(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 687 686**

(51) Int. CI.:

C07J 1/00 (2006.01)
C07J 21/00 (2006.01)
C07J 41/00 (2006.01)
C07J 43/00 (2006.01)
C07J 51/00 (2006.01)
C07J 71/00 (2006.01)
A61K 31/567 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 5/36 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2012 PCT/US2012/048805**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2013 WO13016725**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2012 E 12748307 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.08.2018 EP 2736918**

(54) Título: **Antagonistas de progesterona**

(30) Prioridad:

28.07.2011 US 201113193426

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.10.2018

(73) Titular/es:

EVESTRA, INC. (100.0%)
7620 Northwest Loop 410
San Antonio, Texas 78227-5301, US

(72) Inventor/es:

NICKISCH, KLAUS;
NARKUNAN, KESAVARAM;
DEBNATH, BAISHAKHI y
SANTHAMMA, BINDU

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

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

Antagonistas de progesterona

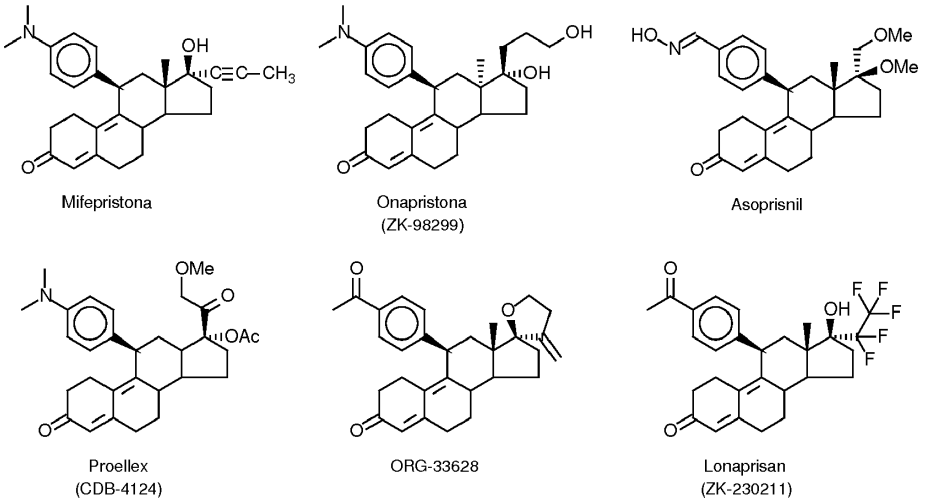
Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención.

La presente invención se refiere a la identificación de una clase de compuestos que se comportan como antiprogestinas puras o como antiprogestinas con actividad agonista parcial, llamadas también mesoprogestinas. Se sabe que las antiprogestinas puras suprimen el crecimiento del cáncer y otras enfermedades proliferativas, mientras que las mesoprogestinas han mostrado ser útiles en el tratamiento de fibroides y endometriosis, etc. La presente invención también se refiere a procedimientos de preparación y al uso en terapia de dichos nuevos compuestos.

2. Descripción de la técnica relevante

En el pasado, se ha postulado que los antagonistas de progesterona tienen beneficio potencial en el tratamiento del cáncer de mama donde la lesión principal contiene tanto receptores de estrógenos como de progesterona. En un estudio reciente de un modelo de rata in vivo de cáncer de mama positivo para receptores de progesterona, se mostró que la administración de una nueva antiprogestina (Proellex, CDB-4124) producía una remisión del tamaño del tumor así como una disminución en el desarrollo de nuevos tumores. La figura 1 muestra una serie de moduladores de receptores de progesterona seleccionados que han mostrado ser eficaces in vitro e in vivo. El antagonista prototipo, la mifepristona (véase la fig. 1), se caracteriza por el núcleo de esteroide de 19-nor-4,9-dieno, la funcionalidad 17α-propinil-17β-hidroxi, y el grupo funcional 11β-(4-dimetilamino)fenilo que se cree que es responsable de su actividad antagonista. Aunque la mifepristona es un antagonista de progesterona potente, su uso clínico a largo plazo está limitado debido a su explícito antagonismo del receptor de glucocorticoides. El posterior desarrollo llevado a cabo por varios grupos ha conducido al descubrimiento de varios antagonistas de progesterona nuevos que son tanto más activos que la mifepristona como más disociados en relación con el antagonismo de glucocorticoides. Algunos ejemplos notables se han indicado antes en la fig. 1, e incluyen onapristona, Aasoprisnil, ORG-33628, Proellex y lonaprisan (ZK-230211).



La fig. 1 representa varios moduladores de receptores de progesterona conocidos y antagonistas puros.

De estos ejemplos, el lonaprisan es más notable en cuanto que presenta una alta actividad antiprogestágena y presenta solo efectos antiglucocorticoides marginales.

El documento US-A-2002/143000 describe un método de inhibición de la aparición de endometrio avanzado en un mamífero hembra sometido a tratamiento de fertilidad, en donde está implicado un antagonista de receptor de progesterona 17α-fluoralquilado, p. ej. lonapristona (ZK-230211) y el correspondiente derivado 11β-(4'-(3-piridil)-fenilo] (anti-progestina).

El documento WO-A-00/34306 describe potenciales compuestos que pueden ser bien antagonistas o moduladores selectivos de receptores de progesterona, p. ej., el análogo 17α-C≡C-CF_3 de lonapristona (anti-progestina).

Aunque las terapias con antiprogestina han sido eficaces en el tratamiento de algunas formas de cáncer (que incluyen cánceres de mama), todavía es necesario desarrollar terapias más eficaces.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto que tiene la estructura según la reivindicación 1, y a un compuesto que tiene la estructura según la reivindicación 2, para usar en el tratamiento del cáncer en un sujeto.

Breve descripción de los dibujos

Las ventajas de la presente invención se harán evidentes para los expertos en la técnica con la ayuda de la siguiente descripción detallada de realizaciones y con referencia a los dibujos que acompañan en los que:

Aunque la invención puede ser susceptible de modificaciones y formas alternativas, se muestran realizaciones específicas de la misma a modo de ejemplo en los dibujos y se describirán en la presente memoria en detalle. Los dibujos pueden no estar a escala.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen las referencias en singular y plural, salvo que el contenido dicte claramente otra cosa. Por lo tanto, por ejemplo, la referencia a "un conector" incluye uno o más conectores.

Salvo que se definan de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende normalmente un experto en la técnica.

Los compuestos descritos en la presente memoria abarcan tanto compuestos racémicos como ópticamente activos. Las estructuras químicas representadas en la presente memoria que no designan estereoquímica específica, se pretende que abarquen todas las estereoquímicas posibles.

Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos que tienen uno o más centros quirales pueden existir y se pueden aislar en formas ópticamente activas y racémicas. Algunos compuestos pueden presentar polimorfismo. Debe entenderse que la presente invención abarca cualquier forma polimórfica de un compuesto. Como se usa en la presente memoria, la expresión "estereoisómero individual" se refiere a un compuesto que tiene uno o más centros quirales que, aunque puede existir en forma de dos o más estereoisómeros, se aísla con más de aproximadamente 95% de exceso de uno de los posibles estereoisómeros. Como se usa en la presente memoria, un compuesto que tiene uno más centros quirales se considera que es "ópticamente activo" cuando se aísla o usa como un estereoisómero individual.

El término "alquilo" como se usa en la presente memoria, se refiere en general a un sustituyente químico que contiene el grupo monovalente C_nH_{2n}, donde n es un número entero mayor que cero. En algunas realizaciones n es de 1 a 12. El término "alquilo" incluye un radical hidrocarbonado monovalente ramificado o no ramificado. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, pentilo, 3-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo. Cuando el grupo alquilo tiene 1-6 átomos de carbono, se denomina "alquilo inferior". Los radicales alquilo inferior adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2-propenilo (o alilo), n-butilo, t-butilo, e i-butilo (o 2-metilpropilo).

La expresión "alquilos sustituidos" como se usa en la presente memoria, se refiere en general a radicales alquilo que incluyen uno o más grupos funcionales unidos a cualquier carbono del radical alquilo. Los grupos funcionales incluyen, pero no se limitan a, arilo, aralquilo, acilo, halógenos, hidroxilo, amino, alquilamino, acilamino, aciloxi, alcoxi y mercapto. Como se usa en la presente memoria, la expresión "alquilo inferior sustituido" se refiere a un resto alquilo que tiene 1-6 átomos de carbono y uno o más grupos funcionales unidos a cualquier carbono del radical alquilo.

El término "alcoxi" se refiere en general a un grupo -OR, donde R es un alquilo inferior, alquilo inferior sustituido, arilo, arilo sustituido, aralquilo o aralquilo sustituido. Los radicales alcoxi adecuados incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, fenoxi, t-butoxi, metoxietoxi y metoximetoxi.

El término "aciloxi" como se usa en la presente memoria se refiere a un radical orgánico derivado de un ácido orgánico por eliminación de un hidrógeno. El radical orgánico puede estar además sustituido con uno o más grupos funcionales que incluyen, pero no se limitan a, alquilo, arilo, aralquilo, acilo, halógeno, amino, tiol, hidroxilo, alcoxi, etc. Los grupos aciloxi adecuados incluyen, por ejemplo, acetoxi, es decir, CH_3COO-, que deriva del ácido acético.

El término "halógeno" se usa en la presente memoria para referirse a átomos de flúor, bromo, cloro y yodo.

El término "hidroxilo" se usa en la presente memoria para referirse al grupo -OH.

El término "alquilacilo" indica grupos -C(O)R donde R es alquilo o alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido como se define en la presente memoria.

El término "cicloalquilacilo" indica grupos -C(O)R donde R es un cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, tal como, por ejemplo, ciclopropilacilo, ciclopentilacilo y ciclohexilacilo.

El término "arilo" se usa para referirse a un sustituyente aromático que puede ser un solo anillo o múltiples anillos que están condensados entre sí, unidos de forma covalente o unidos a un grupo común tal como un resto etileno. El(los) anillo(s) aromático(s) incluye(n) pero no se limitan a fenilo, naftilo, bifenilo, difenilmetilo, y 2,2-difenil-1-etilo. El grupo arilo también puede estar sustituido con sustituyentes que incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, átomos de halógeno, grupos nitro, grupos carboxilo, alcoxi y fenoxi, para dar un "grupo arilo sustituido". Los sustituyentes pueden estar unidos en cualquier posición del radical arilo que de lo contrario estaría ocupado por un átomo de hidrógeno.

El término "heterociclo" como se usa en la presente memoria, se refiere en general a una estructura de anillo cerrado, en el que uno o más de los átomos en el anillo son un elemento distinto de carbono. El heterociclo puede incluir compuestos aromáticos o no aromáticos. Los heterociclos pueden incluir anillos tales como tiofeno, piridina, isoxazol, ftalimida, pirazol, indol, furano o análogos de estos anillos condensados con benzo. Los ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofurano, morfolina, piperidina, pirrolidina, y otros. En algunas realizaciones, "heterociclo" se pretende que signifique un anillo heterocíclico monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros estable, que está saturado o insaturado, y que consiste en átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos (p. ej., N, O y S) y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados, y el nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, y que incluye cualquier grupo bicíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos antes está condensado con un anillo de benceno. En algunas realizaciones, los heterociclos pueden incluir anillos cíclicos que incluyen átomos de boro. El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que de como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en la presente memoria pueden estar sustituidos en el átomo de carbono o un átomo de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Los ejemplos de dichos heterociclos incluyen, pero no se limitan a, 1H-indazol, 2-pirrolidonilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, 3H-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-carbazol, 4H-quinolizinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, carbazol, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolinilo, indolizinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxazolidinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiofenilo, triazinilo, xantenilo. También están incluidos los compuestos de anillos condensados y espiránicos que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

La expresión "carbonato de alquilo" se usa en la presente memoria para referirse al grupo -OC(O)OR, donde R es alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido como se define en la presente memoria.

El término "S-alquilo" se usa en la presente memoria para referirse al grupo -SR, donde R es alquilo inferior o alquilo inferior sustituido.

El término "S-acilo" se usa en la presente memoria para referirse a un tioéster derivado de la reacción de un grupo tiol con un agente acilante. Los ejemplos de radicales S-acilo incluyen, pero no se limitan a, S-acetilo, S-propionilo y S-pivaloilo. Los expertos en la técnica sabrán que S-acilo se refiere a dichos tioésteres independientemente de su método de preparación.

Los términos "N-oxima" y "N-alquiloxima" se usan en la presente memoria para referirse al grupo =N-OR^5, donde R^5 es por ejemplo, hidrógeno (N-oxima) o alquilo (N-alquiloxima). Los expertos en la técnica reconocerán que las oximas pueden incluir el isómero sin, el isómero anti, o una mezcla de los isómeros tanto sin como anti.

Como se usa en la presente memoria, los términos "alquenilo" y "olefina" en general se refieren a cualquier estructura o resto que tiene la insaturación C=C. Los ejemplos de radicales alquenilo incluyen, pero no se limitan a vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 3-heptenilo, 4-heptenilo, 5-heptenilo, 1-nonenilo, 2-nonenilo, 3-nonenilo, 4-nonenilo, 5-nonenilo, 6-nonenilo, 7-nonenilo, 8-nonenilo, 1-decenilo, 2-decenilo, 3-decenilo, 4-decenilo, 5-decenilo, 6-decenilo, 7-decenilo, 8-decenilo, 9-decenilo; 1-undecenilo, 2-undecenilo, 3-undecenilo, 4-undecenilo, 5-undecenilo, 6-undecenilo, 7-undecenilo, 8-undecenilo, 9-undecenilo, 10-undecenilo, 1-dodecenilo, 2-dodecenilo, 3-dodecenilo, 4-dodecenilo, 5-dodecenilo, 6-dodecenilo, 7-dodecenilo, 8-dodecenilo, 9-dodecenilo, 10-dodecenilo y 11-dodecenilo.

La expresión "alquenilo fluorado" como se usa en la presente memoria se refiere en general a radicales alquenilo que incluyen uno o más átomos de flúor unidos a cualquier carbono del radical alquenilo en lugar de un átomo de hidrógeno.

Como se usa en la presente memoria, el término "alquinilo" se refiere en general a cualquier estructura o resto que tiene la insaturación C=C. Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen, pero no se limitan a: etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

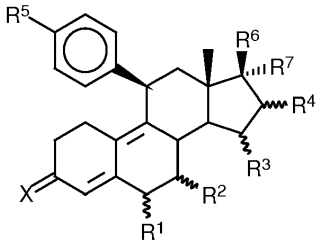
La expresión "alquinilo fluorado" como se usa en la presente memoria se refiere en general a radicales alquinilo que

incluyen uno o más átomos de flúor unidos a cualquier carbono del radical alquinilo en lugar de un átomo de hidrógeno.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales preparadas haciendo reaccionar bases o ácidos no tóxicos farmacéuticamente aceptables, incluyendo bases inorgánicas u orgánicas, con ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales derivadas de bases inorgánicas que incluyen sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, férricas, ferrosas, litio, magnesio, mangánicas, manganosas, potasio, sodio, zinc, etc. Los ejemplos incluyen las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas sustituidas que se encuentran de forma natural, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como arginina, betaina, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dibenciletilendiamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, etc.

Antagonistas de progesterona

Un antagonista de progesterona, como se describe pero no se reivindica en la presente memoria, puede tener la estructura de fórmula (**I**):



en la que

R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_5 de cadena lineal, un grupo alquilo C_1-C_5 ramificado, un grupo cicloalquilo C_3-C_5 o un átomo de halógeno;

R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_5 de cadena lineal, un grupo alquilo C_1-C_5 ramificado, un grupo cicloalquilo C_3-C_5 o un átomo de halógeno; o

R^1 y R^2 juntos son un grupo metileno,

R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_5 de cadena lineal, un grupo alquilo C_1-C_5 ramificado, un grupo cicloalquilo C_3-C_5 o un átomo de halógeno;

R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_5 de cadena lineal, un grupo alquilo C_1-C_5 ramificado, un grupo cicloalquilo C_3-C_5 o un átomo de halógeno; o

R^3 y R^4 juntos son un enlace adicional o un grupo metileno,

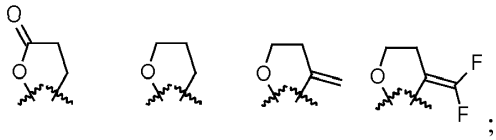
R^5 es un radical Y o un radical arilo que está opcionalmente sustituido con Y,

Y es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, $-OR^8$, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NHSO_2R^8$, $-CO_2R^8$, alquilo C_1-C_{10}, alquilo sustituido C_1-C_{10}, cicloalquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_1-C_{10}, alquinilo C_1-C_{10}, alcoxi C_1-C_{10}, cicloalcoxi C_1-C_{10}, alcanoiloxi C_1-C_{10}, benzoiloxi, arilacilo, alquil(C_1-C_{10})-acilo, cicloalquil(C_1-C_{10})-acilo, hidroxialquilo C_1-C_{10}, aril-arilalquilo, heteroarilo con dos o tres heteroátomos, o heteroarilacilo que contiene hasta tres heteroátomos;

R^6 es -OH, $-OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-C\equiv C-R^{10}$, $-C(O)CH_2R^8$, alquilo, -H, $-(CH_2)_mCH_2R^9$, o $-CH=CH-(CH_2)_m-R^9$;

R^7 es -OH, $-OR^8$, $-OC(O)R^8$, $-C\equiv C-R^{10}$, $-C(O)CH_2R^8$, alquilo, -H, $-(CH_2)_mCH_2R^9$, $-CH=CH-(CH_2)_m-R^9$; un radical de fórmula $C_nF_mH_o$ donde n es 2, 3, 4, 5 o 6 con m≥1 y m+o<2n+1, o $-CF_2-CH_2-CH_3$; o

R^6 y R^7 juntos forman



;

R^8 es H, alquilo, alquiloxi, o arilo;

R^9 es H, ciano, hidroxilo, alcoxi, aciloxi; y

R^{10} es H, cloro, fluoro, alquilo, hidroxialquilo;

en donde las líneas onduladas representan un sustituyente en la posición α o β.

