

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 696 848**

51 Int. Cl.:

C07J 43/00 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 5/24 (2006.01)

C07J 31/00 (2006.01)

C07J 41/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.09.2015 PCT/EP2015/070327**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2016 WO16037956**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.09.2015 E 15771043 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 3194419**

54 Título: **Inhibidores de oestra-1,3,5(10),16-tetraeno AKR1C3 sustituido con 3-nitrógeno o azufre**

30 Prioridad:

11.09.2014 EP 14184403

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

18.01.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**BOTHE, ULRICH;
CANCHO GRANDE, YOLANDA;
IRLBACHER, HORST y
RAY, NICHOLAS CHARLES**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 696 848 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de oestra-1,3,5(10),16-tetraeno AKR1C3 sustituido con 3-nitrógeno o azufre

La invención se refiere a inhibidores de AKR1C3 y a procedimientos para la preparación de los mismos, al uso de los mismos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades y al uso de los mismos para la producción de medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades, especialmente para trastornos hemorrágicos y endometriosis.

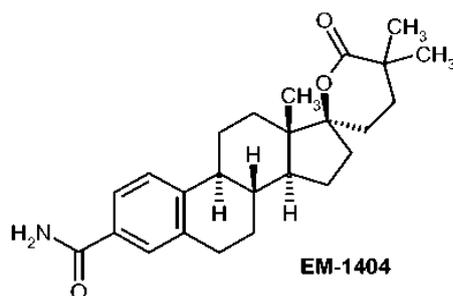
La aldo-ceto reductasa 1C3 (AKR1C3; sinónimos: 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 5 o prostaglandina F sintasa) es una enzima multifuncional y caliza, entre otros procesos, la reducción de 4-androsteno-3,17-diona (un andrógeno débil) a testosterona (un andrógeno potente) y de estrona (un estrógeno débil) a 17 β -estradiol (un estrógeno fuerte). Además, se inhibe la reducción de prostaglandina (PG) H2 a PGF2 α y PGD2 a 9 α ,11 β -PGF2 (Penning, T., M. y col. (2006). Aldo-keto reductase (AKR) 1C3: Role in prostate disease and the development of specific inhibitors, *Molecular and Cellular Endocrinology*, 248(1-2), 182 -191).

La formación local de estradiol (E2) desempeña un papel central para el comienzo y la progresión de cánceres de mama y de endometriosis. La reducción de los niveles tisulares de estrógenos y especialmente de estradiol se logra mediante la administración terapéutica de inhibidores de aromatasa (con el fin de inhibir la formación de estrógenos a partir de andrógenos) y de inhibidores de sulfatasa (con el fin de bloquear la formación de estrona a partir de estrona sulfato). Sin embargo, ambas estrategias terapéuticas tienen la desventaja de que los niveles sistémicos de estrógeno se reducen de forma radical (Oster, A. y col. (2010). *J. Med. Chem*, 53, 8176 - 8186). Recientemente, se ha demostrado de forma experimental que las lesiones de endometrio son capaces de la síntesis local de estradiol (Delvoux, B. y col. (2009). *J Clin Endocrinol Metab*, 94, 876 - 883). Para el subtipo de endometriosis ovárica, se ha descrito la sobreexpresión de ARNm de AKR1C3 (Smuc, T. y col. (2009). *Mol Cell Endocrinol*, 301(1 - 2): 59-64).

