - 2,93 (m, 2H), 3,21 - 3,35 (m, partly concealed by agua signal), 3,61 (q, 2H), 6,22 - 6,30 (m, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,51 - 7,58 (m, 2H), 7,67 (dt, 1H), 8,39 - 8,51 (m, 2H), 8,55 (t, 1H).

Ejemplo 43

17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(3-metiloxetan-3-il)metil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



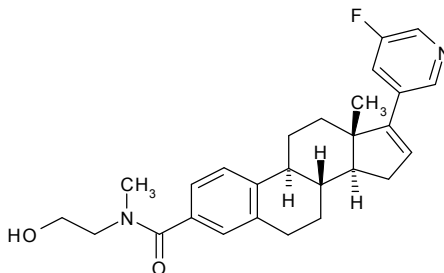
- 15 En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 54 mg de 1-(3-metiloxetan-3-il)metilamina para dar 69 mg del compuesto del título.

Análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,40 min, masa encontrada ESI(+) 460,25.

1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,00 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,35 - 1,80 (m, 5H), 1,85 - 1,97 (m, 1H), 2,06 - 2,41 (m, 5H), 2,83 - 2,95 (m, 2H), 3,40 (d, 2H), 4,15 (d, 2H), 4,44 (d, 2H), 6,27 (br. s., 1H), 7,33 (d, 1H), 7,52 - 7,71 (m, 3H), 8,40 - 8,52 (m, 3H).

20 Ejemplo 44

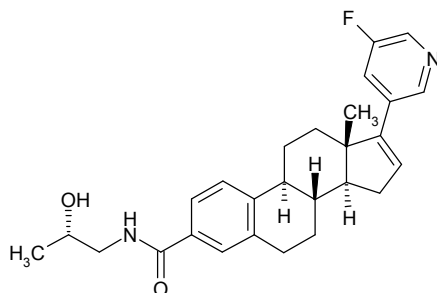
17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-(2-hidroxietil)-N-metiloestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida



En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 40 mg de 2-(metilamino)etan-1-ol para dar 55 mg del compuesto del título.

- 25 Análisis UPLC (Método 1) Rt = 1,31 min, masa encontrada ESI(+) 434,24.

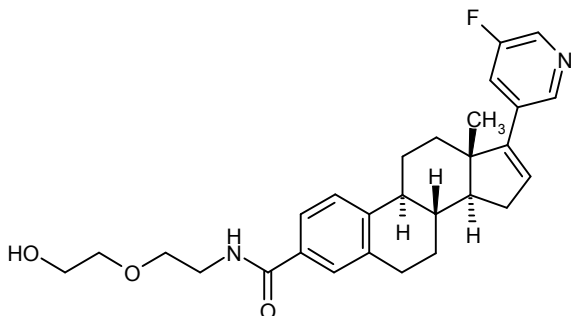
1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,00 (s, 3H), 1,34 - 1,80 (m, 5H), 1,84 - 1,95 (m, 1H), 2,05 - 2,42 (m, 5H), 2,79 - 2,97 (5H, incluye s a 2,92 ppm), 3,45 (br. s.), 3,55 (br. s.), 4,71 (t, 1H), 6,21 - 6,31 (m, 1H), 7,03 - 7,15 (m, 2H), 7,28 (d, 1H), 7,68 (dt, 1H), 8,40 - 8,51 (m, 2H).

Ejemplo 45**17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(S)-2-hidroxiopropil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida**

En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 40 mg de (S)-1-(aminometil)etan-1-ol para dar 92 mg del compuesto del título.

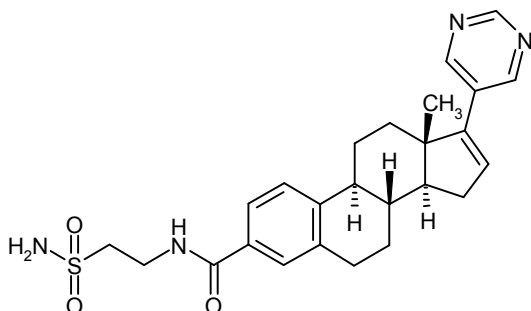
$C_{27}H_{31}FN_2O_2$ análisis UPLC (Método 1) $R_t = 1,32$ min, masa encontrada ESI(+) 434,24.

1H RMN (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm] = 0,95 - 1,07 (m, 6H), 1,35 - 1,79 (m, 5H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 2,06 - 2,41 (m, 5H), 2,83 - 2,93 (m, 2H), 3,15 (t, 2H), 3,67 - 3,79 (m, 1H), 4,67 (d, 1H), 6,23 - 6,29 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,52 - 7,60 (m, 2H), 7,64 - 7,71 (m, 1H), 8,21 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,46 - 8,51 (m, 1H).

Ejemplo 46**17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-[(S)-2-hidroxiopropil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida**

En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 56 mg de 2-(2-aminoetoxi)etan-1-ol para dar 64 mg del compuesto del título. $C_{28}H_{33}FN_2O_3$ análisis UPLC (Método 1) $R_t = 1,28$ min, masa encontrada ESI(+) 464,25.

1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$): δ [ppm] = 1,00 (s, 3H), 1,37 - 1,66 (m, 4H), 1,74 (td, 1H), 1,87 - 1,95 (m, 1H), 2,08 - 2,19 (m, 2H), 2,26 - 2,45 (m, 3H), 2,84 - 2,92 (m, 2H), 3,29 - 3,52 (m, 8H), 4,54 (t, 1H), 6,25 - 6,28 (m, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,52 - 7,59 (m, 2H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 8,32 (t, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (t, 1H).