En una realización descrita pero no reivindicada:

R^5 es un radical Y o un radical arilo que está opcionalmente sustituido con Y, de modo que Y es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, $-OR^8$, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NHSO_2R^8$, $-CO_2R^8$, alquilo C_1-C_{10}, alquilo sustituido C_1-C_{10}, cicloalquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_1-C_{10}, alquinilo C_1-C_{10}, alcoxi C_1-C_{10}, cicloalcoxi C_1-C_{10}, alcanoiloxi C_1-C_{10}, benzoiloxi, aril-acilo, alquil(C_1-C_{10})-acilo, cicloalquil(C_1-C_{10})-acilo, hidroxialquilo C_1-C_{10}, arilo o arilalquilo, un radical heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene hasta tres heteroátomos,

R^6 es -OH, $-OR^8$, o $-OC(O)R^8$; y

R^7 representa un radical de formula $C_nF_mH_o$ de modo que n es 2, 3, 4, 5 o 6 con m≥1 y m+o<2n+1 o R^6 = OH y R^7 = $-CF_2-CH_2-CH_3$

En algunas realizaciones específicas, R^7 es $-C\equiv C-CF_3$, $-C=CH-CF_3$, $-CH_2-CF=CF_2$, $-CH_2-CF_2-CH=CH_2$, $-CF_2-CH_2-CH_3$, o $-C_2F_5$.

En una realización:

R^5 es cicloalquilacilo o arilacilo o heteroarilo con dos o tres heteroátomos o heteroarilacilo que contiene hasta tres heteroátomos; y

R^6 y R^7 son:

$-OR^8$ y $-\equiv-R^{10}$ respectivamente;

$-\equiv-R^{10}$ y $-OR^8$ respectivamente;

$-OR^8$ y $-COCH_2R^8$ respectivamente;

$-COCH_2R^8$ y $-OR^8$ respectivamente;

$-CH_3$ y $-COCH_2R^8$ respectivamente;

$-COCH_2R^8$ y $-CH_3$ respectivamente

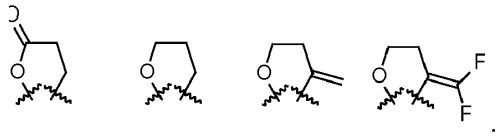
-H y $-COCH_2R^8$ respectivamente;

$-COCH_2R^8$ y -H respectivamente;

$-OR^8$ y $-(CH_2)_mCH_2-R^9$ respectivamente;

$-OR^8$ y $-CH=CH-(CH_2)_m-R^9$ respectivamente; o

R^6 y R^7 se combinan para formar



.

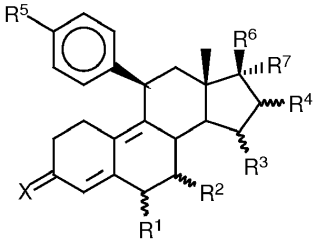
R^7 representa un radical de fórmula $C_nF_mH_o$ de modo que n es 2, 3, 4, 5 o 6 con m = 0, 1, 2, 3 y m+o≤2n+1.

En algunas realizaciones específicas, R^7 es $-C\equiv C-CH_3$, $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ o $-CH=CH-CH_2-OH$.

Las líneas onduladas en las realizaciones descritas en la presente memoria representan que el sustituyente en cuestión puede estar en la posición α o β.

Como se ha indicado antes, la introducción de un sustituyente fluorado como, por ejemplo, en lonaprisan tiene un efecto significativo en la actividad antiprogestágena del compuesto. La introducción de grupos fluorados insaturados en la posición C-17α de esteroides 11β-aril-19-nor, en una realización, puede producir compuestos con mayor actividad antiprogestacional y menor actividad hacia otros receptores esteroideos que los antagonistas de progesterona conocidos.

En uno descrito pero no reivindicado, un antagonista de progesterona puede tener la estructura de fórmula (**I**):



I

en la que

R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_5 de cadena lineal, un grupo alquilo C_1-C_5 ramificado, un grupo cicloalquilo C_3-C_5 o un átomo de halógeno;

R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_5 de cadena lineal, un grupo alquilo C_1-C_5 ramificado, un grupo cicloalquilo C_3-C_5 o un átomo de halógeno; o

R^1 y R^2 juntos son un grupo metileno,

R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_5 de cadena lineal, un grupo alquilo C_1-C_5 ramificado, un grupo cicloalquilo C_3-C_5 o un átomo de halógeno;

R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_5 de cadena lineal, un grupo alquilo C_1-C_5 ramificado, un grupo cicloalquilo C_3-C_5 o un átomo de halógeno; o

R^3 y R^4 juntos son un enlace adicional o un grupo metileno,

R^5 es un radical Y o un radical arilo que está opcionalmente sustituido con Y, de modo que Y es un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, $-OR^8$, $-NO_2$, $-N_3$, -CN, $-NR^{8a}R^{8b}$, $-NHSO_2R^8$, $-CO_2R^8$, alquilo C_1-C_{10}, alquilo sustituido C_1-C_{10}, cicloalquilo C_1-C_{10}, alquenilo C_1-C_{10}, alquinilo C_1-C_{10}, alcoxi C_1-C_{10}, cicloalcoxi C_1-C_{10}, alcanoiloxi C_1-C_{10}, benzoiloxi, aril-acilo, alquil(C_1-C_{10})-acilo, cicloalquil(C_1-C_{10})-acilo, hidroxialquilo C_1-C_{10}, arilo o arilalquilo, un radical heterocíclico de cinco o seis miembros que contiene hasta tres heteroátomos,

R^6 representa un grupo hidroxilo libre, eterificado o esterificado,

R^7 representa un radical de formula $C_nF_mH_o$ de modo que n es 2, 3, 4, 5 o 6 con m≥1 y m+o<2n+1 o R^6 = OH y R^7 = $-CF_2-CH_2-CH_3$

R^8 = átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, O-alquilo, O-alquiloxi

Según otro descrito pero no reivindicado, un antagonista de progesterona puede tener la estructura de fórmula (**I**):

en donde

R^1 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_5 de cadena lineal, un grupo alquilo C_1-C_5 ramificado, un grupo cicloalquilo C_3-C_5 o un átomo de halógeno;

R^2 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_5 de cadena lineal, un grupo alquilo C_1-C_5 ramificado, un grupo cicloalquilo C_3-C_5 o un átomo de halógeno; o

R^1 y R^2 juntos son un grupo metileno,

R^3 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_5 de cadena lineal, un grupo alquilo C_1-C_5 ramificado, un grupo cicloalquilo C_3-C_5 o un átomo de halógeno;

R^4 es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_1-C_5 de cadena lineal, un grupo alquilo C_1-C_5 ramificado, un grupo cicloalquilo C_3-C_5 o un átomo de halógeno; o

R^3 y R^4 juntos son un enlace adicional o un grupo metileno, y si

R^5 es cicloalquilacilo o arilacilo o heteroarilo con dos o tres heteroátomos o heteroarilacilo que contiene hasta tres heteroátomos entonces

R^6 y R^7 son

$-OR^8$ / -≡-Y

-≡-Y / -OR^8

-OR^8 / -$COCH_2R^8$

-$COCH_2R^8$ / -OR^8

-CH_3 / -$COCH_2R^8$

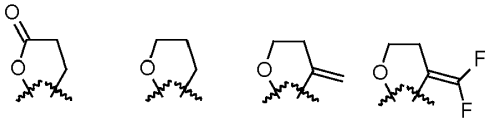
-$COCH_2R^8$ / -CH_3

-H / -$COCH_2R^8$

-$COCH_2R^8$ / -H

-OR^8 / -$(CH_2)_mCH_2$-R^9

-OR^8 / -CH=CH-$(CH_2)_m$-R^9



Y = H, cloro, fluoro, alquilo, hidroxialquilo

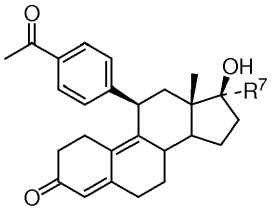
R^8 = átomo de hidrógeno, grupo hidroxilo, O-alquilo, O-alquiloxi

R^9 = hidrógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, aciloxi

R7 representa un radical de fórmula $C_nF_mH_o$ de modo que n es 1, 2, 3, 4, 5 o 6 con m = 0, 1, 2, 3 y m+o≤2n+1

Las líneas onduladas representan que el sustituyente en cuestión puede estar en la posición α o β.

Un ejemplo específico de un compuesto que tiene la fórmula (I) incluye un compuesto según la presente invención que tiene la estructura (**1**):



(**1**)

en donde R^7 es

1a: -C≡C-CF_3,

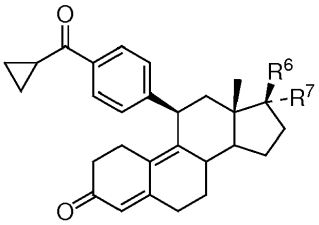
1b: (E)-CH=CH-CF_3,

1c: -CH_2-CF=CF_2,

Id: -CF_2-CH=CH_2, o

1e: -CF_2-CH_2-CH_3, en donde 1a y 1e no pertenecen a la presente invención.

Otro ejemplo de un compuesto que tiene la fórmula (**I**) incluye un compuesto que tiene la estructura (**2**):



(**2**)

en donde:

2a: R^6 es -OH y R^7 es C_2F_5,

2b: R^6 es -OH y R^7 es $-C\equiv C-CH_3$,

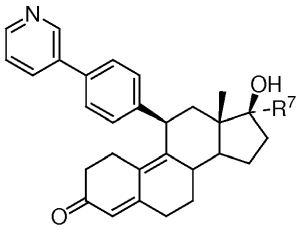
2c: R^6 es -OH y R^7 es $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$,

2d: R^6 es -OH y R^7 es (Z)-CH=CH-CH_2-OH; o

2e: R^6 y R^7 juntos forman

.

Otro ejemplo de un compuesto que tiene la fórmula (**I**) incluye un compuesto según la presente invención que tiene la estructura (**3**):



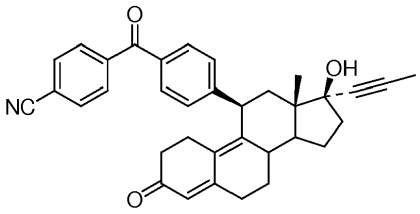
(3)

en donde R^7 es:

3a: (E)-CH=CH-CF_3 o

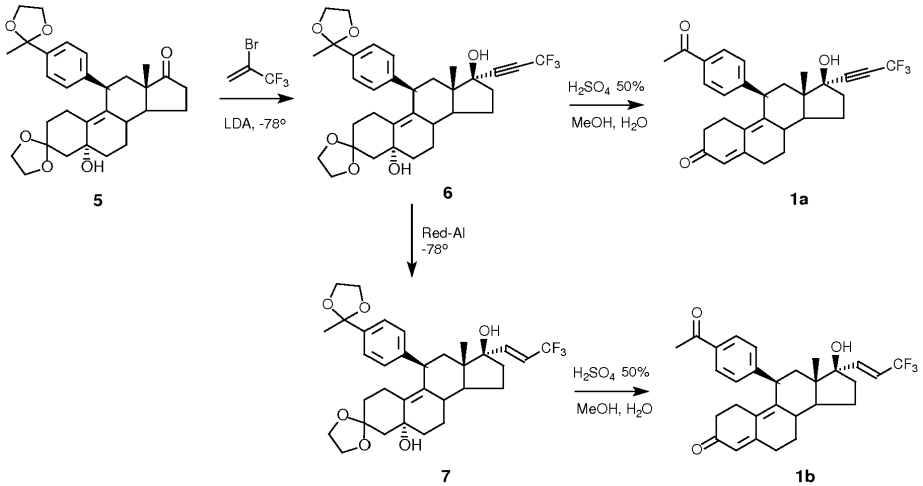
3b: $-CF_2-CH=CH_2$.

Otro ejemplo de un compuesto que tiene la fórmula (**I**) incluye un compuesto que tiene la estructura (**4**)



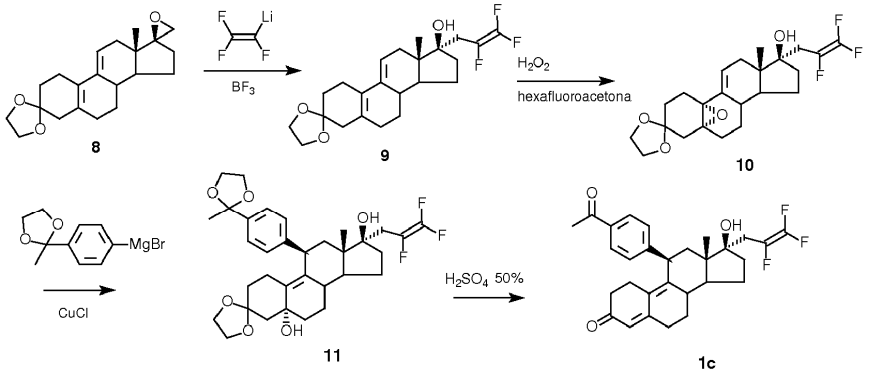
(4).

La síntesis de los compuestos **1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 3a, 3b** y **4** se puede preparar según los siguientes esquemas.



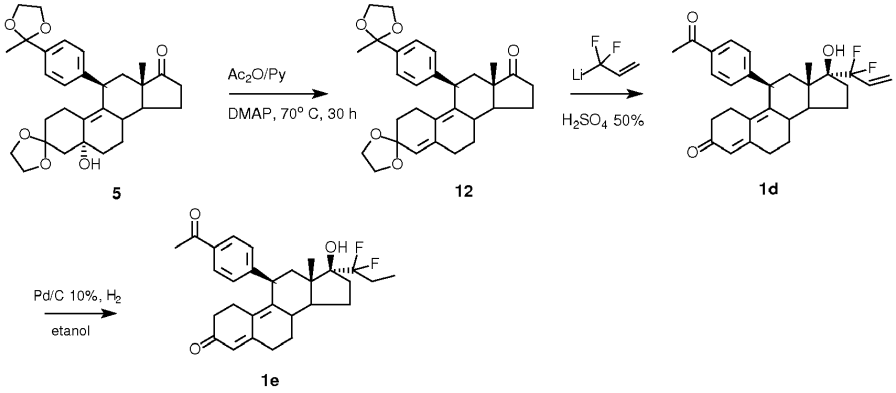
Esquema 1

El compuesto intermedio **5** se puede sintetizar siguiente el procedimiento de Rao et al., *Steroids*, 1998, 63, 523. El tratamiento del 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno con 2 eq. de LDA generó el 3,3,3-trifluoropropinil-litio requerido a -78ºC y se añadió a **5** para obtener **6.** La reducción con Red-Al de **6** a -78ºC dio selectivamente el doble enlace trans. Tanto **6** como **7** tras hidrólisis dieron **1a** y **1b** respectivamente.