Hay una gran necesidad por la identificación de nuevos inhibidores de la enzima AKR1C3, dado que los inhibidores tienen potencial para el tratamiento de trastornos dependientes de hormonas, por ejemplo, la endometriosis, pero también para el tratamiento de trastornos independientes de hormonas (Byrns, M., C., Jin, Y., Penning, T., M. (2010). *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 118, 177 - 87, Lovering, A., L. y col. (2004). *Cancer Res*, 64(5), 1802 - 1810). Además de la endometriosis, éstos también incluyen cáncer de próstata (Fung, K., M. y col. (2008). *Endocr Relat Cancer*, 13(1), 169 - 180), hiperplasia de próstata (Roberts, R., O. y col. (2006). *Prostate*, 66(4), 392 - 404), carcinoma de endometrio (Rizner, T., L. y col. (2006). *Mol Cell Endocrinol*, 248(1-2), 126 - 135), síndrome de ovario poliquístico (Qin, K. y col. (2006). *J Endocrinol Metab*, 91(1), 270 - 276), carcinoma pulmonar (Lan, Q. y col. (2004). *Carcinogenesis*, 25(11), 2177 - 2181), linfoma no Hodgkins (Lan, Q. y col. (2007). *Hum Genet*, 121(2), 161 - 168), pérdida de cabello (Colombe, L. y col. (2007). *Exp Dermatol*, 16(9), 762 - 769), obesidad (Svensson, P., A. y col. (2008). *Cell MolBiol Lett*, 13(4), 599 - 613), carcinoma de vejiga (Figueroa, J., D. (2008). *Carcinogenesis*, 29(10), 1955 - 1962), leucemia mieloide crónica (Birtwistle, J. (2009). *Mutat Res*, 662(1-2), 67 - 74), carcinoma de células renales (Azzarello, J., T. (2009). *Int J Clin Exp Pathol*, 3(2), 147 - 155), cáncer de mama (Byrns, M., C. (2010). *J Steroid Biochem Mol Biol*, 118(3), 177 - 187), madurez sexual prematura (He, C. (2010). *Hum Genet*, 128(5), 515 - 527) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Pierrou, S. (2007). *Am J Respir Crit Care*, 175(6), 577 - 586).

Se conocen algunos inhibidores no esteroideos de AKR1C3 (artículos de revisión: Day, J., M., Tutill, H., J., Purohit, A. y Reed, M., J. (2008). *Endocrine-Related Cancer* 15, 665 - 692; Adenijii, A., O., Chem, M., Penning, T., M. (2013). *J of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 137, 136 - 149). Para inhibidores adicionales, véanse las solicitudes de patente US20100190826, WO2007100066, WO2014039820, WO2013142390, WO2013059245. Para publicaciones recientes véase Brozic, P. y col. (2012). *J. Med. Chem.*, 55, 7417 - 7424., Adenijii, A. O. y col. (2012). *J Med Chem*, 55, 2311 - 2323 y Jamieson, S. M. F. y col. (2012). *J. Med. Chem.*, 55, 7746 - 7758, Liedtke, A., L. y col. (2013). *J. Med. Chem.*, 56, 2429 - 2446, Watanabe, K. y col. (2013). *Bioorg. & Med. Chem.*, 21, 5261 - 5270, Flanagan, J., A. y col. 2014). *Bioorg. & Med. Chem.*, 22, 967 - 977, Gazvoda, M. y col. (2013). *Eur. J. of Med. Chem.*, 62, 89 - 97, Heinrich, D., M. y col. (2013) *Eur. J. of Med. Chem.*, 62, 738. Los inhibidores de AKR1C3 bifuncionales/moduladores del receptor de andrógenos se han descrito en el documento WO2012142208.

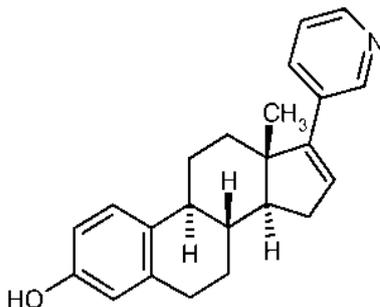
Un ejemplo de una sustancia esteroidea que se ha descrito es EM-1404, basado en la estructura principal de estratrieno con una unidad de espirolactona en la posición 17 (F. Labrie y col. Patente de Estados Unidos 6.541.463; 2003).



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

Los inhibidores esteroideos de ARK1C3 basados en un núcleo de estra-1,3,5(10),16-tetraeno que llevan un anillo heterocíclico en la posición 17 se han descrito en el documento WO 20140009274, WO2014128108 y WO 2013045407. Estos inhibidores comprenden sustituyentes en la posición 3 del estra-1,3,5(10),16-tetraeno que se enlazan con un átomo de carbono o de oxígeno como un grupo alquilo, carboxamida o éter. Sin embargo, no se han descrito compuestos basados en sustituyentes enlazados con nitrógeno o azufre.