Ejemplo 47**17-(pirimidin-5-il)-N-(2-sulfamoiletil)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida**

En forma análoga al Ejemplo 8, se hicieron reaccionar 100 mg de ácido 17-(pirimidin-5-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxílico con 89 mg de clorhidrato de 2-aminoetan-1-sulfonamida (1:1) para dar 47 mg del compuesto del título. El compuesto del título se purificó mediante HPLC preparativa.

Sistema:	sistema Waters Autopurification: Bomba 254, Administrador de muestras 2767, CFO, DAD 2996, ELSD 2424, SQD 3100	
Columna:	XBridge C18 5 µm 100 x 30 mm	
Solvente:	A = H ₂ O + 0,2% en volumen de NH ₃ (32%)	
	B = ACN	
Gradiente:	0-8 min B 15-60%	
Velocidad de flujo:	50 ml/min	
Temperatura:	temperatura ambiente	
Solución:	126 mg / 2,5 ml de DMSO	
Inyección:	5 x 0,5 ml	
Detección:	rango de escaneo DAD 210–400 nm	
	rango de escaneo MS ESI+, ESI-, 160-1000 m/z	
	ELSD	
Fracciones	Rt en min	Cantidad en mg
	7,1 – 7,3	47
Tratamiento posterior:	Las fracciones se concentraron mediante evaporación, se mezclaron con tBuOH, se congelaron a -65°C y luego se secaron por congelamiento.	

¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 0,99 (s, 3H), 1,34 - 1,80 (m, 5H), 1,85 – 1,97 (m, 1H), 2,05 - 2,41 (m, 6H), 2,83 - 2,93 (m, 2H), 3,14 - 3,23 (m, 2H), 3,54 - 3,64 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,50 - 7,60 (m, 2H), 8,47 (t, 1H), 8,83 (s, 2H), 9,04 (s, 1H).

Estudio farmacológico de los compuestos de la invención *in vitro*

5 Ejemplo 48 (acción inhibitoria de AKR1C3)

Se midió la acción inhibitoria de AKR1C3 de las sustancias de esta invención en el ensayo de AKR1C3 que se describe en los párrafos que siguen.

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

La enzima usada fue AKR1C3 recombinante humana (aldo-ceto reductasa familia 1 miembro C3) (No. de Acceso de GenBank NM_003739). Esta se expresó como proteína de fusión con GST (glutación S-transferasa) en *E. coli* y se purificó por medio de cromatografía de afinidad de glutación-Sefarosa. Se eliminó la GST por digestión con trombina con subsiguiente cromatografía por exclusión de tamaño (Dufort, I., Rheault, P., Huang, X.F., Soucy, P., y Luu-The, V., Endocrinology 140, 568-574 (1999)).

Para el ensayo, se cargaron con pipeta 50 µl de una solución concentrada 100 veces de la sustancia de prueba en DMSO a una placa de microtitulación de 384 pocillos negra de poco volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania), se agregaron 2,0 µl de una solución de AKR1C3 en solución amortiguadora de ensayo [solución amortiguadora de fosfato de potasio 50 mM pH 7, DTT 1 mM, 0,0022% (p/v) de Pluronic F-127, 0,01% de BSA (p/v) y mezcla de inhibidores de proteasa (completo, Mezcla de Inhibidores de Proteasa libre de EDTA de Roche)] y se incubó la mezcla durante 15 min, con el objetivo de permitir la unión preliminar de las sustancias a la enzima antes de la reacción enzimática. Luego se comenzó la reacción por agregado de 3 µl de una solución de NADPH (16,7 µM → la concentración final en volumen de ensayo de 5 µl es 10 µM) y coumberona (0,5 µM → la concentración final en volumen de ensayo de 5 µl es 0,3 µM) en solución amortiguadora de ensayo y se incubó la mezcla resultante a 22°C durante un tiempo de reacción de 90 min. Se hizo coincidir la concentración de la AKR1C3 con la actividad enzimática respectiva de la preparación enzimática y se estableció de forma que el ensayo opere dentro de un rango lineal. Las concentraciones típicas estuvieron en la región de 1 nM. La reacción se detuvo por agregado de 5 µl de una solución de finalización consistente en el inhibidor EM-1404 [F. Labrie y col. Patente de los EE.UU. 6.541.463, 2003] (2 µM → la concentración final en volumen de ensayo de 5 µl es 1 µM). Posteriormente, se midió la fluorescencia del coumberol a 520 nm (excitación a 380 nm) con un instrumento de medida adecuado (Pherastar de BMG Labtechnologies). Se usó la intensidad de fluorescencia como una medida de la cantidad de coumberol formado y por lo tanto de la actividad enzimática de AKR1C3. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición; todos los otros componentes de ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición). Típicamente, se probaron las sustancias de prueba en la misma placa de microtitulación a 11 concentraciones

diferentes en el rango entre 20 μ M a 96,8 pM (20 μ M; 5,9 μ M; 1,7 μ M; 0,5 μ M; 0,15 μ M; 44 nM; 12,9 nM; 3,8 nM; 1,1 nM; 0,3 nM y 96,8 pM; la serie de dilución se preparó antes del ensayo al nivel de la solución concentrada 100 veces por diluciones seriadas de 1:3 con 100% de DMSO) en valores gemelos para cada concentración, y se calcularon los valores de IC₅₀ mediante un ajuste de 4 parámetros.