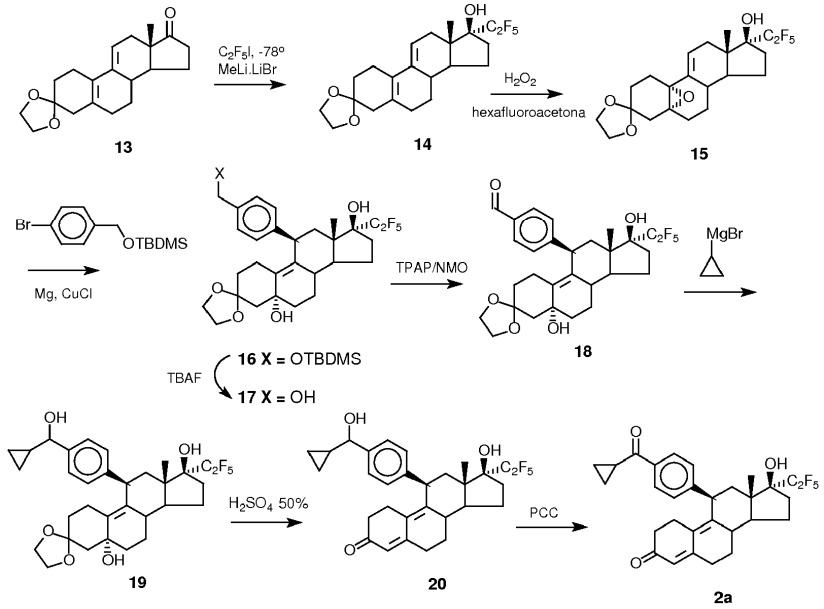
Esquema 2

La apertura del epóxido **8** con trifluorovinil-litio (generado a partir de 1,1,1,2-tetrafluoroetano y n-BuLi a -78ºC) en presencia de eterato de trifluoruro de boro dio **9.** La posterior epoxidación, adición conjugada de reactivo de Grignard e hidrólisis dieron **1c.**



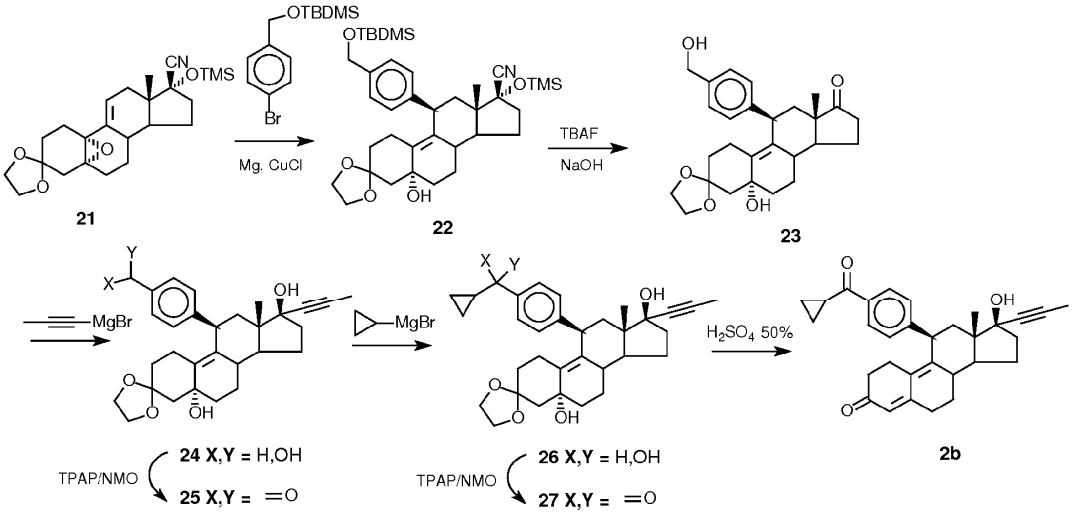
Esquema 3

La deshidratación del derivado 17-ceto (**5**) se logró por tratamiento con exceso de anhídrido acético en piridina a 70ºC durante 30 h para dar **12.** La adición de difluoroalil-litio a **12** a -100ºC generó el producto de adición, que tras hidrólisis ácida dio **1d.** El doble enlace de la cadena lateral en C-17 se puede hidrogenar selectivamente usando Pd/C al 10% bajo atmósfera de hidrógeno para proporcionar **1e.**



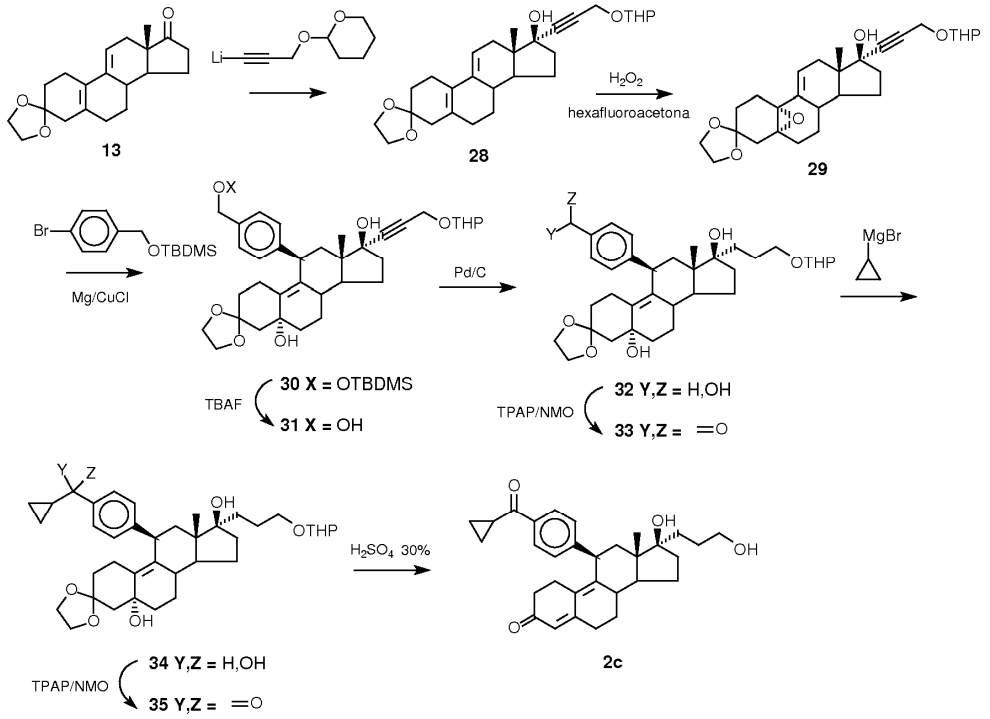
Esquema 4

La adición de pentafluoroetil-litio a **13** se siguió como se describe en Fuhrmann Ulrike et al., documento WO2008058767, para dar **14.** La posterior epoxidación y adición de reactivo de Grignard de arilo dio **16.** La desprotección del sililo usando TBAF, seguido de oxidación en presencia de TPAP/NMO dio como resultado el benzaldehído **18** requerido. La adición de bromuro de ciclopropilmagnesio, hidrólisis ácida seguida de oxidación dio el producto final **2a.**



Esquema 5

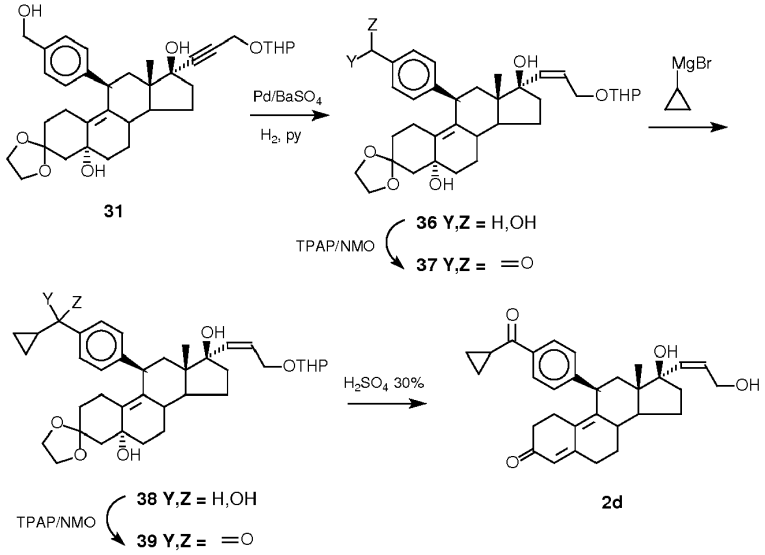
La adición de cuprato de arilo al epóxido **21,** seguido de desililación dio la transformación al diol **23.** El tratamiento de **23** con exceso de bromuro de propinilmagnesio introdujo el grupo propinilo en C-17. La oxidación del alcohol bencílico **24,** seguido de la adición de bromuro de ciclopropilmagnesio dio **26,** que tras la oxidación posterior e hidrólisis ácida dio el producto requerido **2b.**



Esquema 6

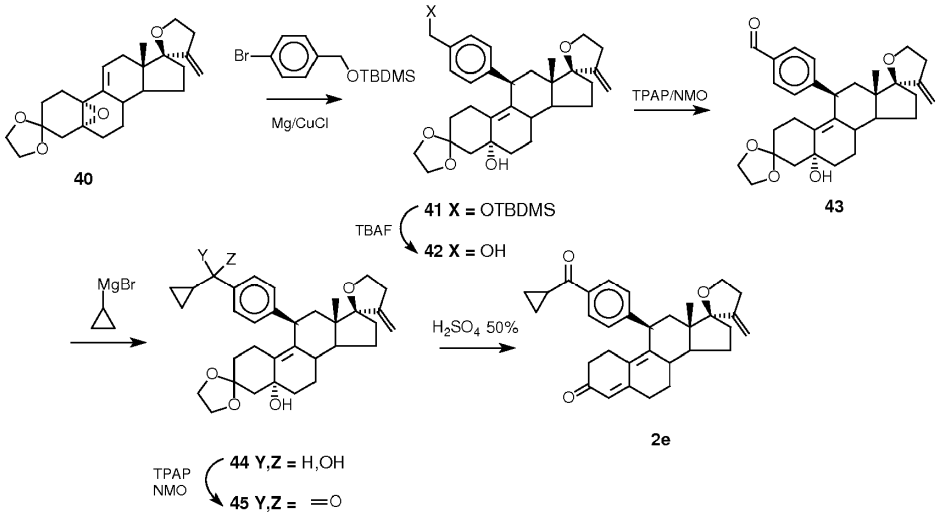
La adición de exceso de alcohol propargílico litiado protegido con tetrahidropirano a **13** condujo a **28,** que tras la epoxidación seguido de adición conjugada de reactivo de Grignard de arilo dio como resultado **30.** La desililación de **30** con TBAF, hidrogenación mediada por paladio/carbón y una oxidación dieron el correspondiente benzaldehído (**33**). Las etapas finales que implicaban la adición del reactivo de Grignard de ciclopropilo, oxidación y una hidrólisis

mediada por ácido condujeron al producto final **2c.**



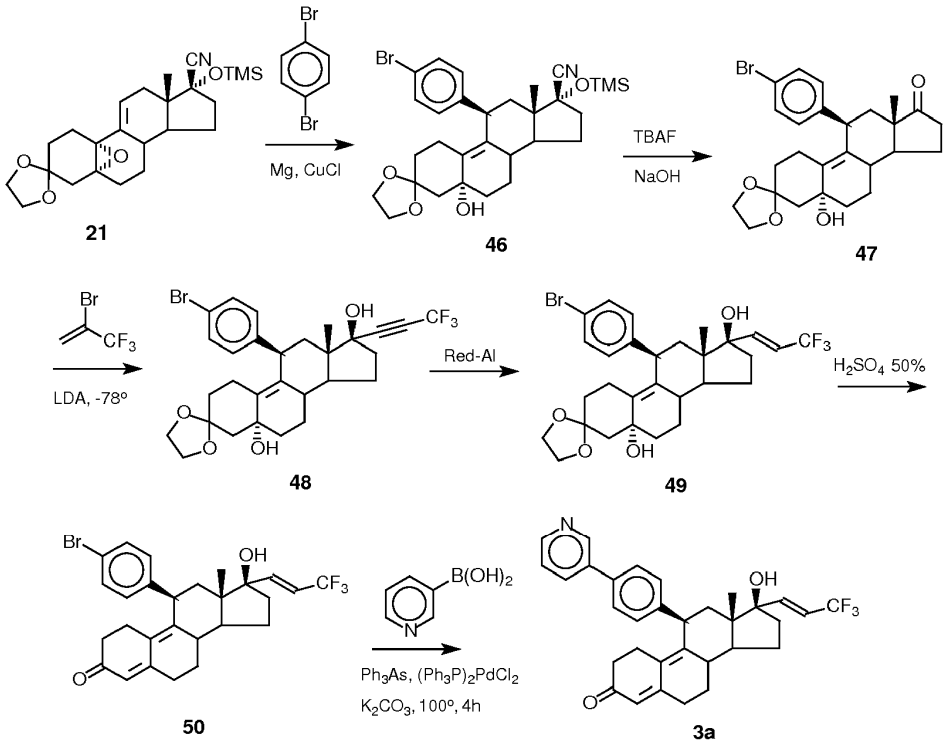
Esquema 7

El esquema 7 seguía la transformación similar a la del esquema 6, excepto que la hidrogenación se llevó a cabo usando $Pd/BaSO_4$ para obtener la correspondiente olefina cis. Las etapas restantes de oxidación, adición de ciclopropilo, oxidación e hidrólisis dieron como resultado **2d.**



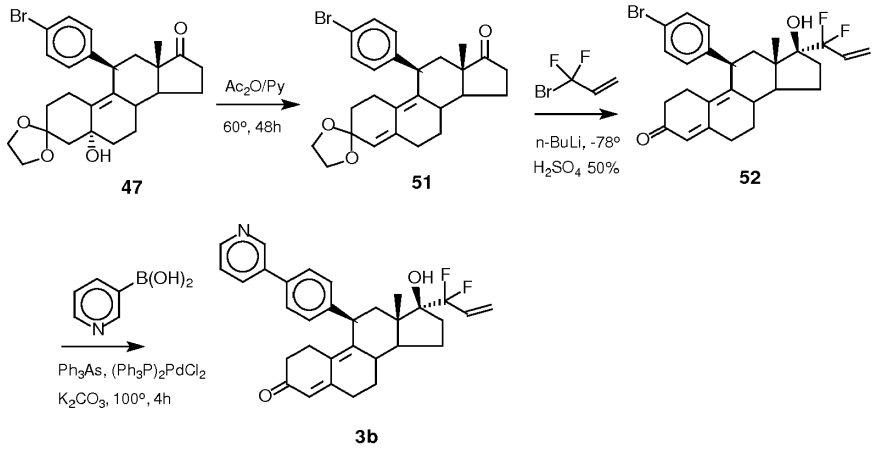
Esquema 8

El epóxido **40** se puede preparar según Jiang et al. "New progesterone receptor antagonists: Phosphorus-containing 11β-aryl-substituted steroids." *Bioorg Med Chem* (2006) 14:6726-6732. La adición de cuprato de arilo seguido de desprotección dio **42,** que tras oxidación y adición de reactivo de Grignard de ciclopropilo condujo al diol **44.** La oxidación de **44** y la hidrólisis ácida dieron el **2e** requerido.



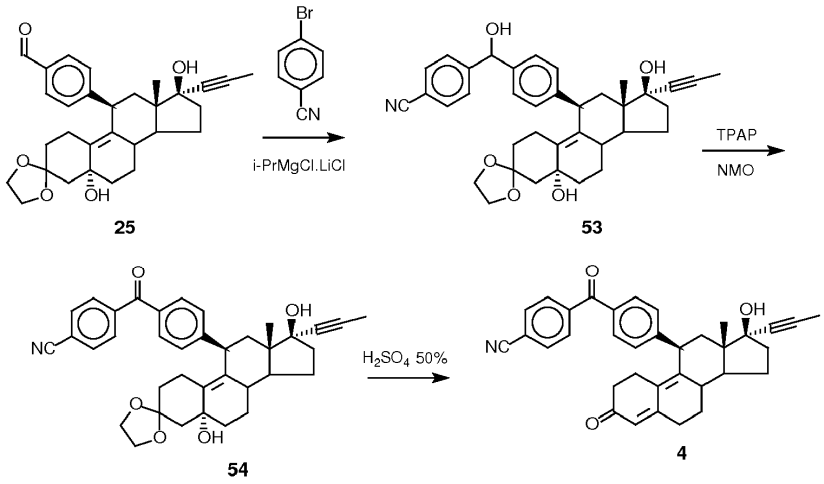
Esquema 9

El epóxido **21** se trató con exceso de bromuro de p-bromofenilmagnesio en presencia de cloruro de cobre catalítico para dar **46,** que tras desililación condujo al derivado 17-ceto **47.** La adición de exceso de 3,3,3-trifluorpropinil-litio a **47,** seguido de reducción con Red-Al dio **49.** La hidrólisis de **49** seguida de un acoplamiento de Suzuki mediado por paladio dio **3a.**



Esquema 10

La deshidratación del derivado 17-ceto **47** se logró por tratamiento con exceso de anhídrido acético en piridina a 60ºC durante 48 h para dar **51.** La adición de difluoroalil-litio a **51** a -100ºC generó el producto de adición, que tras hidrólisis ácida dio **52.** El acoplamiento final de Suzuki mediado por paladio de **52** con ácido piridinil-3-borónico dio **3b.**



Esquema 11

La adición de bromuro de p-cianofenilmagnesio al aldehído **25** dio el producto de adición **53,** el cual tras la oxidación seguido de hidrólisis dio **4.**

Se puede usar cualquier vía de administración adecuada para proporcionar a un paciente una dosis eficaz de los compuestos antagonistas de progesterona descritos en la presente memoria. Por ejemplo, se pueden usar la vía oral, rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal, y similares. Las formas farmacéuticas incluyen comprimidos, pastillas para chupar, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, pomadas, aerosoles, y similares. En algunas realizaciones, puede ser ventajoso administrar las composiciones descritas en la presente memoria por vía oral.