La Patente de Estados Unidos 5.604.213 (S. E. Barrie y col.) describió 17-(3-piridil)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol, una estructura sustituida en el átomo de carbono 3 por un grupo hidroxilo libre, tal como un inhibidor de 17 α -hidroxilasa/C17-20 liasa (Cyp17A1), pero no como un inhibidor de AKR1C3.



15 17-(3-Piridil)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-ol

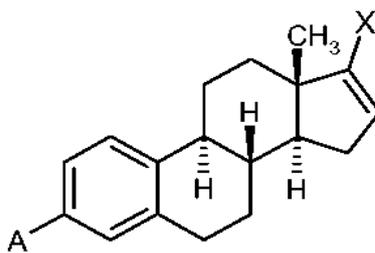
Los derivados de 17-(3-Piridil)estra-1,3,5(10),16-tetraeno sustituidos en la posición 3 por un grupo carboxamida no se describen en la Patente de Estados Unidos US 5.604.213.

La solicitud US2005/0203075 describe derivados de estra-1,3,5(10),16-tetraeno sustituidos por un grupo -CONH₂ en la posición 3 que tiene acción antiproliferativa y acción antiangiogénica, sin referencia a una diana molecular específica. Sin embargo, estos derivados no están sustituidos por un heterociclo en la posición 17 de la estructura principal de estra-1,3,5(10),16-tetraeno.

Una revisión de los derivados de 17-piridilandrostando y del 17-pirimidilandrostando que se describen como inhibidores de Cyp17A1 se puede hallar en Moreira, V., M. y col. (2008) *Current Medicinal Chemistry*, 15 (9), 868-899.

Incluso aunque se han descrito numerosos inhibidores de AKR1C3, aún existe la necesidad de sustancias que tienen propiedades mejoradas.

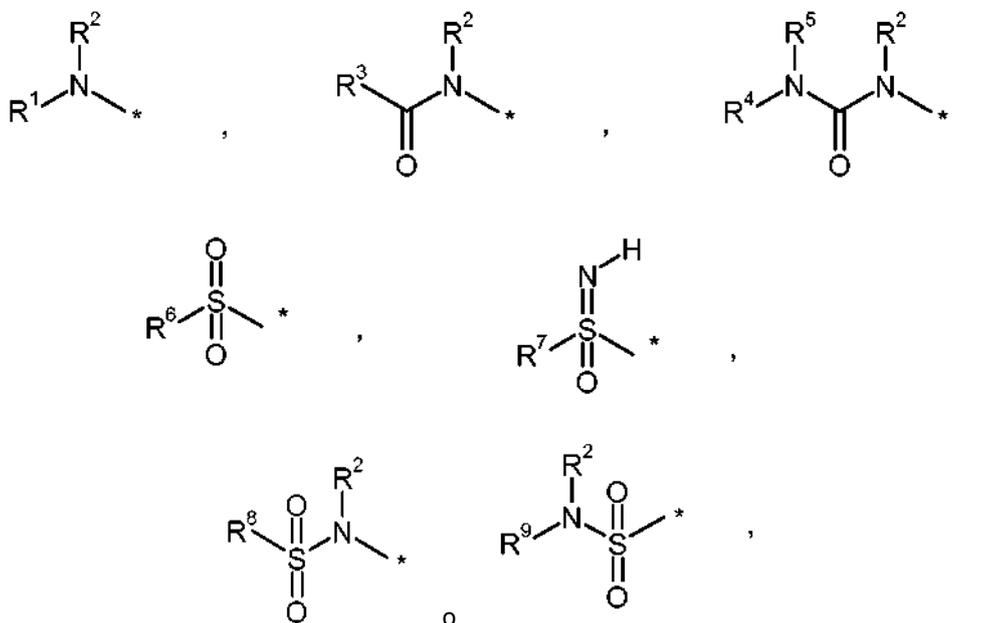
Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar nuevas sustancias activas como inhibidores de AKR1C3. La presente invención proporciona compuestos de fórmula (I):



(I)

en la que:

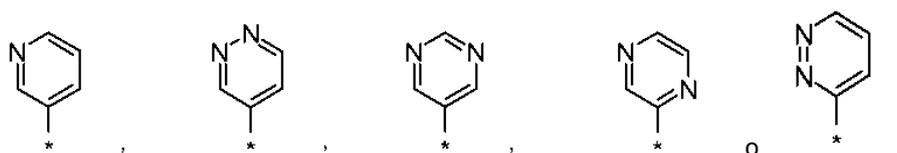
A representa un grupo seleccionado entre:



5

en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

X es un grupo seleccionado entre:



10

en los que * indica el punto de unión del grupo con el resto de la molécula y en los que el grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN, OH, RR²N-, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, en los que los grupos alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con OH;

15

R¹ es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, y en los que R¹ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, CN, RO(CO)-, RR²N(CO)-, RR²NSO₂-, alquil C₁-C₆-(CO)(NH)SO₂- o 5-tetrazolio;

R², R⁵

son, independientemente unos de los otros, hidrógeno o alquilo C₁-C₆, en los que los grupos alquilo C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos, una o más veces, independientemente unos de los otros, con halógeno,

20

R³, R⁴

son, independientemente unos de los otros, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, y por lo cual

R³ y R⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, CN, RO(CO)-, RR²N(CO)-, RR²NSO₂-, alquil C₁-C₆-(CO)(NH)SO₂- o 5-tetrazolilo;

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ son, independientemente unos de los otros, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, y por lo cual

5 R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, CN, RO(CO)-, RR²N(CO)-, RR²NSO₂-, alquil C₁-C₆-(CO)(NH)SO₂- o 5-tetrazolilo;

R es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

10 Los términos según se mencionan en el presente texto tienen preferentemente los siguientes significados:

El término "átomo de halógeno", "halógeno", "halo-" o "Hal-" debe entenderse que significa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente un átomo de flúor o cloro.

15 La expresión "alquilo C₁-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado que tiene 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono, por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, iso-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo o 1,2-dimetilbutilo, o un isómero del mismo. Particularmente, dicho grupo tiene 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₄"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, propilo, butilo, iso-propilo, iso-butilo, sec-butilo, *terc*-butilo, más particularmente 1, 2 o 3 átomos de carbono ("alquilo C₁-C₃"), por ejemplo un grupo metilo, etilo, n-propilo o iso-propilo.

25 La expresión "haloalquilo C₁-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, lineal o ramificado, en el que la expresión "alquilo C₁-C₆" se define más arriba, y en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de halógeno, de manera idéntica o diferente, es decir, siendo un átomo de halógeno independiente de otro. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo haloalquilo C₁-C₆ es, por ejemplo, -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CF₂CF₃, o -CH₂CF₃.

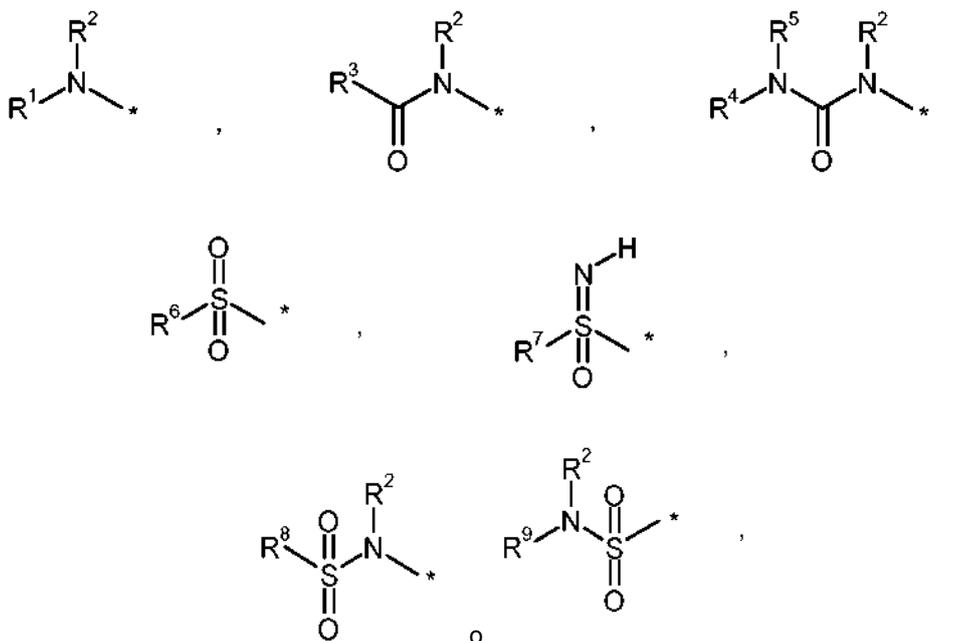
30 La expresión "alcoxi C₁-C₆" debe entenderse como que significa preferentemente un grupo hidrocarburo, monovalente, saturado, lineal o ramificado de fórmula -O-alquilo, en el que el término "alquilo" se define más arriba, por ejemplo un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-butoxi, iso-butoxi, *terc*-butoxi, sec-butoxi, pentoxi, iso-pentoxi o n-hexoxi, o un isómero del mismo. Particularmente, dicho "alcoxi C₁-C₆" puede contener 1, 2, 3, 4 o 5 átomos de carbono, (un "alcoxi C₁-C₅").