- 5 Como se describió, las sustancias farmacológicas reivindicadas se probaron para estudiar su efecto inhibitorio sobre la enzima AKR1C3 (véase la Tabla 1). Los compuestos reivindicados muestran una fuerte inhibición de AKR1C3 *in vitro* (valores de IC₅₀ menores de 500 nM) y predominantemente incluso valores de IC₅₀ menores de 100 nM.

Tabla 1: Inhibición de AKR1C3 mediante los compuestos de la invención (para algunos de los compuestos, se informan los valores para dos determinaciones experimentales)

Compuesto ejemplo	IC ₅₀ de inhibición enzimática de AKR1C3 [nmol/l]	Compuesto ejemplo	IC ₅₀ de inhibición enzimática de AKR1C3 [nmol/l]	Compuesto ejemplo	IC ₅₀ de inhibición enzimática de AKR1C3 [nmol/l]
1	6	14	54	30	12
1	5	14	37	31	19
2	189	15	25	32	11
2	100	15	25	33	4
3	46	16	15	33	5
3	25	16	42	34	6
4	4	17	29	35	17
4	4	17	20	36	6
5	313	18	45	37	5
5	199	18	35	38	4
5	143	19	60	39	5
6	346	19	48	41	8
7	27	20	12	42	11
7	27	20	8	43	7
8	73	20	20	44	12
9	61	20	16	45	6
9	81	21	5	46	6
10	97	22	5	47	119
10	46	23	9		
11	34	24	17		
11	20	25	48		
12	21	26	5		
12	20	27	5		
13	108	28	9		
13	79	29	10		

10 **Ejemplo 49 (Prueba de inhibición de AKR1C3 en un sistema basado en células)**

Se midió la inhibición de AKR1C3 por las sustancias descritas en esta invención en un ensayo basado en células usando coumberol como el sustrato para AKR1C3 (Halim, M., Yee, D.J., y Sames, D., J. AM. CHEM. SOC. 130, 14123–14128 (2008) y Yee, D.J., Balsanek, V., Bauman, D.R., Penning, T.M., y Sames, D., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 103, 13304 – 13309 (2006)) (cf. Ejemplo 48).

- 15 El sistema celular usado fueron células HEK293 (ATCC, EE.UU.) (medio de cultivo de células: DMEM, 1,5 g de glucosa, 10% de FCS, PSG). Se transfectaron las células con un plásmido de expresión de AKR1C3 (pCMV6-AC-AKR1C3, No. de Acceso de GenBank NM_003739.4) durante una noche (X-tremeGENE HP, Roche). La mañana siguiente, se sembraron las células en placas de cultivo negras de 96 pocillos con una densidad celular de 40.000 células/pocillo (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). 7 horas más tarde, se incubaron las células con las sustancias de prueba (disueltas en una concentración 100x en DMSO, concentración final entre 10⁻¹¹M y 10⁻⁵M) y coumberol (disueltas en medio de cultivo para células, concentración final de 5x10⁻⁶M) durante una noche. La mañana siguiente, se midió la fluorescencia del coumberol a 535 nm (excitación a 355 nm) con un instrumento de medida adecuado (Mithras, de Berthold). Se midió la intensidad de fluorescencia como una medida de la cantidad de coumberol formado y por lo tanto de la actividad enzimática de AKR1C3. Se normalizaron los datos (células
- 20

transfectadas son inhibidor, solo DMSO = 0% de inhibición; células transfectadas, 10 μ M de inhibidor EM-1404 [F. Labrie y col. Patente de los EE.UU. 6.541,463. 2003] = 100% de inhibición) y se calcularon los valores de IC₅₀ mediante un ajuste de 4 parámetros.

- 5 Las sustancias farmacológicas reivindicadas se probaron para estudiar su acción inhibitoria sobre la enzima AKR1C3 por medio del ensayo basado en células que se describió previamente (véase la Tabla 2). Los compuestos exhibieron una fuerte inhibición de AKR1C3 celular *in vitro* (valores de IC₅₀ menores de 100 nM).

Tabla 2: Inhibición de AKR1C3 de los compuestos de la invención en un ensayo celular (los valores informados son para al menos dos determinaciones experimentales)

Compuesto de ejemplo	IC ₅₀ de inhibición de AKR1C3 celular [nmol/l]	Compuesto de ejemplo	IC ₅₀ de inhibición de AKR1C3 celular [nmol/l]	Compuesto de ejemplo	IC ₅₀ de inhibición de AKR1C3 celular [nmol/l]
1	13	12	68	17	34
1	27	12	96	17	28
1	28	12	43	20	32
1	66	12	23	20	42
7	83	16	97		
7	150	16	74		

Ejemplo 50 (Inhibición de Cyp17A1)

- 10 La CYP17A1 (sinónimo: 17 α -hidroxilasa/17,20 liasa) es una enzima que agrega un grupo hidroxilo en la posición 17 del anillo esteroide D de la pregnenolona y de la progesterona, que forman 17 α -hidroxiprogesterona y 17 α -hidroxipregnenolona. Posteriormente, se forman la dehidroepiandrosterona y la androstenediona. Se usa el conocido inhibidor de CYP17A1 *abiraterona*, por ejemplo, para el tratamiento de carcinoma de próstata metastatizado, refractario a castración después de una falla de la quimioterapia con cóctel a base de docetaxel (Urologe 2010, 49, 64–68).
- 15 La abiraterona bloquea la síntesis de andrógeno y la síntesis de estrógeno en todo el cuerpo y por lo tanto disminuye la producción de hormonas de una forma no específica de tejido, lo que conduce a efectos colaterales indeseados (cf. Publicación de prensa de FDA, U.S. Food and Drug Administration del 28 de abril de 2011).