Las acciones agonista y antagonista de los antagonistas de progesterona descritos se pueden ensayar usando células de cáncer de mama. Se pueden usar líneas de células de cáncer de mama humanas establecidas, tales como MCF-7, T47D, MDMB231 y SKBR-3, y derivados de estas líneas celulares con/sin expresión de PR, para ensayar el efecto de los nuevos antagonistas de progesterona.

En una realización, se puede usar un sistema de genes indicadores de receptores de progesterona para evaluar las actividades agonistas y antagonistas de los antagonistas de progesterona objeto. Las actividades agonistas y antagonistas se pueden verificar además usando un ensayo de transactivación de progesterona junto con un ensayo del efecto proliferativo de antagonistas de progesterona en esas células.

La actividad biológica in vitro de los antagonistas de progesterona se puede comparar con la actividad de controles P4 (agonista) y RU486 (antagonista) usando un ensayo de elemento receptor de progesterona-luciferasa basado en células, como se describe en Giangrande et al. "The Opposing Transcriptional Activities of the Two Isoforms of the Human Progesterone Receptor Are Due to Differential Cofactor Binding." *Mol Cell Biol* (2000) 20:3102-3115, que se incorpora en la presente memoria por referencia. Los indicadores de luciferasa (luc) 2XPRE-tk-lu contienen dos copias del elemento de respuesta a la progesterona (PRE) en la dirección 5” de un promotor de timidina quinasa (tk). Este vector se ha usado en numerosos estudios para ensayar el efecto de diferentes antagonistas de progesterona. Los antagonistas de progesterona de ensayo se pueden evaluar según su agonismo y antagonismo de PR en este ensayo. El ensayo de las actividades agonistas y antagonistas de PR con diferentes concentraciones de los antagonistas de progesterona, se puede usar para determinar su capacidad para bloquear o potenciar la actividad de PRE-luciferasa y como una medida de su capacidad para unirse e influir en la regulación de PR usando la línea celular de cáncer de mama T47D. Esta línea celular expresa tanto las formas PR-A como PR-B humanas de PR y se usa ampliamente para ensayar los efectos de P4/PR. Después de determinar la concentración óptima, los antagonistas de progesterona se pueden ensayar en diferentes líneas celulares en la concentración óptima. Además se puede ensayar su agonismo y antagonismo en el ensayo de transactivación dependiente del PR.

En el ensayo de la luciferasa, primero se transfecta el vector indicador en células. Después de una cantidad de tiempo limitada, las células se lisan y se introduce el sustrato de la luciferasa, la luciferina, en el extracto celular junto con Mg y exceso de ATP. En estas condiciones, la enzima luciferasa expresada por el vector indicador catalizará la carboxilación oxidativa de la luciferina. La luminiscencia de esta reacción química se puede leer y cuantificar mediante un luminómetro. La cantidad de luz detectada del lisado celular se correlaciona directamente con la actividad de unión del factor de transcripción. El vector de control vacío se puede usar como un control negativo para restar cualquier valor inicial. El vector de control vacío no contiene el inserto del elemento de respuesta al factor de transcripción; solo contiene el promotor TATA mínimo y no responde a ningún compuesto de transactivación específico.

Las transfecciones se pueden llevar a cabo en cultivos de 24 h de edad al 80% de confluencia. Para la transfección transitoria, se pueden usar 200 mg/pocillo de ADN de PRE-luciferasa. Se puede usar lipofectamina 2000 para la

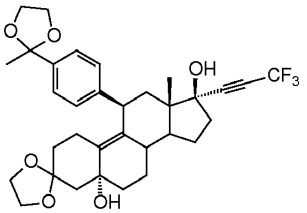
transfección siguiendo las instrucciones del fabricante. Salvo que se especifique otra cosa, se pueden usar 5 ng/pocillo de otros indicadores ópticos para la normalización de la transfección en los estudios de transfección transitoria. Las células se pueden ensayar después de 24 h de incubación a 37ºC al 5% de CO_2 con una concentración específica para cada antagonista de progesterona. Las células transfectadas se pueden lisar en 200 ml de 1X tampón de lisis pasivo helado suministrado por Promega y después se puede agitar durante 15 min sobre hielo. Los lisados celulares se pueden centrifugar durante 5 min a 1,3 x 10^4 g a 4°C para eliminar los residuos celulares. Para determinar la actividad de la luciferasa de renilla, se pueden ensayar 20 ml de líquido sobrenadante por adición de 0,5 mg de coelenterazina en 100 ml de PBS sódico 0,5 M a pH 7,0 (PBS), seguido de recuento de fotones en el luminómetro (modelo T 20/20; Turner Designed, Sunnyvale, CA) durante 10 s. La actividad de la luciferasa de luciérnaga se puede determinar como se ha descrito para la actividad de la luciferasa de renilla, excepto que se usarán 100 ml de sustrato LARII de Promega. Las concentraciones de proteínas en lo lisados celulares se pueden determinar por el ensayo de Bradford (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA). Las actividades de la luciferasa de renilla se pueden normalizar respecto al contenido de proteínas y la eficacia de la transfección usando la actividad de la luciferasa de luciérnaga y se expresarán como unidades relativas de luz (URL) por microgramo de proteína por minuto de recuento.

Para medir la activación del PR, se puede llevar a cabo un ensayo de transactivación de PR basado en ELISA según las indicaciones del fabricante (Panomics). Brevemente, los lisados nucleares de las células o tumores se pueden generar como describe el fabricante. La unión del ligando (agonista o antagonista) tal como P4 o RU486 induce un cambio conformacional en el receptor, permitiendo que el receptor se una a sitios del ADN específicos; elementos de respuesta a la progesterona. El PR activado de los extractos nucleares se puede dejar que se una al sitio de unión consenso de PR (sonda de PR) en un oligonucleótido biotinilado. Estos oligonucleótidos después se pueden inmovilizar en una placa de 96 pocillos recubiertos de estreptavidina. El PR unido a los oligonucleótidos se puede detectar mediante un anticuerpo dirigido contra el PR. Un anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa de rábano picante adicional puede proporcionar la lectura colorimétrica cuantificada leyendo la absorbancia a 450 nm.

Usando el ensayo de PRE-luciferasa y validado después con la transactivación del PR basado en ELISA, se pueden determinar las actividades agonistas y antagonistas de los antagonistas de progesterona. Si se observa una actividad mixta, se pueden ensayar compuestos antagonistas puros para determinar su eficacia en modelos animales in vivo. Se puede llevar a cabo un ensayo adicional para determinar las actividades agonistas y antagonistas en otros tejidos reproductivos, en especial para usar en el tratamiento y prevención del cáncer de mama.

En esta patente, se han incorporado algunas patentes de EE.UU., solicitudes de patentes de EE.UU. y otros materiales (p. ej., artículos) por referencia. Sin embargo, el texto de dichas patentes de EE.UU., solicitudes de patentes de EE.UU. y otros materiales se incorpora solamente por referencia en la medida en que no exista conflicto entre dicho texto y las otras afirmaciones y dibujos expuestos en la presente memoria. En el caso de dicho conflicto, entonces cualquiera de dichos textos en conflicto en dichas patentes de EE.UU., solicitudes de patentes de EE.UU. y otros materiales incorporados por referencia, no se incorpora específicamente por referencia en esta patente.

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar realizaciones preferidas de la invención. Los expertos en la técnica apreciarán que las técnicas descritas en los siguientes ejemplos representan técnicas descubiertas por los autores de la invención para que funcionen bien en la práctica de la invención, y por lo tanto se puede considerar que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, a la luz de la presente descripción, estos expertos en la técnica apreciarán que se pueden hacer muchos cambios en las realizaciones específicas que se describen y obtener todavía un resultado parecido o similar sin salirse del espíritu y alcance de la invención.

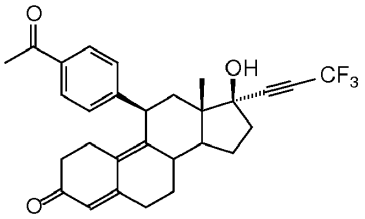


3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(3,3,3-trifluoro-1-propinil)-11β-{4'-[1',1'-(etilendioxi)-etil]fenil}-estr-9-eno (**6**)

A una disolución de diisopropilamina (21,6 ml, 154 mmol) en THF (40 ml) a -78ºC en atmósfera de argón, se añadió n-butil-litio (55 ml, 2,5 N, 137,5 mmol) durante 10 minutos y se agitó durante 30 minutos. Por separado, se hizo una disolución de 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno (12 g, 68,5 mmol) en THF (80 ml), se enfrió a -78ºC y se añadió lentamente la LDA preparada antes durante 20 minutos. Después de agitar durante 15 minutos, se introdujo una disolución de 3,3-etilendioxi-5α-hidroxi-11β-{4'-[1',1'-(etilendioxi)-etil]fenil}-estra-9-eno-17-ona (**5**) (6 g, 12,1 mmol) (Rao et al., *Steroids*, 1998, 63, 523) en THF (80 ml) durante 15 minutos y se agitó a -78ºC durante 1 h y se dejó que se calentara lentamente a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla de reacción se inactivó con disolución acuosa de cloruro amónico (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3X100 ml) Las capas orgánicas combinadas se lavaron después con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a vacío para dar el producto bruto. La purificación se llevó a cabo en gel de sílice usando acetato de etilo en hexano al 25% para dar **6** (5,0 g, 70%).

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,45 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 1,1-2,5 (m, 19H), 3,7-4,1 (m, 8H), 4,34 (d, J=6,3 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 7,17 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,34 (d, J=8,2 Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz) 13,5, 23,4, 23,9, 24,1, 27,5, 35,1, 38,3, 38,7, 39,21, 39,25, 47,37, 47,49, 50,1, 59,54, 64,15, 64,53, 64,6, 64,76, 70,1, 74,1 (q, J=52 Hz) 80,0 (d, J=1,1 Hz), 90,5 (q, J=6,5 Hz), 108,7, 108,9, 114 (q, J=255 Hz), 125,2, 127,0, 133,2, 135,1, 140,6, 146,2

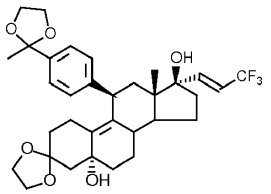


11β-(4'-Acetilfenil)-17β-hidroxi-17-(3,3,3-trifluoro-1-propinil)-estra-4,9-dieno-3-ona (**1a**)

En una disolución de 3,3-etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(3,3,3-trifluoro-1-propinil)-11β-{4'-[1',1'-(etilendioxi)-etil]fenil}-estr-9-eno (**6**) (3,5 g, 6 mmol) en metanol (35 ml) a 0ºC, se introdujo ácido sulfúrico al 50% (2,2 ml) y se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con cuidado con disolución de bicarbonato sódico (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron después con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a vacío para dar el producto bruto. La purificación se llevó a cabo en gel de sílice usando acetato de etilo en hexano al 25% para dar **1a** (2,5 g, 87%).

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,52 (s, 3H), 1,3-2,9 (m, 17H), 2,58 (s, 3H), 4,0 (ancho, 1H), 4,46 (d, J=7,1 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 7,26 (d, J=8,3 Hz, 2H), 7,89 (d, J=8,4 Hz, 2H).

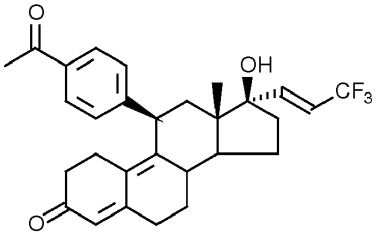
RMN ^{13}C (75 MHz) 13,6, 23,4, 25,8, 26,4, 27,3, 31,0, 36,5, 38,3, 39,071, 39,169, 40,6, 47,5, 50,1, 73,5 (q, J=52 Hz), 79,3 (d, J=1 Hz), 90,8 (q, J=6,3 Hz), 114,3 (q, J=256 Hz), 123,3, 126,8, 127,2, 128,8, 130,3, 134,9, 144,0, 150,4, 156,5, 197,9, 199,6.



3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(3,3,3-trifluoroprop-1(*E*)-enil)-11β-{4'-[1'-1'-(etilendioxi)-etil]fenil}-estr-9-eno (7)

En una suspensión de 3,3-etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(3,3,3-trifluoro-1-propinil)-11β-{4'-[1',1'-(etilendioxi)-etil]fenil}-estr-9-eno (**6**) (1,2 g, 2 mmol) en éter (10 ml) y tolueno (10 ml) a -78ºC, se introdujo disolución de hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio al ≥ 65% en peso en tolueno (2,1 ml, 7,1 mmol) y se dejó agitar durante 3 h a -78ºC. La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con disolución saturada de cloruro amónico (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron después con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a vacío para dar **7** (1,2 g de producto bruto).

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,51 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 1,1-2,5 (m, 21H), 3,7-4,1 (m, 8H), 4,30 (d, J=6 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 5,80-6,00 (m, 1H), 6,54 (d, J= 15,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,34 (d, J=8,3 Hz, 2H).

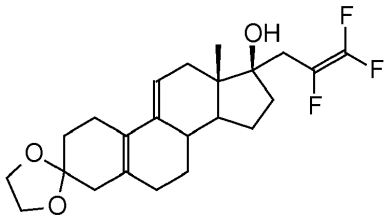


1b

11β-(4'-Acetilfenil)-17β-hidroxi-17-(3,3,3-trifluoroprop-1(*E*)-enil)-estra-4,9-dieno-3-ona (**1b**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **1a,** se llevó a cabo la hidrólisis de **7** (1,2 g) usando ácido sulfúrico al 50% para dar después de tratamiento y purificación **1b** (700 mg). RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,59 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 1,3-2,8 (m, 19H), 4,42 (d, J=7,0 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,80-6,00 (m, 1H), 6,57 (d, J=15,5

Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,0 Hz, 2H), 7,87 (d, J=8,2 Hz, 2H).

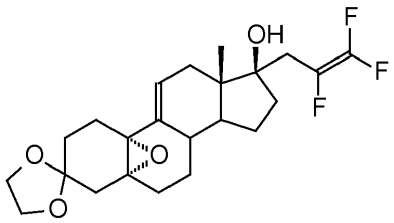


3,3-Etilendioxi-17β-hidroxi-17-(2,3,3-trifluoroprop-2-enil)-5(10),9(11)-estradieno (**9**)

En una disolución de 1,1,1,2-tetrafluoroetano (820 mg, 8 mmol) en éter (10 ml) a -78ºC, se introdujo n-BuLi (2,5 M, 2,4 ml, 6,1 mmol) durante 10 minutos y se dejó agitar durante 1 h a -78ºC. Se introdujo una disolución de espiro-2'-(1'-oxaciclopropano)-17(S)-[3,3-(etilendioxi)-5(10),9(11)-estradieno] (**8**) (1 g, 3,04 mmol) (Liu et al., *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 2113) en éter (7 ml), seguido de eterato de trifluoruro de boro (0,38 ml, 3,04 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78ºC durante 1 h y se dejó que se calentara a temperatura ambiente durante 1 h. Se inactivó con disolución de bicarbonato sódico (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron después con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a vacío para dar el producto bruto. La purificación se llevó a cabo en gel de sílice usando acetato de etilo en hexano al 20% para dar 9 (430 g, 35%).

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,90 (s, 3H), 1,0-2,7 (m, 20H), 3,99 (s, 4H), 5,50-5,60 (ancho, 1H).

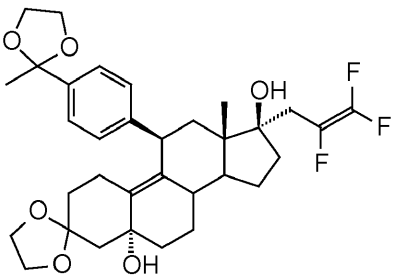
RMN ^{13}C (75 MHz) 14,4, 23,6, 24,6, 27,6, 31,2, 31,3, 32,8, 33,7 (dd, J=2,8, 18,6 Hz), 34,7, 39,4, 41,3, 45,3, 46,2, 46,8, 64,36, 64,49, 82 (m), 108,2, 117,7, 126,1, 125-130 (m), 130,2, 136,5, 154,8 (ddd, J=285, 271, 47,2 Hz).