35 La expresión "haloalcoxi C₁-C₆" debe entenderse que significa preferentemente un grupo alcoxi C₁-C₆ monovalente, saturado, lineal o ramificado, como se ha definido anteriormente, en el que uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados, de manera idéntica o diferente, por un átomo de halógeno. Particularmente, dicho átomo de halógeno es F. Dicho grupo haloalcoxi C₁-C₆ es, por ejemplo, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₂F, -OCF₂CF₃, u -OCH₂CF₃.

40 La expresión "C₁-C₆", como se usa a lo largo de este texto, por ejemplo en el contexto de la definición de "alquilo C₁-C₆", "haloalquilo C₁-C₆", "alcoxi C₁-C₆" o "haloalcoxi C₁-C₆" debe entenderse como que significa un grupo alquilo que tiene un número finito de átomos de carbono de 1 a 6, es decir, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Además, debe entenderse que dicha expresión "C₁-C₆" debe interpretarse como cualquier subintervalo comprendido en la misma, por ejemplo C₁-C₆, C₂-C₅, C₃-C₄, C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅; particularmente C₁-C₂, C₁-C₃, C₁-C₄, C₁-C₅, C₁-C₆; más particularmente C₁-C₄; en el caso de "haloalquilo C₁-C₆" o "haloalcoxi C₁-C₆" incluso más particularmente C₁-C₂.

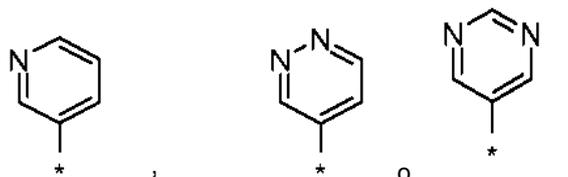
De acuerdo con otra realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*, en la que:

A representa un grupo seleccionado entre:



en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

X es un grupo seleccionado entre:



5

en los que * indica el punto de unión del grupo con el resto de la molécula y en los que el grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente seleccionado entre halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, en los que los grupos alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄ están opcionalmente sustituidos con OH;

10 R¹ es alquilo C₁-C₄, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, RO(CO)-, RR²N(CO)-, RR²NSO₂- o 5-tetrazolilo;

15 R², R⁵ son, independientemente unos de los otros, hidrógeno o alquilo C₁-C₄, en los que los grupos alquilo C₁-C₄ están opcionalmente sustituidos, una o más veces, independientemente unos de los otros, con halógeno;

R³, R⁴ son, independientemente unos de los otros, alquilo C₁-C₄, y por lo cual

R³ y R⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, RO(CO)-, RR²N(CO)-, RR²NSO₂-, alquil C₁-C₄-(CO)(NH)SO₂- o 5-tetrazolilo;

20 R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ son, independientemente unos de los otros, alquilo C₁-C₄, y por lo cual