- Se ha hallado, sorprendentemente, que los compuestos de la invención, incluso aunque exhiben un heterociclo aromático que contiene nitrógeno en la posición 17 del esqueleto del esteroide, inhiben a CYP17A1 solo muy débilmente, o no lo hacen.
- 20

Descripción del ensayo:

- Se evaluó la inhibición de CYP17A1 mediante los compuestos de prueba por medio de enzima recombinante. Se expresó la CYP17A1 humana en *E. coli* (Ehmer, P. B. y col.; J. Steroid Biochem. Mol. Biol., 75, 57–63 (2000)). Se preincubaron individualmente la fracción microsomal y 140 μ L de solución amortiguadora de fosfato (fosfato de Na 50 mM, MgCl₂ 1mM, EDTA 0,1 mM, ditiotreitól 0,1 mM, pH 7,4) junto con una mezcla de progesterona (24,95 μ M) y ³H-progesterona (0,05 μ M, 101,3 Ci/mmol), 50 μ M de un sistema de regeneración de NADPH (en solución amortiguadora de fosfato con NADP⁺ 10 mM, glucosa 6-fosfato 100 mM y 2,5 U de glucosa 6-fosfato dehidrogenasa) y las correspondientes sustancias de prueba (en 5 μ L de DMSO) a 37°C durante 5 minutos. La reacción se comenzó por agregado de la enzima y, después de incubación a 37°C durante 30 minutos, se detuvo por agregado de 50 μ L de ácido clorhídrico 1 N.
- 25
- 30

- Se extrajeron los esteroides con acetato de etilo. Después de evaporar la fase orgánica, se tomaron los esteroides en acetonitrilo. Se separaron la 16 α -Hidroxiprogesterona, 17 α -hidroxiprogesterona y progesterona con acetonitrilo/agua (45:55) como fase móvil en una columna cromatográfica C18 de fase reversa (Nucleodur C18 Gravity, 3 μ m, Macherey-Nagel, Düren) en un sistema de HPLC (Agilent 1100 Series, Agilent Technologies, Waldbronn). La detección y cuantificación de los esteroides se hizo por medio de un detector de radioflujo (Berthold Technologies, Bad Wildbad). Se calculó la inhibición mediante la siguiente fórmula:
- 35

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

Se calculó cada valor a partir de al menos tres experimentos diferentes. El valor de IC₅₀ final se calculó como la media de 3 o 4 valores independientes de IC₅₀.

- 40 Los compuestos de la invención no muestran ninguna inhibición de Cyp17A1 (Tabla 3); por el contrario, el conocido inhibidor de Cyp17A1 *abiraterona* (usado como base libre) es activo en el ensayo usado.

Tabla 3: Inhibición de CYP17 humana

Compuesto de ejemplo	IC ₅₀ ± SD (μM)
	CYP17
Abiraterona	0,029 ± 0,004
4	IC ₅₀ mayor que 20 μM
20	IC ₅₀ mayor que 20 μM

Ejemplo 51 (acción inhibitoria de AKR1C1,2,4)

Se midió la acción inhibitoria de AKR1C1 / AKR1C2 / AKR1C4 de las sustancias de la invención, para la determinación de la selectividad de esta invención, en el ensayo que se describe en los párrafos que siguen.

- 5 Esencialmente, se mide la actividad enzimática por la cuantificación del NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) consumo en la conversión de fenantrenequinona (PQ) por las enzimas AKR1C.

Las enzimas que se usaron fueron AKR1C1, AKR1C2 y AKR1C4 recombinantes humanas (aldo-ceto reductasa familia 1 miembros C1, 2 y 4) (No. de Acceso de GenBank NM_001353.5, NM_001354, NM_001818). Estas se expresaron como proteínas de fusión con GST (glutathión S-transferasa) en *E. coli* y se purificaron por medio de cromatografía de afinidad de glutathión Sefarosa. Se eliminó la GST mediante digestión con trombina con
10 subsiguiente cromatografía de exclusión por tamaño (Dufort, I., Rheault, P., Huang, XF., Soucy, P., y Luu-The, V., Endocrinology 140, 568-574 (1999)).

Para el ensayo, se cargaron con pipeta 50 μl de una solución concentrada 100 veces de la sustancia de prueba en DMSO y 90 μl de solución amortiguadora de ensayo [solución amortiguadora de fosfato de potasio 50 mM pH 7, 0,0022% (p/v) de Pluronic F-127, 0,02% de BSA (p/v), NADPH 170 μM, PQ 100 nM] a una placa de microtitulación negra de 96 pocillos (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Para comenzar la reacción se agregaron 10 μl de la enzima [20 nM] y se determinó la fluorescencia a tiempo 0 a 460 nm (excitación a 355 nm) con un instrumento adecuado de medida. Se incubó la mezcla a 37°C durante 3 horas, y se determinó la fluorescencia al final de la reacción.

20 Se usó la diferencia de las intensidades de fluorescencia como una medida del consumo de NADPH y por lo tanto de la actividad enzimática de AKR1C1, -2 y -4. Los datos se normalizaron (reacción enzimática sin inhibidor = 0% de inhibición; todos los otros componentes de ensayo pero sin enzima = 100% de inhibición). Típicamente, se probaron las sustancias de prueba en la misma placa de microtitulación en 10 concentraciones diferentes en el rango entre 10 μM y 1 pM (10 μM, 1 μM, 100 nM, 10 nM, 1 nM, 100 pM, 10 pM, 1 pM). Como se describió, las sustancias farmacológicas reivindicadas se probaron para su efecto inhibitorio sobre las enzimas AKR1C 1, 2 y 4 (véase la
25 Tabla 4).