3,3-Etilendioxi-5α,10α-epoxi-17β-hidroxi-17-(2,3,3-trifluoroprop-2-enil)-estr-9(11)-eno (**10**)

Se añadió peróxido de hidrógeno (0,18 ml, 30%, 1,6 mmol) a una disolución helada de hexafluoroacetona trihidrato (350 mg, 1,6 mmol) en diclorometano (3 ml). Se introdujo Na_2HPO_4 sólido (180 mg, 1,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 0ºC. Se añadió una disolución helada de 3,3-etilendioxi-17β-hidroxi-17-(2,3,3-trifluoroprop-2-enil)-5(10),9(11)-estradieno (**9**) (410 mg, 1 mmol) en diclorometano (3 ml) y la mezcla se agitó a 0ºC durante 3 h y después a 5ºC durante 15 h. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (15 ml) y se lavó con disolución de sulfito sódico al 10% (15 ml), agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró a vacío para obtener la mezcla de epóxidos brutos. La separación del epóxido isómero se llevó a cabo en una columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexano al 20% para dar **10** (240 mg, 56%) del isómero α puro.

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,9 (s, 3H), 1,0-2,8 (m, 20H), 3,8-4,0 (m, 4H), 5,90-6,10 (m, 1H).

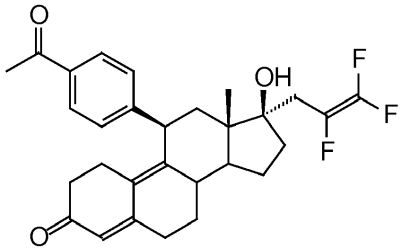


3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(2,3,3-trifluoroprop-2-enil)-11β-{4'-[1'-1'-(etilendioxi)-etil]fenil}-estr-9-eno (11)

Se tomó una suspensión de magnesio (220 mg, 9 mmol) en THF (10 ml) que contenía un cristal de yodo y se calentó a temperatura de reflujo durante 10 minutos para volverse incolora. Se introdujo una disolución de 2-(4-bromofenil)-2-metil-1,3-dioxolano (2,1 g, 8,5 mmol) en THF (5 ml) durante 5 minutos y se dejó a temperatura de reflujo durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y se le añadió CuCl sólido (150 mg, 1,5 mmol) y se continuó agitando a 0ºC durante 30 minutos. Finalmente se añadió una disolución de 3,3-etilendioxi-5α,10α-epoxi-17β-hidroxi-17-(2,3,3-trifluoroprop-2-enil)-estr-9(11)-eno (**10**) (730 mg, 1,7 mmol) en THF (5 ml) a la disolución de cuprato y se dejó agitar

durante 2 h a 0ºC. Se inactivó con disolución acuosa de cloruro amónico (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3X 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron después con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron a vacío para dar el producto bruto. La purificación se llevo a cabo en gel de sílice usando acetato de etilo en hexano al 25% para dar **11** (810 mg, 80%).

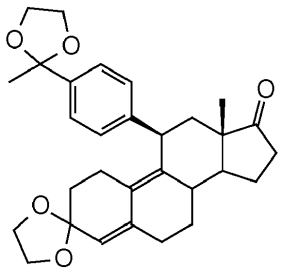
^{1}H RMN (δ, 300 MHz) 0,48 (s, 3H), 0,8-2,7 (m, 24H), 3,6-4,6 (m, 10H), 6,79 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,30-7,40 (m, 3H).



11β-(4'-Acetilfenil)-17β-hidroxi-17-(2,3,3-trifluoroprop-2-enil)-estra-4,9-dieno-3-ona (**1c**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **1a,** la hidrólisis de **11** (1,5 g) se llevó a cabo usando ácido sulfúrico al 50% para dar después de tratamiento y purificación **1c** (1,1 g). RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,56 (s, 3H), 1,0-2,8 (m, 22H), 4,48 (d, J=6,7 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 7,29 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,88 (d, J=8,4 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz) 15,2, 22,7, 23,5, 25,8, 26,4, 27,4, 30,9, 33,5 (d, J=18,7 Hz), 34,3, 36,6, 37,1, 39,3, 40,5, 46,7, 50,0, 82,8 (d, J=2,7 Hz), 123,4, 125-130 (m), 127,0, 128,6, 130,2, 134,9, 143,9, 150,0, 154,7 (ddd, J=47, 272, 286 Hz), 155,9, 197,4, 198,9.

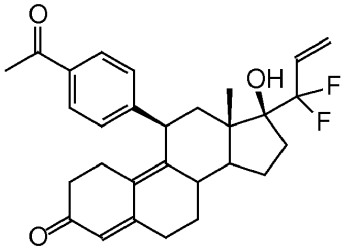


3,3-Etilendioxi-11β-{4'-[1',1'-(etilendioxi)-etil]fenil}-estra-4,9-dieno-17-ona (**12**)

A una disolución de 3,3-etilendioxi-5α-hidroxi-11β-{4'-[1',1'-(etilendioxi)-etil]fenil}-estra-9-eno-17-ona (**5**) (3 g, 6 mmol) en piridina (30 ml), se añadieron DMAP (150 mg) y anhídrido acético (3 ml) y se calentó a 70ºC durante 30 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó directamente en gel de sílice usando acetato de etilo en hexano al 10% que contenía TEA al 1%, para dar **12** (2,3 g, 80%).

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,48 (s, 3H), 1,2-2,8 (m, 17H), 1,63 (s, 3H), 3,7-4,1 (m, 8H), 4,31 (d, J=7,1 Hz, 1H), 5,4 (s, 1H), 7,18 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,34 (d, J=8,3 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz) 14,5, 22,0, 24,3, 27,4, 27,5, 30,5, 33,2, 35,5, 37,5, 37,7, 39,6, 47,8, 51,0, 64,5, 64,6, 64,7, 106,2, 108,9, 121,9, 125,4, 127,0, 130,4, 137,5, 139,3, 140,7, 144,6, 219,6.



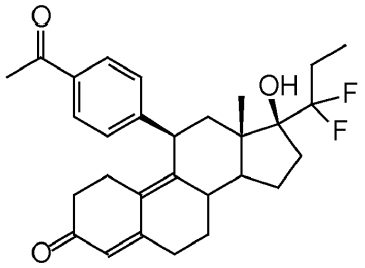
11β-(4'-Acetilfenil)-17β-hidroxi-17-(1,1-difluoroprop-2-enil)-estra-4,9-dieno-3-ona (**1d**)

A una disolución de 3,3-etilendioxi-11β-{4'-[1',1'-(etilendioxi)-etil]fenil}-estra-4,9-dieno-17-ona (**12**) (400 mg, 0,84 mmol) y 3-bromo-3,3-difluoropropeno (530 mg, 3,4 mmol) en una mezcla de THF-éter-pentano (4:1:1) (6 ml) a -100ºC, se añadió gota a gota n-BuLi (1,3 ml, 2,5 M, 3,2 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 90 minutos a -95ºC y se dejó calentar a temperatura ambiente a lo largo de 3 h. Se inactivó con disolución de cloruro amónico (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron

hasta sequedad, se disolvieron en metanol (5 ml) y se trataron con ácido sulfúrico al 50% (0,25 ml) a 0ºC. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h y se inactivó con cuidado con disolución de bicarbonato sódico (15 ml). Los materiales orgánicos se extrajeron con diclorometano (3 X 10 ml) y las capas combinadas de diclorometano se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron a vacío. La purificación se llevó a cabo en una columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexano al 25% para dar **1d** (160 mg, 40%).

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,52 (s, 3H), 1,2-2,8 (m, 17H), 2,52 (s, 3H), 4,42 (ancho, 1H), 5,50 (d, J=11,1 Hz, 1H), 5,68 (d, J=17,3 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 6,0-6,3 (m, 1H), 7,26 (d, J=8,1 Hz, 2H), 7,83 (d, J=8,3 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz) 16,9, 24,5, 25,8, 26,5, 27,7, 31,1, 33,6, 36,7, 38,8, 39,5, 41,0, 48,2, 51,0, 85,1 (t, J=26 Hz), 120,7 (t, J=9,5 Hz), 123,0 (t, J=247 Hz), 123,2, 127,1, 128,7, 129,9, 131,2 (t, J=25,2 Hz), 134,9, 144,3, 150,7, 156,3, 197,7, 199,3.

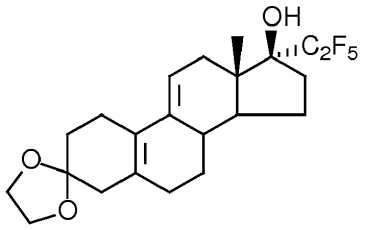


11β-(4'-Acetil-fenil)-17β-hidroxi-17-(1,1-difluoropropil)-estra-4,9-dieno-3-ona (**1e**) (ejemplo comparativo)

A una disolución de 11β-(4'-acetil-fenil)-17β-hidroxi-17-(1,1-difluoroprop-2-enil)-estra-4,9-dieno-3-ona (**1d**) (160 mg, 0,34 mmol) en etanol (5 ml) que contenía Pd/C al 10% (20 mg) se agitó bajo presión con balón de hidrógeno durante 2 h. El catalizador se filtró a través de un tapón de algodón, los disolvente se separaron a vacío y se purificaron en una columna de gel de sílice para dar **1e** (120 mg, 75%).

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,53 (s, 3H), 1,03 (t, J=7,4 Hz, 3H), 1,1-2,8 (m, 19H), 2,55 (s, 3H), 4,44 (ancho, 1H), 5,76 (s, 1H), 7,28 (d, J=8,4 Hz), 7,86 (d, J=8,4 Hz).

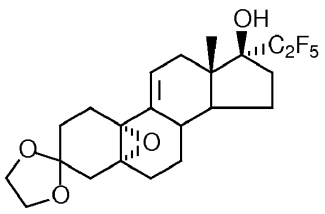
RMN ^{13}C (75 MHz) 1,0, 5,5 (t, J=6,1 Hz), 17,1, 24,7, 25,9, 26,1, 26,6, 27,7, 31,1, 34,1, 36,8, 39,1, 39,4, 41,2, 48,6, 51,4, 85,7 (t, J=26 Hz), 123,3, 127,2, 127,8 (t, J=249 Hz), 128,8, 130,0, 135,0, 144,3, 150,9, 156,3, 197,7, 199,3.



3,3-Etilendioxi-17β-hidroxi-17-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-estra-5(10),9(11)-dieno (**14**)

Una disolución de 3,3-etilendioxi-estra-5(10),9(11)-dieno-17-ona (**13**) (2,5 g, 8 mmol) en tolueno (32 ml) a -78ºC, se condensó con pentafluoroyodoetano (4 g, 16 mmol) y se dejó agitar durante 10 min. Se introdujo gota a gota disolución de metil-litio-bromuro de litio en éter (1,5 M, 9,8 ml) durante 5 min y se continuó agitando a -78ºC durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó a 0ºC y se agitó durante 1 h en hielo antes de la inactivación con agua. Se extrajo con acetato de etilo (2X25 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron a presión reducida para obtener **14** (3,0 g, 85%), que se usó para la epoxidación sin más purificación

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,93 (s, 3H), 1,2-2,8 (m, 18H), 3,98 (s, 4H), 5,6 (ancho, 1H).



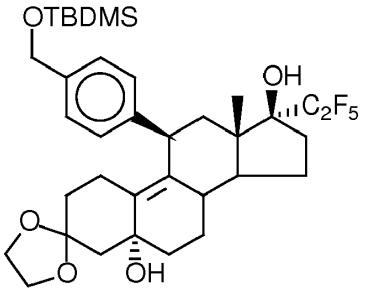
3,3-Etilendioxi-5α,10α-epoxi-17β-hidroxi-17-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-estra-9(11)-eno (**15**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **10,** la epoxidación de **14** (3,0 g) se llevó a cabo

usando peróxido de hidrógeno y hexafluoroacetona en diclorometano y después de tratamiento y purificación dio **15** (1,8 g).

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,92 (s, 3H), 1,1-2,8 (m, 18H), 3,70-4,00 (m, 4H), 6,0 (ancho, 1H).

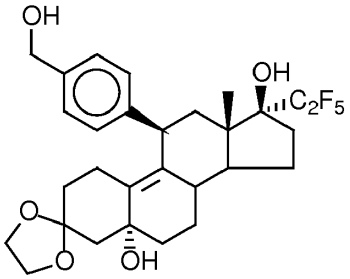
RMN ^{13}C (75 MHz) 15,8, 22,8, 25,1, 25,2, 28,1, 31,8, 34,4, 35,4 (dd, J = 3,6, 8,1 Hz), 38,4, 40,3, 48,8, 49,0, 49,1, 60,1, 61,7, 64,1, 64,4, 84,2 (dd, J = 25,1, 21,5 Hz), 107,1, 117 (m), 122 (m), 126,86, 126,89, 135,1



3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-11β-[*4'*-(*terc*-butildimetilsililoximetil)fenil]-estr-9-eno (**16**)

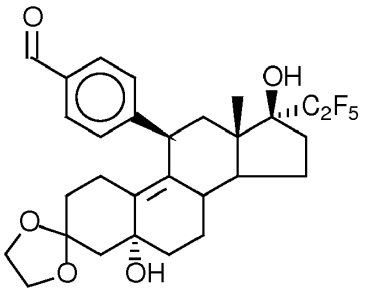
Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **11,** la reacción de Grignard de **15** (230 mg) se llevó a cabo usando 4-(t-butildimetilsililoximetil)bromobenceno y magnesio y después de tratamiento y purificación dio el producto requerido **16** (340 mg).

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,08 (s, 6H), 0,53 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,2-2,5 (m, 18H), 3,8-4,1 (m, 4H), 4,4 (d ancho, 1H), 4,70 (s, 2H), 7,0-7,2 (m, 4H).



3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-11β-[4'-(hidroximetil) fenil]-estr-9-eno (**17**)

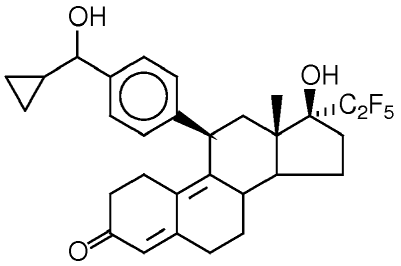
A una disolución de 3,3-etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-11β-[4'-(*terc*-butildimetilsililoximetil)fenil]-estr-9-eno (**16**) (340 mg) en THF (3 ml) en atmósfera de argón, se introdujo TBAF (1,0 M, 1,3 ml) y se agitó a t.a. durante 2 h. Los disolventes se separaron a presión reducida y se purificaron directamente en una columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexano al 60% para dar **17** (210 mg, 75%).



3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-11β-(4'-formilfenil)-estr-9-eno (**18**)

En una suspensión de 3,3-etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-11β-[4'-(hidroximetil)fenil]-estr-9-eno (17) (210 mg), NMO (66 mg) y tamices moleculares de 4A en polvo (190 mg) en diclorometano (8 ml), se introdujo TPAP (7 mg) de una vez y se agitó a t.a. durante 2 h. El producto puro se obtuvo pasando directamente por una columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexano al 30% para dar 200 mg de **18.**

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,51 (s, 3H), 1,0-2,8 (m, 18H), 3,8-4,1 (m, 4H), 4,2-4,4 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 9,96 (s, 1H).

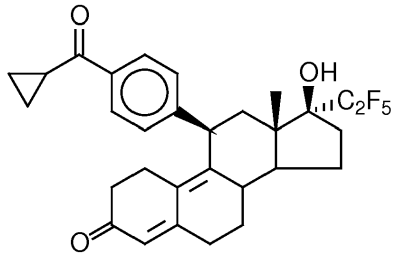


11β-(4'-[1-ciclopropil-hidroximetil]fenil)-17β-hidroxi-17-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-estra-4,9-dieno-3-ona (**20**)

A una disolución de 3,3-etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-11β-(4'-formilfenil)-estr-9-eno (**18**) (650 mg) en THF (16 ml) a -5ºC, se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M, 9,3 ml) y se agitó a t.a. durante 1 h. Se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3X20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto. La hidrólisis del alcohol bruto **19** se llevó a cabo usando ácido sulfúrico al 50%, de acuerdo con el procedimiento detallado para **1a.** La purificación se realizó en una columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexano al 30% para obtener 500 mg de **20** (80%)

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,2-0,3 (m, 1H), 0,4-0,5 (m, 2H), 0,60 (s, 3H), 0,5-0,7 (m, 1H), 1,0-1,2 (m, 1H), 1,3-2,8 (m, 16H), 3,24 (s, 3H), 3,53 (d, J = 8 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 7,14 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

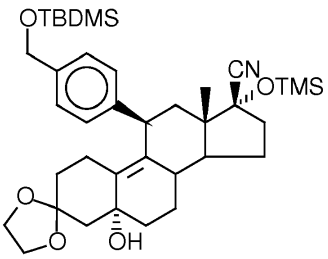
RMN ^{13}C (75 MHz) 1,6, 4,12, 4,15, 16,4, 16,98, 17,04, 24,8, 25,68, 27,5, 30,9, 33,0, 36,5, 38,49, 38,6, 39,11, 39,14, 40,45, 50,36, 51,64, 51,70, 56,42, 84,1 (dd, J = 24,8, 21,2 Hz), 86,99, 87,01, 117 (m), 121 (m), 122,9, 126,5, 126,9, 129,6, 139,1, 143,2, 144,6, 156,4, 199,5.