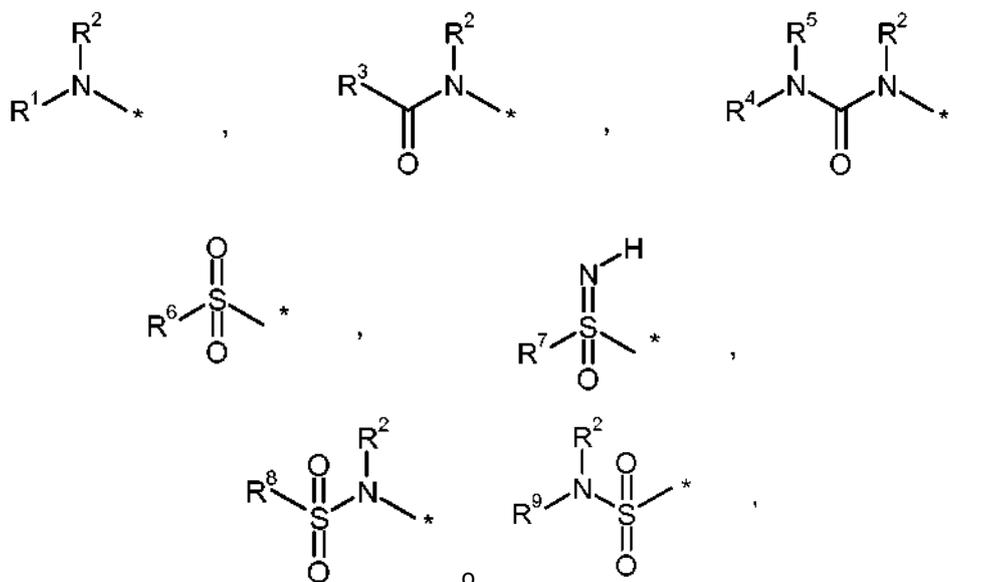
R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, RO(CO)-, RR²N(CO)-, RR²NSO₂- o 5-tetrazolilo;

R es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

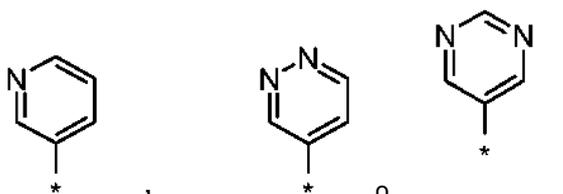
25 De acuerdo con otra realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (I), anteriormente, en la que:

A representa un grupo seleccionado entre:



en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

X es un grupo seleccionado entre:



5 en los que * indica el punto de unión del grupo con el resto de la molécula y en los que el grupo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente seleccionado entre flúor, cloro, metilo, trifluorometilo o metoxi;

R¹ es propilo, que está opcionalmente sustituido con RO(CO)-;

10 R², R⁵ son, independientemente unos de los otros, hidrógeno o metilo;

R³, R⁴ son, independientemente unos de los otros, alquilo C₁-C₃, y por lo cual

R³ y R⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, RO(CO)-, RR²N(CO)-, RR²NSO₂-, alquil C₁-C₂-(CO)(NH)SO₂- o 5-tetrazolilo;

15 R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ son, independientemente unos de los otros, alquilo C₁-C₄, y por lo cual

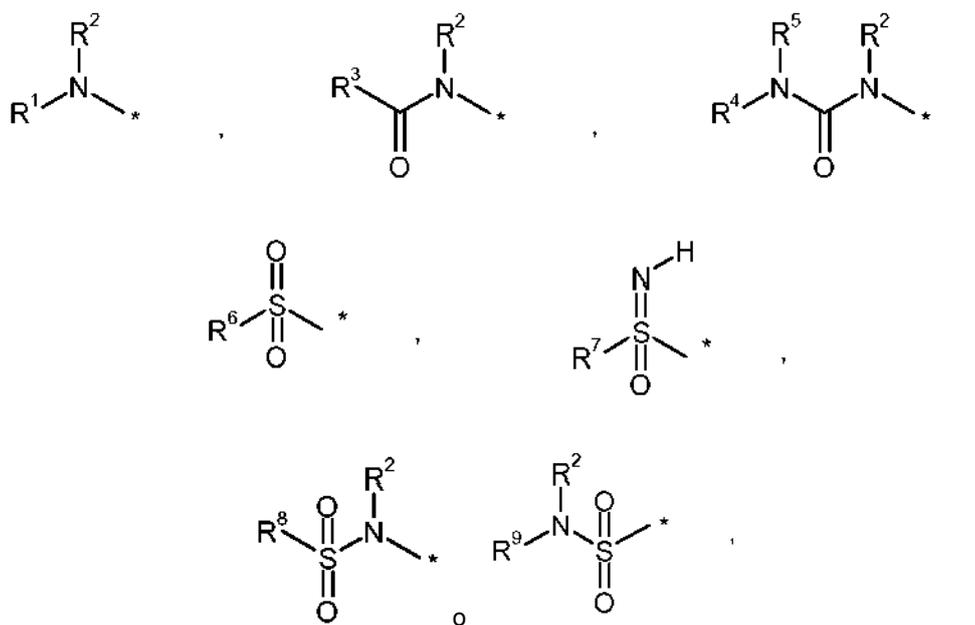
R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, RO(CO)- o RR²N(CO)-;