Tabla 4: Inhibición de AKR1C1, -2 y -4 mediante los compuestos de la invención (los valores informados son para las determinaciones experimentales de dps)

Compuesto de ejemplo	IC ₅₀ de inhibición enzimática de AKR1C1 [nmol/l]	IC ₅₀ de inhibición enzimática de AKR1C2 [nmol/l]	IC ₅₀ de inhibición enzimática de AKR1C4 [nmol/l]
1	sin efecto	sin efecto	sin efecto
1	sin efecto	sin efecto	sin efecto
fenoltaleína	46	554	21
fenoltaleína	60	438	17

Ejemplo 52 (solubilidad cinética)

- 30 Las solubilidades cinéticas de las sustancias de la invención se determinaron por nefelometría láser.

Los datos se registraron usando los siguientes instrumentos:

Sistema de manipulación de líquidos:	Hamilton Star
Nefelómetro:	Nepheloskan Ascent

Se usaron los siguientes químicos y materiales:

- 35 DMSO
hidrogenofosfato de sodio dihidrato
Dihidrogenofosfato de potasio
Goma arábica

Preparación de solución amortiguadora de fosfato a pH 7,4:

Solución 1: 9,71 g de hidrogenofosfato de disodio dihidrato y
1,65 g de dihidrogenofosfato de potasio disueltos en 1 litro de agua
Solución 2: 10 mg de goma arábiga disuelta en 1 litro de agua

Se diluyeron 150 ml de solución 1 y 100 ml de solución 2 con 750 ml de agua.

5 Protocolo experimental:

Se cargaron con pipeta 150 µl de una solución madre de DMSO 10 mM en una placa (placa de pocillos profundos, Abgene, PP, 1,2 ml). Se diluyó la solución madre con DMSO, que condujo a una nueva placa de multititulación (MTP, Greiner bio-one, PS, V-Form) con ocho concentraciones: 10/5/2,5/1,25/0,625/0,313/0,156 y 0,078 mM.

10 Se transfirieron 261 µl de solución amortiguadora de fosfato a otra placa (96 cliniplat, UB Thermo Electron Corporation) y se mezclaron con 9 µl de las soluciones madres en DMSO.

La concentración del cosolvente de DMSO se mantuvo constante a 3%.

Se analizaron las placas obtenidas (cliniplates) en el nefelómetro.

Se determinaron las siguientes solubilidades nefelométricas:

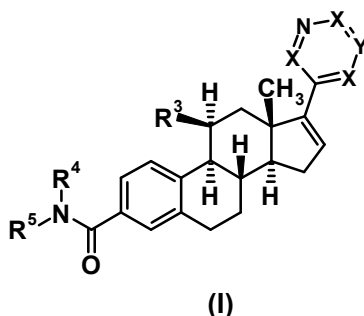
Ejemplo	Solubilidad nefelométrica [mg/l] a pH = 7,4
21	158
22	153
28	166
29	24
33	80
35	22
38	145
40	145
43	154
EM-1404	18

15 Ejemplo 53: Determinación de acción antiandrogénica

Se midió la acción antiandrogénica de la sustancia en monos adultos (*Macaca fascicularis*), como simulación de los efectos antiproliferativos en cáncer de próstata y metástasis del mismo. Se trataron los monos (4 por grupo) por ruta oral por medio de alimentación forzada con 1, 3 o 10 mg/kg de sustancia o con vehículo durante 4 semanas. Se determinó el tamaño de la próstata y de la vesícula seminal por ultrasonido al comienzo del experimento y después de una, dos, tres y cuatro semanas. Se tomó la disminución de peso de los órganos como evidencia de la antiandrogenicidad de las sustancias. Además, se determinaron las concentraciones sanguíneas (en suero o en plasma) de diversos esteroides (DHEA, testosterona, androstenediona, hidroxiprogesterona) y prostaglandinas (PGD2, PGJ2, PGF2alpha) al comienzo del experimento y después de una, dos, tres y cuatro semanas. Debido a que la AKR1C3 está involucrada tanto en la ruta de síntesis de esteroides como en la ruta de síntesis de prostaglandinas, los cambios en las concentraciones sanguíneas de estos esteroides y de las prostaglandinas se toman como una indicación del efecto *in vivo* de las sustancias.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I)