11β-(4'-[Ciclopropilcarbonil]fenil)-17β-hidroxi-17-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-estra-4,9-dieno-3-ona (ejemplo comparativo)

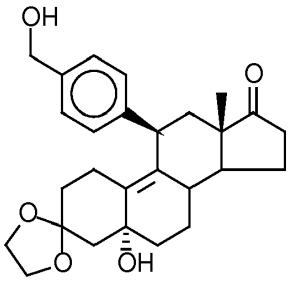
A una suspensión de 11β-(4'-[1-ciclopropil-hidroximetil]fenil)-17β-hidroxi-17-(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-estra-4,9-dieno-3-ona (**20**) (500 mg) y tamices moleculares de 3A (500 mg) en diclorometano (10 ml), se añadió PCC (800 mg) y se agitó durante la noche. La purificación se realizó directamente en una columna de gel de sílice usando acetato de etilo en hexano al 20% para dar 350 mg (70%) de **2a.**

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,58 (s, 3H), 1,0-2,9 (m, 21H), 4,48 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,2 Hz, 2H).



3,3-Etilendioxi-17β-ciano-5α-hidroxi-17α-trimetilsililoxi-11β-[4'-(*terc*-butildimetilsililoximetil)fenil]-estr-9-eno (**22**)

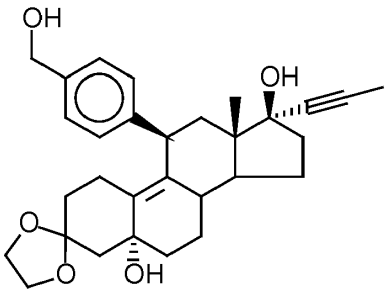
Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **11,** la reacción de Grignard de **21** (15 g) se llevó a cabo usando 4-(t-butildimetilsililoximetil)bromobenceno y magnesio y después de tratamiento y purificación dio **22** (15,4 g).



3,3-Etilendioxi-5α-hidroxi-11β-[4'-(hidroximetil)fenil]-estr-9-eno-17-ona (**23**)

En una disolución de 3,3-etilendioxi-17β-ciano-5α-hidroxi-17α-trimetilsililoxi-11β-[4'-(*terc*-butildimetilsililoximetil)fenil]-estr-9-eno (**22**) (15,4 g) en THF (150 ml), se introdujo una disolución de TBAF (1 M, 59 ml) en THF gota a gota y se dejó agitar durante 1 h. Se separó el THF a presión reducida y el aceite resultante se suspendió en una mezcla de agua (90 ml), metanol (10 ml) y CH_2Cl_2 (10 ml) y se enfrió a 0ºC. Se introdujo disolución de hidróxido sódico (2 M, 80 ml) y se dejó agitar a t.a. durante 2 h. Finalmente, se añadió agua (50 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano (3X50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto. La purificación se llevó a cabo en una columna de gel de sílice usando acetona en diclorometano al 5% para dar 10 g de (**23**).

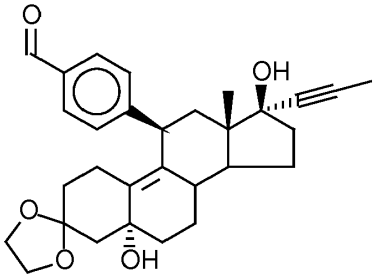
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,49 (s, 3H), 1,0-2,8 (m, 18H), 3,8-4,1 (m, 4H), 4,20-4,35 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,60-4,70 (m, 2H), 7,2-7,4 (m, 4H).



3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(1-propinil)-11β-[4'-(hidroximetil)fenil]-estr-9-eno (**24**)

A una disolución de 3,3-etilendioxi-5α-hidroxi-11β-[4'-(hidroximetil)fenil]-estr-9-eno-17-ona (**23**) (2 g) en THF (40 ml), se añadió gota a gota bromuro de propinilmagnesio (0,5 M, 44 ml) y se dejó agitar a 50ºC durante 2 h. La reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3X20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto. El material bruto se trituró con diclorometano para obtener 1,45 g de **24.**

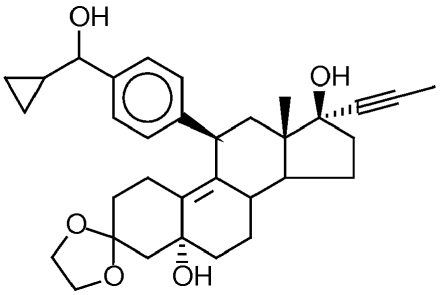
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,45 (s, 3H), 1,0-2,6 (m, 18H), 1,89 (s, 3H), 3,8-4,1 (m, 4H), 4,2-4,5 (m, 2H), 4,60-4,70 (m, 2H), 7,10-7,35 (m, 4H).



3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(1-propinil)-11β-(4'-formilfenil)-estr-9-eno (**25**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **18,** la oxidación de **24** (1,42 g) se llevó a cabo usando TPAP y NMO y después de tratamiento y purificación dio el producto requerido **25** con rendimiento cuantitativo.

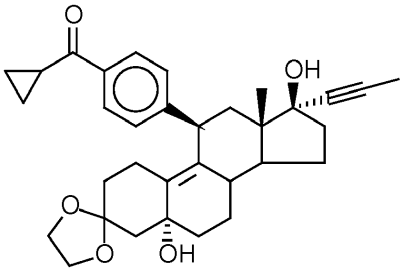
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,42 (s, 3H), 1,1-2,6 (m, 18H), 1,89 (s, 3H), 3,8-4,1 (m, 4H), 4,3-4,4 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 9,96 (s, 1H).



3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(1-propinil)-11β-(4'-[1-ciclopropil-hidroximetil]fenil)-estr-9-eno (**26**)

A una disolución de 3,3-etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(1-propinil)-11β-(4'-formilfenil)-estr-9-eno (**25**) (1,4 g) en THF (35 ml) a -5ºC, se añadió bromuro de ciclopropilmagnesio (0,5 M, 23,5 ml) y se agitó a t.a. durante 1 h. Se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo (3X20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto. La purificación se realizó en una columna de gel de sílice para obtener 750 mg de **26.**

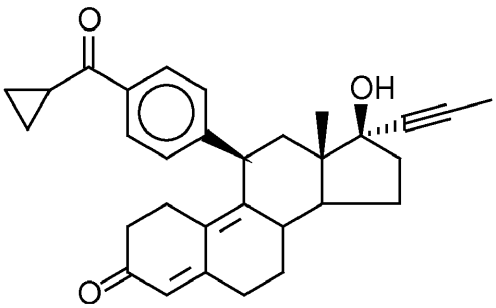
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,44 (s, 3H), 0,2-0,8 (m, 5H), 1,0-2,6 (m, 18H), 1,90 (s, 1H), 3,8-4,1 (m, 4H), 4,2-4,4 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 7,19 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8 Hz, 2H).



3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(1-propinil)-11β-(4'-[ciclopropilcarbonil]fenil)-estr-9-eno (**27**)

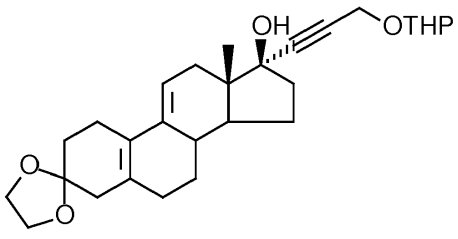
Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **18,** la oxidación de **26** se llevó a cabo usando TPAP y NMO y después de tratamiento y purificación dio el producto requerido **27** con rendimiento cuantitativo.

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,44 (s, 3H), 1,0-2,7 (m, 23H), 1,9 (s, 3H), 3,6-4,1 (m, 4H), 4,30-4,40 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 2H).



11β-(4'-[Ciclopropilcarbonil]fenil)-17β-hidroxi-17-(1-propinil)-estra-4,9-dieno-3-ona (**2b**) (ejemplo comparativo)

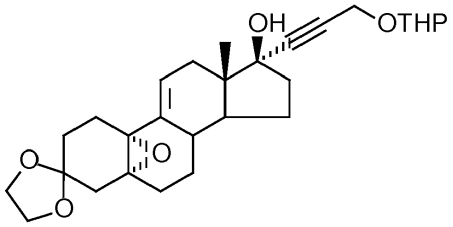
Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **1a,** la hidrólisis de **27** (690 mg) se llevó a cabo usando ácido sulfúrico al 50% para dar después de tratamiento y purificación **2b** (460 mg). RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,5 (s, 3H), 1,00-1,15 (m, 2H), 1,20-3,00 (m, 19H), 1,91 (s, 3H), 4,4-4,5 (m, 1H), 5,8 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 7,8 Hz, 2H).



3,3-Etilendioxi-17β-hidroxi-17-(3-tetrahidropiraniloxi-1-propinil)-estra-5(10),9(11)-dieno (**28**)

A una disolución de tetrahidro-2-(2-propiniloxi)-2H-pirano (13,4 g) en THF (50 ml) a 0ºC, se añadió gota a gota n-BuLi (disolución 2,5 M en hexano, 38 ml) y se dejó agitar durante 30 min a 0ºC. Se añadió gota a gota una disolución de 3,3-etilendioxi-estra-5(10),9(11)-dieno-17-ona (**13**) (10 g) en THF (50 ml) a la mezcla de reacción y se dejó agitar durante 2 h a 0ºC. Se inactivó con disolución saturada de cloruro amónico (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 X 25 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron una vez con agua, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron a presión reducida. La purificación en columna de gel de sílice dio **28** (13 g).

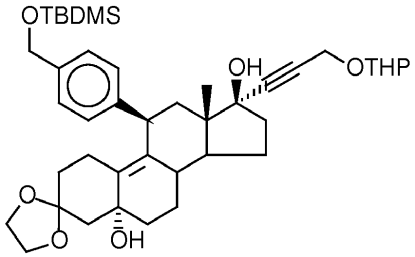
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,84 (s, 3H), 1,10-2,8 (m, 24H), 3,4-3,6 (m, 1H), 3,7-3,9 (m, 1H), 4,00 (s, 4H), 4,20-4,40 (m, 2H), 4,80 (s, 1H), 5,61 (s, 1H).



3,3-Etilendioxi-5α,10α-epoxi-17β-hidroxi-17-(3-tetrahidropiraniloxi-1-propinil)-estra-9(11)-eno (**29**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **10,** la epoxidación de **28** (10 g) se llevó a cabo usando peróxido de hidrógeno y hexafluoroacetona en diclorometano y después de tratamiento y purificación dio **29** (5,2 g).

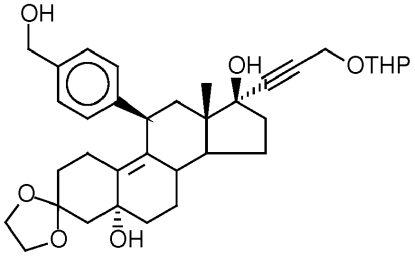
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,84 (s, 3H), 1,0-2,8 (m, 24H), 3,4-3,6 (m, 1H), 3,7-4,1 (m, 5H), 4,20-4,40 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 6,07 (s, 1H).



3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(3-tetrahidropiraniloxi-1-propinil)-11β-[4'-(*terc*-butildimetilsililoximetil)fenil]-estr-9-eno (**30**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **11,** la reacción de Grignard de **29** (5,2 g) se llevó a cabo usando 4-(t-butildimetilsililoximetil)bromobenceno y magnesio y después de tratamiento y purificación dio **30** (5,8 g).

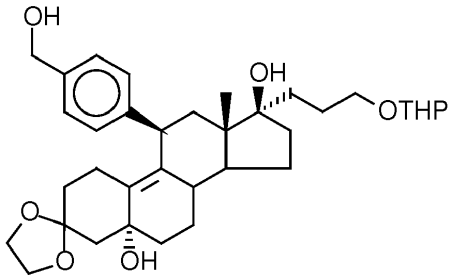
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,09 (s, 6H), 0,46 (s, 3H), 0,94 (s, 9H), 1,10-2,60 (m, 24H), 3,5-3,7 (m, 1H), 3,75-4,10 (m, 5H), 4,25-4,50 (m, 3H), 4,70 (s, 2H), 4,80 (s, 1H), 7,10-7,30 (m, 4H).



3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(3-tetrahidropiraniloxi-1-propinil)-11β-[4'-(hidroximetil)fenil]-estr-9-eno (**31**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **17,** la desprotección de **30** (5,8 g) se llevó a cabo usando TBAF, y después de tratamiento y purificación dio **31** (4,7 g).

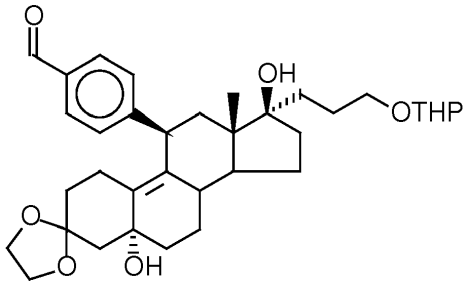
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,47 (s, 3H), 1,0-2,5 (m, 24H), 3,40-3,60 (m, 1H), 3,75-4,20 (m, 5H), 4,20-4,50 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,83 (s, 1H), 7,10-7,30 (m, 4H).



3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(3-tetrahidropiraniloxi-1-propil)-11β-[4'-(hidroximetil)fenil]-estr-9-eno (**32**)

Una disolución de **31** (2,0 g) en THF (20 ml) se hidrogenó en un aparato Paar usando Pd/C al 5% (190 mg) con 1,05 kg/cm^2 (15 psi) de presión de hidrógeno durante la noche. El catalizador se separó por filtración y se lavó con acetato de etilo (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida para obtener el producto bruto **32** (1,9 g).

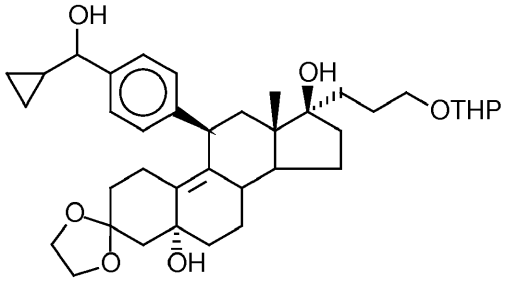
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,48 (s, 3H), 1,10-2,60 (m, 28H), 3,30-3,60 (m, 2H), 3,70-4,10 (m, 6H), 4,20-4,40 (m, 2H), 4,50-4,70 (m, 3H), 7,10-7,30 (m, 4H).



3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(3-tetrahidropiraniloxi-1-propil)-11β-(4'-formilfenil)-estr-9-eno (**33**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **18,** la oxidación de **32** (1,9 g) se llevó a cabo usando TPAP y NMO y después de tratamiento y purificación dio **33** (1,6 g).

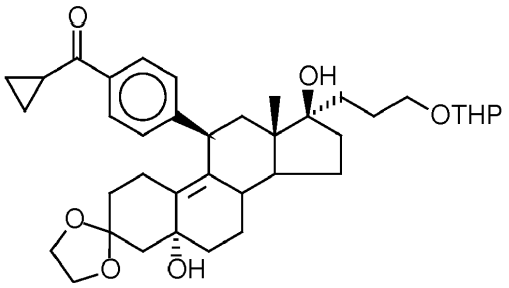
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,46 (s, 3H), 1,10-2,6 (m, 28H), 3,30-3,60 (m, 2H), 3,60-4,10 (m, 5H), 4,38 (s, 2H), 4,60 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,77(d, J = 8,2 Hz, 2H).



3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(3-tetrahidropiraniloxi-1-propil)-11β-(4'-[1-ciclopropil-hidroximetil]fenil)-estr-9-eno (**34**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **26,** la adición de ciclopropilo de **33** (1,55 g) se llevó a cabo usando 4 equivalentes de bromuro de ciclopropilmagnesio y después de tratamiento y purificación dio **34** (XX g).

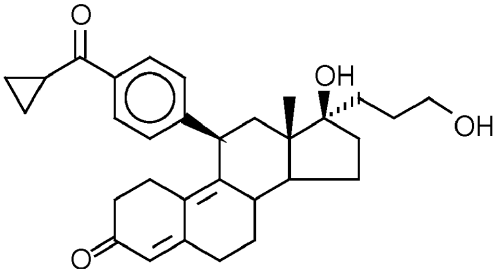
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,2-0,8 (m, 7H), 0,8-2,6 (m, 29H), 3,30-3,60 (m, 2H), 3,60-4,20 (m, 6H), 4,20-4,40 (m, 2H), 4,61 (s, 1H), 7,10-7,40 (m, 4H).



3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(3-tetrahidropiraniloxi-1-propil)-11β-(4'-[ciclopropilcarbonil]fenil)-estr-9-eno (**35**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **18,** la oxidación de **34** (XX g) se llevó a cabo usando TPAP y NMO y después de tratamiento y purificación dio **35** (XX g).