donde

- 5 X significa de forma independiente carbono o nitrógeno, donde el carbono puede estar sustituido con R¹,
 Y significa carbono o nitrógeno, donde el carbono puede estar sustituido con R²,
 R¹ y R² significan cada uno de forma independiente hidrógeno, halógeno, C₁-C₆-alquilo, C₂-C₆-alqueno, C₂-C₄-
 alquino, C₃-C₆-cicloalquilo, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalquilo, C₁-C₆-haloalcoxi, nitrilo, nitro, -SO₂CH₃, -
 SO₂CH₂CH₃, -(C=O)CH₃, carboxilo, hidroxilo, -NH₂, -CH₂NH₂, -CH₂OH, -CH(OH)CH₃, -C(CH₃)₂OH, -(C=O)NH₂, -
 10 (C=O)NHCH₃, -(C=O)NHCH₂CH₃, -(C=O)N(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -SO₂NHCH₃ o -SO₂N(CH₃)₂,
 R³ significa hidrógeno o halógeno,
 R⁴ significa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo, C₃-C₆-cicloalquilo o C₃-C₆-cicloalquil-C₁-C₆-alquilo, que están dado el caso
 sustituidos con hasta 6 átomos de halógeno y están dado el caso monosustituidos o disustituidos con hidroxilo,
 C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi,
 15 R⁵ significa hidrógeno, C₁-C₆-alquilo o C₃-C₆-cicloalquilo, donde C₁-C₆-alquilo y C₃-C₆-cicloalquilo están dado el
 caso sustituidos con hasta 6 átomos de halógeno y están dado el caso monosustituidos o disustituidos con
 hidroxilo, hidroxil-C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-alcoxi, hidroxil-C₂-C₆-alcoxi, C₁-C₆-haloalcoxi, C₃-C₆-
 cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo de 3-10 miembros, aril-C₁-C₆-alquilo, heteroaril-C₁-C₆-alquilo, -
 C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -
 20 N(R')C(=O)R', -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R'', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C₁-C₆-alcoxi,
 C₁-C₆-haloalcoxi, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C₁-C₆-alquil-S-, -S(=O)R', -
 S(=O)₂R', -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', donde arilo y heteroarilo están dado el caso
 monosustituidos o polisustituidos de forma independiente entre sí con R⁶,
 y donde en dicho anillo de 5, 6 o 7 miembros uno o más grupos metileno se reemplazan dado el caso por NH,
 25 NR', O o S,
 R⁶ significa halógeno, nitrilo, C₁-C₆-alquilo, C₁-C₆-haloalquilo, C₂-C₆-alqueno, C₂-C₄-alquino, C₃-C₁₀-cicloalquilo,
 heterocicloalquilo de 3-10 miembros, arilo, heteroarilo, -C(=O)R', -C(=O)NH₂, -C(=O)N(H)R', -C(=O)N(R')R'', -
 C(=O)OR', -NH₂, -NHR', -N(R')R'', -N(H)C(=O)R', -N(R')C(=O)R', -N(H)C(=O)NH₂, -N(H)C(=O)NHR', -
 30 N(H)C(=O)N(R')R'', -N(R')C(=O)NH₂, -N(R')C(=O)NHR', -N(R')C(=O)N(R')R'', -N(H)C(=O)OR', -N(R')C(=O)OR', -
 NO₂, -N(H)S(=O)R', -N(R')S(=O)R'', -N(H)S(=O)₂R', -N(R')S(=O)₂R'', -N=S(=O)(R')R'', -OH, C₁-C₆-alcoxi, C₁-C₆-
 haloalcoxi, -OC(=O)R', -OC(=O)NH₂, -OC(=O)NHR', -OC(=O)N(R')R'', -SH, C₁-C₆-alquil-S-, -S(=O)R', -S(=O)₂R',
 -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHR', -S(=O)₂N(R')R'', -S(=O)(=NR')R'',
 40 R' y R'' significan de forma independiente entre sí C₁-C₆-alquilo, C₃-C₁₀-cicloalquilo o C₁-C₆-haloalquilo, o sus
 tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos o sales de los mismos, o una mezcla que consiste en los mismos,
 representando "heterocicloalquilo" un heterociclo saturado que tiene un total de entre 3 y 10 átomos de anillo y
 contiene uno o dos heteroátomos de anillo del grupo de N, O, S, SO y/o SO₂, "arilo" representa un radical
 carbocíclico mono a tricíclico aromático que tiene generalmente entre 6 y 14 átomos de carbono; "heteroarilo"
 45 representa un heterociclo monocíclico aromático que tiene un total de 5 o 6 átomos de anillo, que contiene hasta
 cuatro heteroátomos de anillo idénticos o diferentes del grupo de N, O y/o S y está unido por medio de un átomo
 de carbono del anillo o dado el caso por medio de un átomo de nitrógeno del anillo; el heterociclo aromático
 monocíclico mencionado anteriormente está sustituido dado el caso con un hidroxilo o
 50 SH; aril-C₁-C₆-alquilo representa un radical carbocíclico mono a tricíclico aromático que tiene generalmente entre

6 y 14 átomos de carbono que está unido por medio de un radical alquilo lineal o ramificado que tiene el número de átomos de carbono especificado en cada caso y "heteroaril-C₁-C₆-alquilo" representa un heterociclo monocíclico aromático que tiene un total de 5 o 6 átomos de anillo que contiene hasta tres heteroátomos idénticos o diferentes del grupo de N, O y/o S y está unido por medio de un átomo de carbono del anillo o, dado el caso, por medio de un átomo de nitrógeno del anillo y el cual está unido por medio de un radical alquilo lineal o ramificado que tiene el número de átomos de carbono especificado en cada caso.

2. Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1, donde

X significa carbono sustituido con hidrógeno,

Y significa carbono o nitrógeno, donde el carbono puede estar sustituido con R²,

R² significa hidrógeno, flúor, cloro, nitrilo, metoxi, etoxi, trifluorometoxi, metilo, etilo, trifluorometilo, -(C=O)CH₃,

R³ significa hidrógeno o flúor,

R⁴ significa hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo, ciclopropilo o 2,2,2-trifluoroetilo,