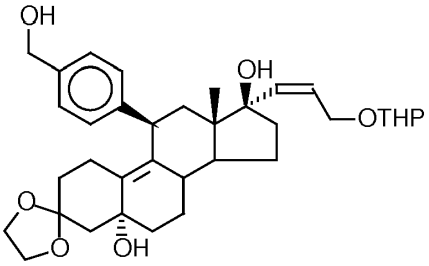
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,49 (s, 3H), 0,9-2,80 (m, 32H), 3,30-3,60 (m, 2H), 3,60-4,20 (m, 6H), 4,40 (ancho, 2H), 4,62 (s, 1H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,3 Hz, 2H).



11β-(4'-[Ciclopropilcarbonil]fenil)-17β-hidroxi-17-(3-hidroxipropil)-estra-4,9-dieno-3-ona (**2c**) (ejemplo comparativo)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **1a,** la hidrólisis de **35** (XX g) se llevó a cabo usando ácido sulfúrico al 50% para dar después de tratamiento y purificación **2c** (XX g).

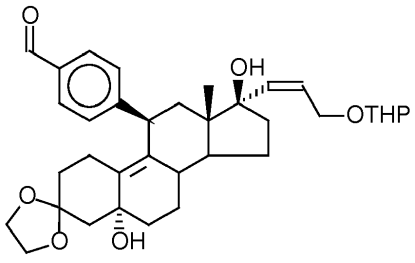
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,53 (s, 3H), 1,0-1,1 (m, 2H), 1,15-1,25 (m, 2H), 1,25-2,8 (m, 20H), 3,50-3,80 (m, 2H), 4,30-4,55 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 2H).



3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(3-tetrahidropiraniloxi-prop-1(*Z*)-enil)-11β-[4'-(hidroximetil)fenil]-estr-9-eno (**36**)

Una disolución de 3,3-etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(3-tetrahidropiraniloxi-1-propinil)-11β-[4'-(hidroximetil)fenil]-estr-9-eno (**31**) (2,2 g) en etanol (40 ml) que contenía Pd/$BaSO_4$ al 5% (0,2 g) y piridina (2 ml) se hidrogenó usando presión con balón de hidrógeno y se vigiló continuamente por TLC. Tras completarse, el catalizador se filtró y se lavó con acetato de etilo (30 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto bruto **36** (2,1 g).

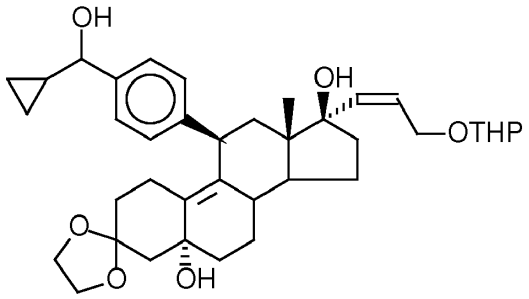
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,50 (s, 3H), 1,0-2,8 (m, 24H), 3,30-3,60 (m, 2H), 3,70-4,15 (m, 5H), 4,20-4,80 (m, 6H), 5,50-5,80 (m, 2H), 7,10-7,30 (m, 4H).



3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(3-tetrahidropiraniloxi-prop-1(*Z*)-enil)-11β-(4'-formilfenil)-estr-9-eno (**37**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **18,** la oxidación de **36** (2,5 g) se llevó a cabo usando TPAP y NMO y después de tratamiento y purificación dio **37** (2,0 g).

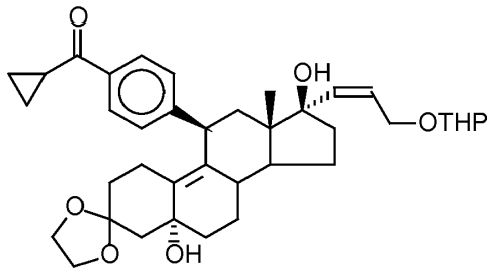
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,48 (s, 3H), 1,25-2,40 (m, 24H), 3,40-3,60 (m, 2H), 3,80-4,10 (m, 4H), 4,10-4,60 (m, 4H), 4,73 (ancho, 1H), 5,50-5,80 (m, 2H), 7,30-7,45 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 9,95 (s, 1H).



3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(3-tetrahidropiraniloxi-prop-1(*Z*)-enil)-11β-(4'-[1-ciclopropil-hidroximetil]fenil)-estr-9-eno (**38**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **26,** la adición de ciclopropilo de **37** (1,2 g) se llevó a cabo usando 4 equivalentes de bromuro de ciclopropilmagnesio y después de tratamiento y purificación dio **38** (1,15 g).

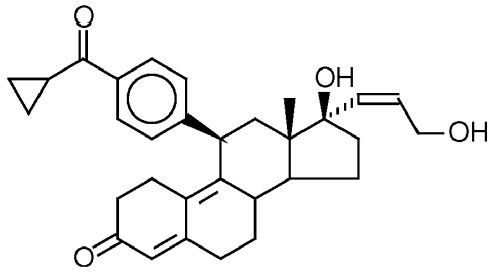
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,25-0,70 (m, 4H), 0,50 (s, 3H), 1,25-2,50 (m, 25H), 3,25-3,60 (m, 2H), 3,80-4,10 (m, 6H), 4,15-4,60 (m, 4H), 4,73 (ancho, 1H), 5,50-5,80 (m, 2H), 7,10-7,35 (m, 4H).



3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(3-tetrahidropiraniloxi-prop-1(*Z*)-enil)-11β-(4'-[ciclopropilcarbonil]fenil)-estr-9-eno (**39**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **18,** la oxidación de **38** (1,15 g) se llevó a cabo usando TPAP y NMO y después de tratamiento y purificación dio **39** (1,0 g).

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,51 (s, 3H), 1,00-2,75 (m, 29H), 3,40-3,65 (m, 2H), 3,80-4,10 (m, 5H), 4,15-4,60 (m, 3H), 4,74 (ancho, 1H), 5,50-5,80 (m, 2H), 7,26-7,40 (m, 2H), 7,92 (d, J = 8,3 Hz, 2H).

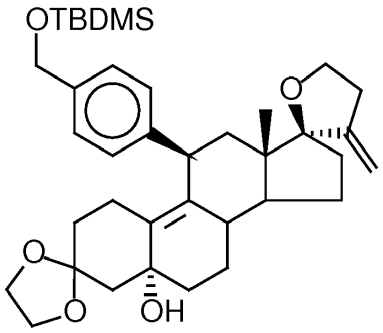


11β-(4'-[Ciclopropilcarbonil]fenil)-17β-hidroxi-17-(3-hidroxiprop-1(*Z*)-enil)-estra-4,9-dieno-3-ona (**2d**) (ejemplo comparativo)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **1a,** la hidrólisis de **39** (1,0 g) se llevó a cabo usando ácido sulfúrico al 50% para dar después de tratamiento y purificación **2d** (500 mg).

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,57 (s, 3H), 0,9-1,10 (m, 2H), 1,10-2,90 (m, 19H), 4,20-4,50 (m, 3H), 5,60-5,80 (m, 3H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

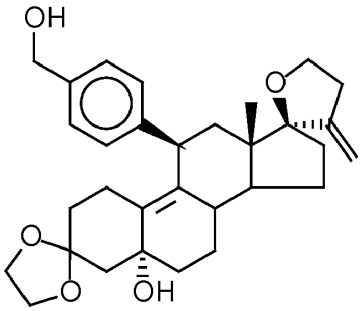
RMN ^{13}C (75 MHz) 11,7, 14,3, 15,2, 17,1, 21,1, 23,7, 25,9, 27,6, 31,1, 36,9, 38,8, 39,4, 39,5, 40,7, 47,6, 50,3, 60,5, 85,5, 123,5, 127,2, 128,5, 128,8, 130,1, 135,8, 135,9, 144,7, 150,2, 156,2, 199,2, 200,1.



3,3-Etilendioxi-5α-hidroxi-11β-(4'-[*terc*-butildimetilsililoximetil]fenil)-17,23-epoxi-19,24-dinor-17α-cola-9,20-dieno (**41**)

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,08 (s, 6H), 0,51 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 1,0-2,7 (m, 20H), 3,6-4,1 (m, 6H), 4,1-4,2 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,82 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 7,1-7,4 (m, 4H).

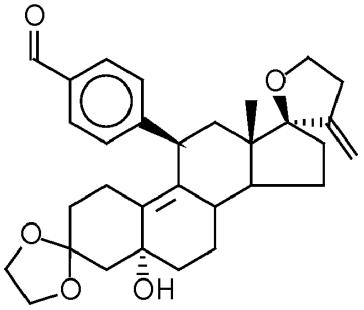
Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **11,** la reacción de Grignard de **40** (900 mg) (Jiang et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2006, 14, 6726) se llevó a cabo usando 4-(t-butildimetilsililoximetil)bromobenceno y magnesio y después de tratamiento y purificación dio **41** (1,4 g).



3,3-Etilendioxi-5α-hidroxi-11β-(4'-[hidroximetil]fenil)-17,23-epoxi-19,24-dinor-17α-cola-9,20-dieno (**42**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **17,** la desprotección de **41** (1,4 g) se llevó a cabo usando TBAF y después de tratamiento y purificación dio el producto requerido **42** (700 mg).

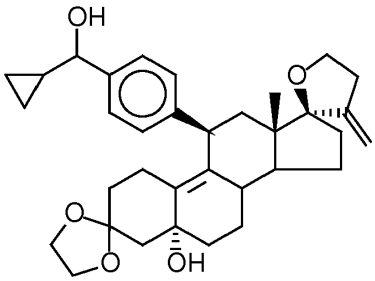
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,52 (s, 3H), 0,9-2,7 (m, 20H), 3,7-4,3 (m, 7H), 4,36 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,82 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 7,0-7,3 (m, 4H).



3,3-Etilendioxi-5α-hidroxi-11β-(4'-formilfenil)-17,23-epoxi-19,24-dinor-17α-cola-9,20-dieno (**43**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **18,** la oxidación de **42** (700 mg) se llevó a cabo usando TPAP y NMO y después de tratamiento y purificación dio **43** (540 mg).

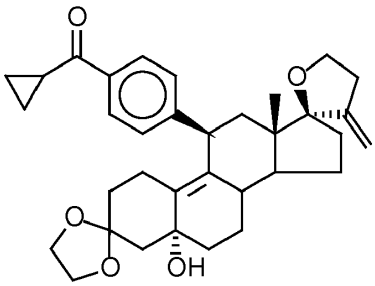
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,50 (s, 3H), 1,0-2,8 (m, 20H), 3,6-4,0 (m, 6H), 4,2-4,3 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 5,1 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 9,96 (s, 1H).



3,3-Etilendioxi-5α-hidroxi-11β-(4'-[1-ciclopropil-hidroximetil]fenil)-17,23-epoxi-19,24-dinor-17α-cola-9,20-dieno (**44**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **26,** la adición de ciclopropilo de **43** (540 mg) se llevó a cabo usando 4 equivalentes de bromuro de ciclopropilmagnesio y después de tratamiento y purificación dio **44** (450 mg).

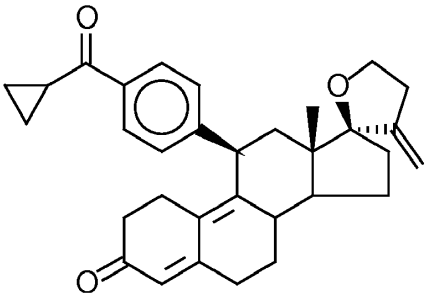
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,51 (s, 3H), 0,2-0,7 (m, 4H), 1,0-2,7 (m, 21H), 3,6-4,0 (m, 6H), 4,1-4,2 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H).



3,3-Etilendioxi-5α-hidroxi-11β-(4'-[ciclopropilcarbonil]fenil)-17,23-epoxi-19,24-dinor-17α-cola-9,20-dieno (**45**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **18,** la oxidación de **44** (450 mg) se llevó a cabo usando TPAP y NMO y después de tratamiento y purificación dio **45** (400 mg).

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,51 (s, 3H), 1,0-2,8 (m, 25H), 3,6-4,0 (m, 6H), 4,1-4,3 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,83 (s, 1H), 5,10 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

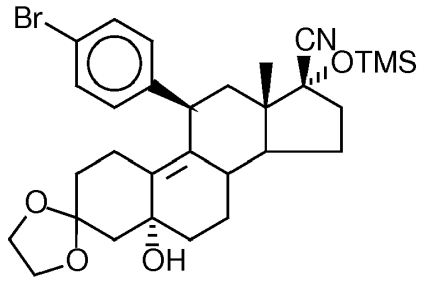


11β-(4'-[Ciclopropilcarbonil]fenil)-17,23-epoxi-19,24-dinor-17α-cola-4,9,20-triene-3-ona (**2e**) (ejemplo comparativo)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **1a,** la hidrólisis de **45** (400 mg) se llevó a cabo usando ácido sulfúrico al 50% para dar **2e** (350 mg) después de tratamiento y purificación.

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,57 (s, 3H), 0,90-1,30 (m, 4H), 1,30-2,80 (m, 19H), 3,70-390 (m, 2H), 4,35 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 2H).

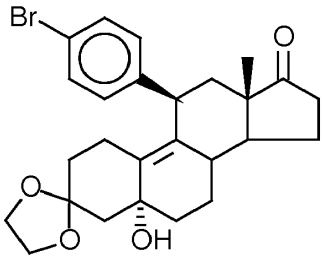
RMN ^{13}C (75 MHz) 11,56, 11,59, 15,2, 17,0, 23,7, 25,81, 27,5, 31,1, 34,2, 35,01, 36,7, 39,08, 39,9, 40,8, 46,8, 49,01, 59,5, 64,8, 94,5, 107,3, 123,3, 127,2, 128,4, 129,7, 135,8, 144,9, 150,32, 154,1, 156,2, 199,1, 200,0.



3,3-Etilendioxi-17β-ciano-5α-hidroxi-17α-trimetilsililoxi-11β-[4'-bromofenil]-estr-9-eno (**46**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **11,** excepto que el reactivo de Grignard se formó a t.a. agitando 1,4-dibromobenceno y magnesio a t.a. durante 3 h. La reacción se llevó a cabo usando el epóxido **21** (5,15 g) y dio después de tratamiento y purificación **46** (6 g).

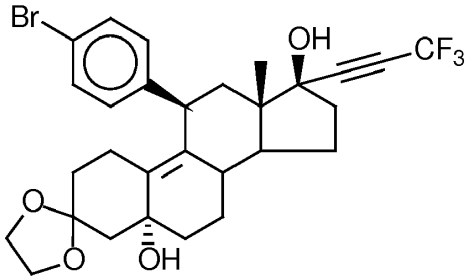
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,24 (s, 9H), 0,51 (s, 3H), 1,0-2,5 (m, 18H), 3,8-4,0 (m, 4H), 4,3 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 7,1 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,5 Hz, 2H).



3,3-Etilendioxi-5α-hidroxi-11β-[4'-bromofenil]-estr-9-eno-17-ona (**47**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **23,** la desprotección de **46** (6,5 g) se realizó usando TBAF/NaOH y después de tratamiento y purificación dio **47** (5,2 g).

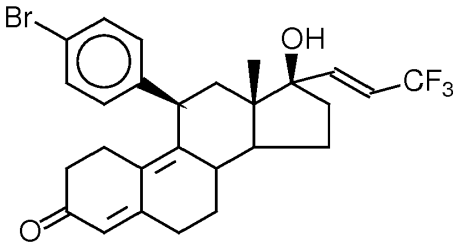
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,48 (s, 3H), 1,0-2,6 (m, 18H), 3,8-4,0 (m, 4H), 4,26 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 7,10 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H).



3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(3,3,3-trifluoro-1-propinil)-11β-[4'-bromofenil]-estr-9-eno (**48**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **6,** la adición de trifluoropropino a **47** (1,0 g) se llevó a cabo usando 2-bromo-3,3,3-trifluoropropeno y LDA a -78ºC y después de tratamiento y purificación dio **48** (1,0 g).

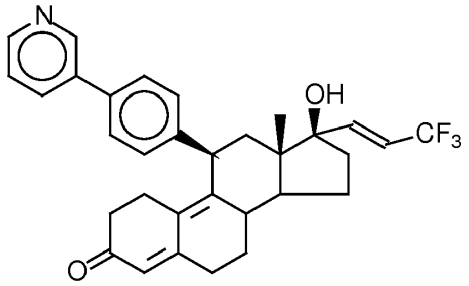
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,48 (s, 3H), 1,0-2,8 (m, 18H), 3,8-4,2 (m, 4H), 4,3 (ancho, 1H), 4,42 (s, 1H), 7,09 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 2H).