R⁵ significa hidrógeno, metilo, etilo, propilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2-fluoroetilo, 2-sulfamoiletilo, 3-sulfamoilpropilo, (1*S*,2*R*)-2-hidrox ciclopentilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, (1*S*,2*S*)-2-hidrox ciclopentilo, (3*R*)-4-hidroxi-3-metilbutilo, 1-(hidroximetil)ciclopentilo, (2*S*)-1-hidroxibutan-2-ilo, (2*R*)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilo, 3-hidroxibutan-2-ilo, 2-hidroxietilo, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo, 2-(1*H*-tetrazol-5-il)etilo, 1*H*-tetrazol-5-ilmetilo, 2-(metilsulfamoil)etilo, 3-amino-3-oxopropilo, 3-(metilamino)-3-oxopropilo, 2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo, (2*S*)-2,3-dihidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, (2*RS*)-2,3-dihidroxipropilo, (2*R*)-2,3-dihidroxipropilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-(metilsulfinil)etilo, 3-(metilsulfinil)propilo, 2-(metilsulfonil)etilo, 3-(metilsulfonil)propilo, 2-(*S*-metilsulfonimidol)etilo, (2*R*)-2-hidroxipropilo, (2*S*)-1-hidroxipropan-2-ilo, 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, 2-(isopropilsulfonil)etilo, (3-metiloxetan-3-il)metilo, (2*S*)-2-hidroxipropilo, 2-(2-hidroxietoxi)etilo,

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno unido directamente significan piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, N-metilpiperazinilo, 1-oxidotiomorfolinilo, 1,1-dioxidotiomorfolin-4-ilo, 4-hidroxipiperidinilo, 4-(trifluorometil)piperidin-4-ilo, (3*R*)-3-hidroxipiperidinilo, (2*S*)-2-(1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidinilo, N-metil-L-prolinamidilo y L-prolinamidilo,

o sus tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos o sales de los mismos, o una mezcla que consiste en los mismos.

3. Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, donde

X significa carbono sustituido con hidrógeno,

Y significa carbono o nitrógeno, donde el carbono puede estar sustituido con R²,

R² significa hidrógeno, flúor, cloro, metilo, nitrilo, metoxi, trifluorometilo,

R³ significa hidrógeno o flúor,

R⁴ significa hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo, propilo o ciclopropilo,

R⁵ significa hidrógeno, metilo, etilo, 2-sulfamoiletilo, 3-sulfamoilpropilo, (1*S*,2*R*)-2-hidrox ciclopentilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, (1*S*,2*S*)-2-hidrox ciclopentilo, (3*R*)-4-hidroxi-3-metilbutilo, 1-(hidroximetil)ciclopentilo, (2*S*)-1-hidroxibutan-2-ilo, (2*R*)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilo, 3-hidroxibutan-2-ilo, 2-hidroxietilo, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo, 2-(1*H*-tetrazol-5-il)etilo, 1*H*-tetrazol-5-ilmetilo, 2-(metilsulfamoil)etilo, 3-amino-3-oxopropilo, 3-(metilamino)-3-oxopropilo, 2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo, (2*S*)-2,3-dihidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, (2*RS*)-2,3-dihidroxipropilo, (2*R*)-2,3-dihidroxipropilo, 2-(metilsulfinil)etilo, (2*R*)-2-hidroxipropilo, (2*S*)-1-hidroxipropan-2-ilo, 2-metoxietilo, 2-(isopropilsulfonil)etilo, (3-metiloxetan-3-il)metilo, (2*S*)-2-hidroxipropilo o 2-(2-hidroxietoxi)etilo

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno unido directamente significan piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, 4-hidroxipiperidinilo, (3*R*)-3-hidroxipiperidinilo, (2*S*)-2-(1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidinilo, N-metil-L-prolinamidilo o L-prolinamidilo

o sus tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos o sales de los mismos, o una mezcla que consiste en los mismos.

4. Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1-3, donde

X significa carbono sustituido con hidrógeno,

Y significa carbono o nitrógeno, donde el carbono puede estar sustituido con R²,

R² significa hidrógeno, flúor, nitrilo, metoxi o trifluorometilo,

R³ significa hidrógeno o flúor,

R⁴ significa hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo,

R⁵ significa hidrógeno, etilo, 2-sulfamoiletilo, (1*S*,2*R*)-2-hidrox ciclopentilo, 3-hidroxi-2,2-dimetilpropilo, (1*S*,2*S*)-2-hidrox ciclopentilo, (3*R*)-4-hidroxi-3-metilbutilo, 1-(hidroximetil)ciclopentilo, (2*S*)-1-hidroxibutan-2-ilo, (2*R*)-1-hidroxi-3-metilbutan-2-ilo, 3-hidroxibutan-2-ilo, 2-hidroxietilo, 3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropilo, 2-(1*H*-tetrazol-5-il)etilo, 1*H*-tetrazol-5-ilmetilo, 2-(metilsulfamoil)etilo, 3-amino-3-oxopropilo, 3-(metilamino)-3-oxopropilo, 2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propilo, (2*S*)-2,3-dihidroxipropilo, 3-hidroxipropilo, (2*RS*)-2,3-dihidroxipropilo, (2*R*)-2,3-dihidroxipropilo, 2-(metilsulfinil)etilo, (2*R*)-2-hidroxipropilo, (2*S*)-1-hidroxipropan-2-ilo, 2-metoxietilo, 2-(isopropilsulfonil)etilo, (3-metiloxetan-3-il)metilo, (2*S*)-2-hidroxipropilo o 2-(2-hidroxietoxi)etilo,

o

R⁴ y R⁵ junto con el átomo de nitrógeno unido directamente significan 4-hidroxipiperidinilo, (3*R*)-3-hidroxipiperidinilo, (2*S*)-2-(1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidinilo, *N*-metil-L-prolinamidilo o L-prolinamidilo

o sus tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos o sales de los mismos, o una mezcla que consiste en los mismos.

5. Compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 – 4, seleccionado entre el grupo que comprende los siguientes compuestos:

- 17-(3-piridil)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-metoxipiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(pirimidin-5-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-cianopiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 11β-fluoro-17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 11β-fluoro-17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-(2-sulfamoiletil)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(1*S*,2*R*)-2-hidrox ciclopentil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[2-(hidroximetil)-2-metilpropil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(1*S*,2*S*)-2-hidrox ciclopentil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(*R*)-3-(hidroximetil)butil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[1-(hidroximetil)ciclopentil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- [17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il] (4-hidroxipiperidin-1-il) cetona
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(*S*)-1-(hidroximetil)propil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(*R*)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- [17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il] [(*R*)-3-hidroxipiperidin-1-il] cetona
- rel-17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-hidroxi-1-metilpropil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-isopropiloestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(*RS*)-3,3,3-trifluoro-2-hidroxipropil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[2-(1*H*-tetrazol-5-il)etil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-(1*H*-tetrazol-5-ilmetil)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(3-piridil)-*N*-(2-sulfamoiletil)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- *N*-(2-sulfamoiletil)-17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- *N*-[2-(*N*-metilsulfamoil)etil]-17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- *N*-(3-amino-3-oxopropil)-17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[3-(metilamino)-3-oxopropil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- [17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il] [(*S*)-2-(1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-il] cetona
- 1-{[17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-*N*-metil-L-prolinamida
- 1-{[17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]carbonil}-L-prolinamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[2-metil-2-[(metilsulfonil)amino]propil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- *N*-etil-17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-(2-hidroxietil)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- *N*-[(*S*)-2,3-dihidroxipropil]-17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-(3-hidroxipropil)-*N*-metiloestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- *N*-[(*RS*)-2,3-dihidroxipropil]-17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-metiloestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- *N*-[(*R*)-2,3-dihidroxipropil]-17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[2-(metilsulfonil)etil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(*R*)-2-hidroxipropil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- *N*-etil-17-(5-fluoropiridin-3-il)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(*S*)-1-(hidroximetil)etil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-(2-metoxietil)oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[2-(isopropilsulfonil)etil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(3-metiloxetan-3-il)metil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metiloestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[(*S*)-2-hidroxipropil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida
- 17-(5-fluoropiridin-3-il)-*N*-[2-(2-hidroxietoxi)etil]oestra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida

- 17-(pirimidin-5-il)-*N*-(2-sulfamoiletil)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-carboxamida

y sus, tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos o sales de los mismos, o una mezcla que consiste en los mismos.

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

5 7. Compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para usar en un método para el tratamiento y/o la profilaxis de endometriosis, de leiomioma, de trastornos de sangrado uterino, de dismenorrea, de carcinoma de próstata, de hiperplasia de próstata, de acné, de seborrea, de pérdida de cabello, de madurez sexual prematura, de síndrome de ovario poliquístico, de cáncer de mama, de cáncer de pulmón, de carcinoma endometrial, de carcinoma de células renales, de carcinoma de vejiga, de linfoma no de Hodgkin, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de obesidad o de dolor relacionado con inflamación.

10 8. Uso de un compuesto de acuerdo a las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

15 9. Uso de un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la fabricación de un medicamento para profilaxis de endometriosis, de leiomioma, de trastornos de sangrado uterino, de dismenorrea, de carcinoma de próstata, de hiperplasia de próstata, de acné, de seborrea, de pérdida de cabello, de madurez sexual prematura, de síndrome de ovario poliquístico, de cáncer de mama, de cáncer de pulmón, de carcinoma endometrial, de carcinoma de células renales, de carcinoma de vejiga, de linfoma no de Hodgkin, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de obesidad o de dolor relacionado con inflamación.

20 10. Medicamento que comprende un compuesto como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con uno o más de otros ingredientes activos, en especial con moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM), antagonistas de receptores de estrógeno (ER), inhibidores de aromatasa, inhibidores de 17-HSD1, inhibidores de esteroide sulfatasa (STS), agonistas y antagonistas de GnRH, antagonistas de receptor de kisspeptina (KISSR), moduladores selectivos del receptor de andrógenos (SARM), andrógenos, inhibidores de 5-reductasa, moduladores selectivos del receptor de progesterona (SPRM), gestágenos, antigestágenos, 25 contraceptivos orales, inhibidores de proteína quinasa activada por mitógeno (MAP) e inhibidores de las MAP quinasas (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2), inhibidores de las proteínas quinasas B (PKB α / β / γ ; Akt1/2/3), inhibidores de las fosfoinosítido 3-quinasas (PI3K), inhibidores de quinasa dependiente de ciclina (CDK1/2), inhibidores de la vía de señalización inducida por hipoxia (inhibidores de HIF1 α , activadores de proilhidroxilasas), inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), antagonistas de receptor de prostaglandina F (FP) (PTGFR), e inhibidores no esteroideos de inflamación (NSAID).

30 11. Medicamento de comprende un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.

35 12. Medicamento de acuerdo a las reivindicaciones 10 u 11 para el tratamiento y la profilaxis de endometriosis, de leiomioma uterino, de trastornos de sangrado uterino, de dismenorrea, de carcinoma de próstata, de hiperplasia de próstata, de acné, de seborrea, de pérdida de cabello, de madurez sexual prematura, de síndrome de ovario poliquístico, de cáncer de mama, de cáncer de pulmón, de carcinoma endometrial, de carcinoma de células renales, de carcinoma de vejiga, de linfoma no de Hodgkin, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de obesidad o de dolor relacionado con inflamación.

13. Compuestos de fórmula general (I), de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, para usar en forma de una formulación farmacéutica para administraciones enteral, parenteral, vaginal, intrauterina y oral.