11β-(4'-Bromofenil)-17β-hidroxi-17-(3,3,3-trifluoroprop-1(*E*)-enil)-estra-4,9-dieno-3-ona (**49**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **7,** la reducción con Red-Al de **48** (1,0 g) se llevó a cabo a -78ºC y el producto bruto obtenido después de tratamiento se sometió a hidrólisis usando el procedimiento indicado para **1a.** La reacción después de tratamiento y purificación usando acetato de etilo en hexano al 20% dio **50** (750 mg).

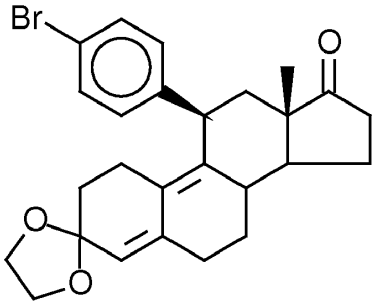
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,59 (s, 3H), 1,2-2,8 (m, 16H), 4,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,95 (dq, J = 15,5, 6,5 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 2, 15,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H).



11β-(4'-[3-Piridinil]fenil)-17β-hidroxi-17-(3,3,3-trifluoroprop-1(*E*)-enil)-estra-4,9-dieno-3-ona (**3a**)

Una mezcla de 11β-(4'-bromofenil)-17β-hidroxi-17-(3,3,3-trifluoroprop-1(*E*)-enil)-estra-4,9-dieno-3-ona (**50**) (500 mg), ácido 3-piridinilborónico (295 mg), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (34 mg) y trifenilarsina (35 mg) se recogió en dioxano (24 ml). La mezcla de reacción se desgasificó aplicando un ligero vacío seguido de llenado con argón y finalmente se introdujo una disolución acuosa de carbonato potásico (200 mg en 4,2 ml). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo y se dejó calentar a reflujo durante 4 h a 100ºC. La reacción se enfrió a t.a. y se diluyó con agua (20 ml) y el material orgánico se extrajo con acetato de etilo (3X20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron una vez con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron a presión reducida y se purificaron en gel de sílice usando acetato de etilo en hexano al 50% para dar **3a** (400 mg).

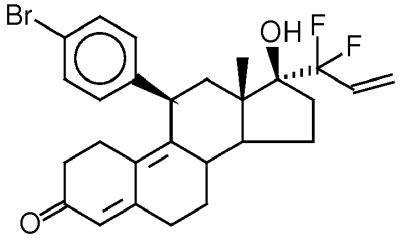
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,64 (s, 3H), 1,2-2,9 (m, 16H), 4,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 6,00 (dq, J = 15,5, 6,5 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 2, 15,5 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,3-7,4 (m, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H).



3,3-Etilendioxi-11β-(4'-bromofenil)-estra-4,9-dieno-17-ona (**51**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **12,** la deshidratación de **47** (2,0 g) se llevó a cabo usando anhídrido acético y piridina y después de purificación dio **51** (1,5 g)

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,49 (s, 3H), 1,2-2,8 (m, 16H), 3,7-4,0 (m, 4H), 4,2 (m, 1H), 5,40 (s, 1H), 7,1 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

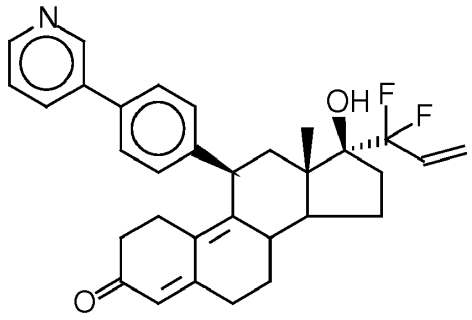


11β-(4'-Bromofenil)-17β-hidroxi-17-(1,1-difluoroprop-2-enil)-estra-4,9-dieno-3-ona (**52**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **1d,** la adición de difluoropropeno a **51** (1,05 g),

seguido de hidrólisis ácida dio **52** (350 mg).

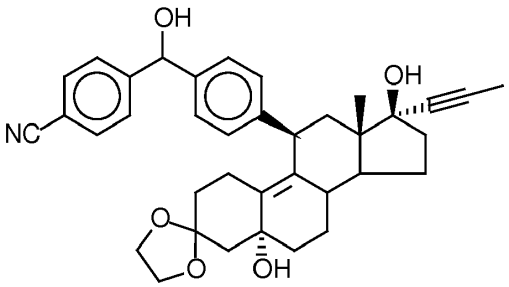
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,57 (s, 3H), 1,2-2,8 (m, 16H), 4,3 (m, 1H), 5,55 (d, J = 11 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 6,0-6,3 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,5 Hz, 2H).



11β-(4'-[3-Piridinil]fenil)-17β-hidroxi-17-(1,1-difluoroprop-2-enil)-estra-4,9-dieno-3-ona (**3b**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis de **3a,** el acoplamiento de Suzuki de **52** (350 mg) dio **3b** (100 mg).

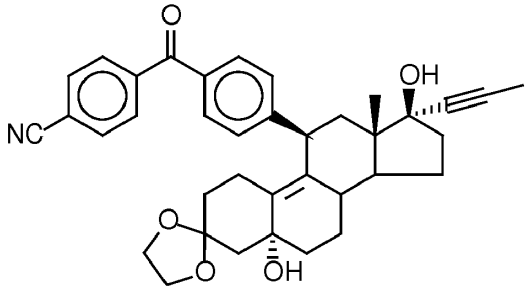
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,62 (s, 3H), 1,2-2,8 (m, 16H), 4,47 (ancho, 1H), 5,56 (d, J = 11 Hz, 1H), 5,74 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,8 (s, 1H), 6,1-6,3 (m, 1H), 7,10-7,27 (m, 2H), 7,35 (dd, J = 8,4 Hz, 1H), 7,4-7,5 (m, 2H), 7,84 (dt, J = 8,1 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 4,8,1,5 Hz, 1H), 8,82 (d, J = 1,8 Hz, 1H).



3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(1-propinil)-11β-(4'-[1-{4-cianofenil}-hidroximetil]fenil)-estr-9-eno (**53**)

Una disolución de 4-bromobenzonitrilo (2,67 g, 14,68 mmol) en THF seco (10 ml) se enfrió a -8°C en un baño de hielo-sal, se añadió gota a gota una disolución de complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio en THF (1,3 M, 11,3 ml, 14,68 mmol) a lo largo de un periodo de 20 min. La disolución de color amarillo resultante se agitó a 0ºC durante 3 h. Se añadió gota a gota una disolución de **25** (1,4 g, 2,93 mmol) en THF seco (10 ml) y se agitó durante 2 h. En este momento se encontró que la reacción se había completado y se inactivó por adición de disolución sat. de NH_4Cl (10 ml). La mezcla de reacción se extrajo usando acetato de etilo (2x50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (100 ml), salmuera (100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4. El disolvente se separó a vacío y el producto bruto (2,78 g) se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (SiO_2 Hexano:EtOAc 80:20) para dar 1,44 g de **53** en forma de un sólido blanco esponjoso con 85% de rendimiento.

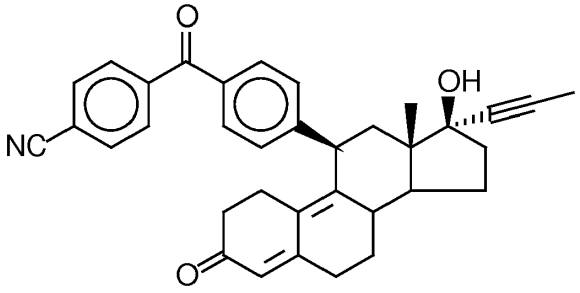
RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,39 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 3,90-3,98 (m, 4H), 4,30 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 7,15-7,19 (m, 4H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,1 Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz) 3,76, 13,58, 23,16, 23,54, 23,94, 34,95, 38,17, 38,90, 38,97, 46,57, 47,29, 49,28, 59,36, 63,97, 64,60, 70,08, 75,21, 80,13, 82,20, 82,36, 108,57, 110,94, 111,0, 118,77, 126,43, 126,50, 126,93, 126,98, 127,55, 127,57, 132,13, 132,16, 133,99, 134,31, 139,80, 139,83, 147,13, 147,19, 149,0.



3,3-Etilendioxi-5α,17β-dihidroxi-17-(1-propinil)-11β-(4'-[4-cianobenzoil]fenil)-estr-9-eno (**54**)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **18,** la oxidación de **53** (1,4 g) se llevó a cabo usando TPAP y NMO y después de tratamiento y purificación dio **54** (1,15 g).

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,45 (s, 3H), 1,88 (s, 3H), 3,92-4,0 (m, 4H), 4,41 (d, J=7,1 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,71 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,78-7,87 (m, 4H).



11β-(4'-[4-Cianobenzoil]fenil)-17β-hidroxi-17-(1-propinil)-estra-4,9-dieno-3-ona (**4**) (ejemplo comparativo)

Siguiendo el procedimiento indicado para la síntesis del compuesto **1a,** la hidrólisis de **54** (1,15 g) se llevó a cabo usando ácido sulfúrico al 50% para dar después de tratamiento y purificación **4** (830 mg)

RMN ^{1}H (δ, 300 MHz) 0,52 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 4,51 (d, J=6,9 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 7,3 (d, J=8,2 Hz, 2H), 7,73 (d, J=8,2 Hz), 7,77-7,87 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz) 3,79, 13,86,14,16, 21,01, 23,30, 25,91, 27,32, 31,03, 36,72, 38,89, 39,20, 40,72, 46,87, 49,57, 60,35,79,97, 82,04, 82,83, 115,53, 117,98, 123,40, 127,32,130,07, 130,52, 133,90, 141,35, 144,34, 151,26, 156,07, 194,36, 199,03.

Ejemplo 1

Perfil del receptor nuclear

La determinación de la naturaleza agonista/antagonista de los compuestos de ensayo se llevó a cabo usando el servicio de caracterización de receptores nucleares basado en células SelectScreen™ de Invitrogen que usa la tecnología del indicador beta-lactamasa de GeneBLAzer®. Básicamente este ensayo usa un ADNc de beta-lactamasa bajo el control transcripcional de una secuencia activadora en dirección 5' (UAS). La UAS es activada por el dominio de unión al ADN (DBD) del factor de transcripción GAL4, que es expresado como una proteína de fusión con el dominio de unión al ligando (LBD) del receptor objetivo. Tras la unión del ligando, el GAL4(DBD)-NR(LDB) se une a la UAS, que controla la transcripción de la Beta-lactamasa. La beta-lactamasa escinde un sustrato fluorescente genéticamente modificado especial lo cual produce un cambio en la longitud de onda de la fluorescencia medida.

El protocolo generalizado usado para el cribado de antagonistas de progesterona, activado por el agonista de control R5020 es como sigue:

Se descongelan células HEK 293T con receptor de progesterona-LBD-UAS-bla y se preparan como se ha descrito antes para el cribado de agonista. Se añaden 4 µl de una dilución seriada 10X del antagonista de control RU-486 (concentración inicial, 100 nM) o compuestos de ensayo, a pocillos adecuados de una placa de ensayo tratada con TC. Se añaden 32 µl de suspensión celular a los pocillos que después se preincuban a 37°C/5% de CO2 en un incubador humidificado con valoración de compuestos de ensayo y antagonistas de control durante 30 minutos. Se añaden 4 µl de un agonista de control 10X (véase antes) a la concentración CE80 predeterminada a los pocillos que contienen el antagonista de control o compuestos de ensayo. La placa se incuba durante 16-24 horas a 37ºC/5% de CO2 en un incubador humidificado. Se añaden 8 µl de una disolución de carga de sustrato 1 µM a cada pocillo y la placa se incuba durante 2 horas a temperatura ambiente. Después la placa se lee en un lector de placa de fluorescencia (Tecan Safire).

El protocolo generalizado para el cribado de antagonistas de glucocorticoides activado por el agonista de control dexametasona, se llevó a cabo como se ha descrito para el cribado de antagonistas de progesterona con la excepción de que se usaron células HEK 293T con receptor de glucocorticoide-LBD-UAS-bla. El antagonista de control usado para el ensayo de glucocorticoides también era RU-486.

Los resultados de estos ensayos para los compuestos de ensayo indicados se muestran en la tabla I.

Tabla I

Compuestos	Antagonista de progesterona (%)	Antagonista de glucocorticoides (%)
ZK 230211	81	6
1a	6	ND
1b	33	22,1
1c	21	6
1d	119	8,3
1e	191	10
2a	91	16,7
2b	45	40
2c	2	ND
2d	6	ND
2e	48	2
3a	190	52
3b	200	31
4	38	38
ND = no disponible; los valores se dan en relación a RU486, que es 100%		

Ejemplo 2

Ensayos de antiimplantación en rata

Para cada compuesto que se iba a cribar en ratas (Sprague-Daley) se usan 3 ratas de control (tratadas con vehículo, s.c.), 3 ratas tratadas (s.c.) con un antagonista de progestina conocido y 3 ratas tratadas (s.c.) con el compuesto de ensayo (3 mg/día). Las ratas hembra se pondrán con ratas macho durante 3 a 4 días y se examinarán los tapones de esperma en la vagina cada mañana. La presencia de un tapón de esperma indicará el día 1 de gestación. Las ratas gestantes se tratarán diariamente con 3 mg del compuesto cribado empezando el día 5 de gestación. El día 9 de gestación las ratas se sacrificarán y se contarán los sitios de anidación.

Compuestos	Sitios de implantación*
Vehículo	3/3
CDB-4124	0/3
ZK98299	2/3
1a	1/3
1b	0/3
1c	0/3
2a	0/3
3a	0/4
3b	0/4
*0/3 Se refiere a antagonista de progesterona completo y ninguna de las 3 ratas tenía ningún sitio de implantación.	

Ejemplo 3

Actividad antiproliferativa in vitro en la línea celular de cáncer de mama humano T47D

Se expandieron células de un stock congelado en matraces de cultivo celular T75. Para el experimento, se cultivaron células en fase de crecimiento logarítmico (70% confluentes) durante 3 días sin estradiol y después se lavaron con PBS, se desprendieron por tripsinización y se suspendieron en 5 ml de medio RPMI-1640 de nueva aportación. Las células se centrifugaron durante 5 min a 1000 rpm y el sedimento se volvió a suspender en medio RPMI-1640.

Las células se sembraron en placas de 96 pocillos con una densidad de 5000 células/pocillo/ en 0,18 ml de medio RPMI-1640. Se dejó que las células se unieran durante 24 h. Control visual de la viabilidad a las 24 h y cambio de medio de cultivo celular. En este tiempo de medición se añadieron los compuesto en 20 µl hasta la concentración final. Después de 3 días se cambiaron de nuevo el medio y los compuestos. Finalmente, 7 días después de la siembra, se añadieron 20 µl de disolución de MTT a cada pocillo y 4 h después se midió la sal de tetrazolio formada con un fotómetro.

Compuestos	CI50 (nM)
ZK230211	0,3
1a	17
1b	0,64
1c	3,1
1d	0,3
1e	0,3
2a	1,2
2b	0,64
2c	4,6
2e	0,37

Ejemplo 4

Pesos uterinos de cobayas

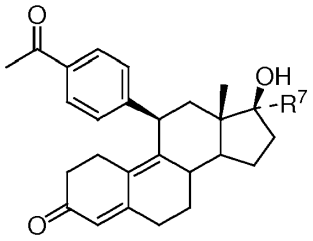
3 cobayas no preñadas en la fase lútea del ciclo se tratarán con 10 mg del compuesto por vía subcutánea empezando el día 10 del ciclo. Los animales se sacrificaron el día 18 después de empezar el tratamiento y los pesos uterinos se obtuvieron en el momento del sacrificio. Se harán comparaciones con animales tratados con onapristona con 10 mg/animal/día vía s.c.

Compuestos	Pesos uterinos de cobayas tratadas con antiprogestinas (gramos)*
ZK98299	1,07
CDB 4124	1,41
RU 486	1,81
1a	1,3
1b	0,785
1c	1,8
2a	2,3
2c	1,35
2d	0,99

2e	1,02
3a	0,87
*El peso uterino de la cobaya no tratada era 1,2 g, los pesos uterinos de un valor mayor que 1,2 g indican que los compuestos de ensayo presentan actividad antagonista de progesterona pura y posteriormente estrogenicidad sin progestágenos, que conduce a la estimulación del crecimiento del tejido uterino.	

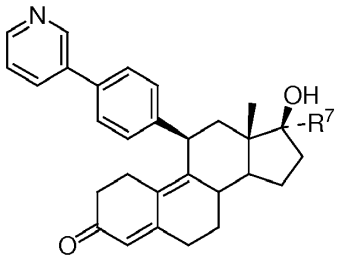
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura:



en donde R^7 es (E)-CH=CH-CF_3, -CH_2-CF=CF_2 o -CF_2-CH=CH_2.

2. Un compuesto que tiene la estructura:



en donde R^7 es (E)-CH=CH-CF_3 o -CF_2-CH=CH_2.

3. Un compuesto como se describe en la reivindicación 1 o 2, para usar en el tratamiento del cáncer en un sujeto.