R es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄;

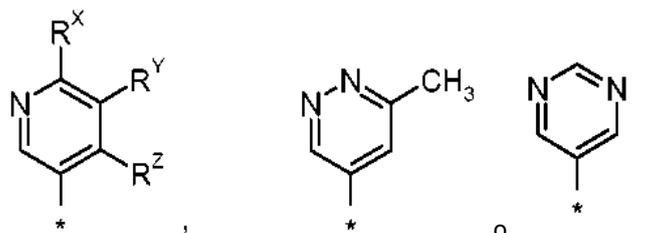
o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

20 De acuerdo con otra realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (I), *anteriormente*, en la que:

A representa un grupo seleccionado entre:



en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula; X es un grupo seleccionado entre:



5

en los que * indica el punto de unión del grupo con el resto de la molécula y,

R^X es hidrógeno o metilo,

R^Y es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo o metoxi,

R^Z es hidrógeno o metilo,

10 en los que sólo uno de R^X, R^Y y R^Z es distinto de hidrógeno y;

R¹ es -CH₂-CH₂-CH₂-COOH;

R² es hidrógeno o metilo;

R³ es alquilo C₁-C₃, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre OH, HO(CO)-, H₂N(CO)-, CH₃-(CO)(NH)SO₂- o 5-tetrazolilo;

15 R⁴ es -CH₂-CH₂-COOH;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es alquilo C₁-C₄, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre OH, RO(CO)- o H₂N(CO)-;

R⁷ es metilo;

20 R⁸ es -CH₂-CH₂-COOH;

R⁹ es alquilo C₂-C₃, que está sustituido con un sustituyente, seleccionado entre OH o HO(CO)-;

R es hidrógeno o metilo;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla de los mismos.

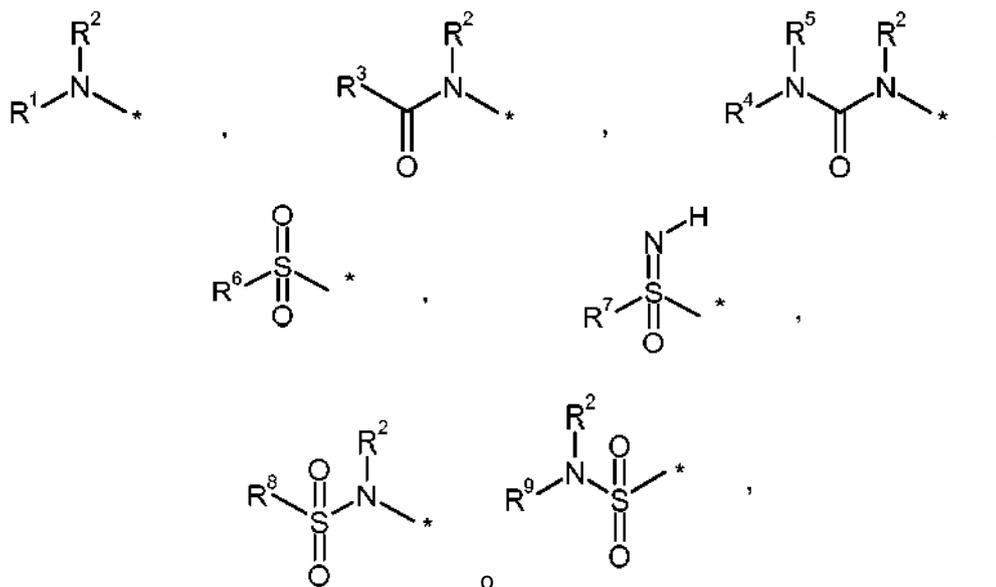
De acuerdo con otra realización, la presente invención incluye compuestos de fórmula general (I), anteriormente, seleccionado entre un grupo que comprende los siguientes compuestos:

- N-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]-N-metil-beta-alaninato de *terc*-butilo
- N-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]-N-metil-beta-alanina
- 5 • 17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-(3-hidroxiopropil)-N-metilestra-1(10),2,4,16-tetraeno-3-sulfonamida
- N-metil-N-[[17-(pirimidin-5-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]-beta-alaninato de *terc*-butilo
- N-metil-N-[[17-(pirimidin-5-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]-beta-alanina
- N-metil-N-[[17-(6-metilpiridazin-4-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]-beta-alaninato de *terc*-butilo
- N-metil-N-[[17-(6-metilpiridazin-4-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]-beta-alanina
- 10 • 17-(5-fluoropiridin-3-il)-3-(metilsulfonil)estra-1(10),2,4,16-tetraeno
- 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoato de metilo
- ácido 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoico
- 4-[[17-(piridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoato de metilo
- ácido 4-[[17-(piridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoico
- 15 • 4-([17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil) butanoato de metilo
- ácido 4-([17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil)butanoico
- ácido 4-[[17-(6-metilpiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoico
- ácido 4-[[17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoico
- ácido 4-[[17-(5-metilpiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoico
- 20 • ácido 4-[[17-(4-metilpiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoico
- ácido 4-[[17-(5-cloropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoico
- 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanamida
- 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butan-1-ol
- 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]-4-oxobutanoato de *terc*-butilo
- 25 • ácido 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]-4-oxobutanoico
- 4-oxo-4-[[17-(pirimidin-5-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]butanoato de *terc*-butilo
- ácido 4-oxo-4-[[17-(pirimidin-5-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]butanoico
- N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]butanodiamida
- N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]-4-hidroxibutanamida
- 30 • N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]-3-sulfamoilpropanamida
- 3-(acetilsulfamoil)-N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]propanamida
- N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]-N-metil-3-sulfamoilpropanamida
- 3-(acetilsulfamoil)-N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]-N-metil propanamida
- N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]-3-(2H-tetrazol-5-il)propanamida
- 35 • N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]-N-metil-3-(2H-tetrazol-5-il) propanamida
- 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il](metil)amino]-4-oxobutanoato de *terc*-butilo
- ácido 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il](metil)amino]-4-oxobutanoico

- 3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il](metil)sulfamoil} propanoato de metilo
 - 3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfamoil}propanoato de metilo
 - ácido 3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il](metil)sulfamoil}propanoico
 - ácido 3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfamoil}propanoico
- 5
- N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]acetamida
 - N-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]carbamoil]-beta-alaninato de etilo
 - N-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]carbamoil]-beta-alanina
 - 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il](metil)amino]butanoato de metilo
 - ácido 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il](metil)amino]butanoico
- 10
- ácido 4-[[17-(6-metilpiridazin-4-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]-4-oxobutanoico
 - 17-(5-fluoropiridin-3-il)-3-(S-metilsulfonimidoil)estra-1(10),2,4,16-tetraeno y los tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos o sales de los mismos, o una mezcla que consiste en los anteriores.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

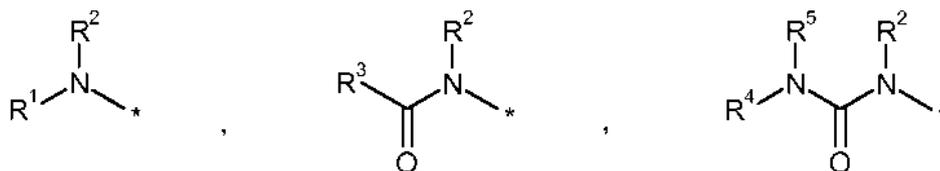
- 15 A representa un grupo seleccionado entre:



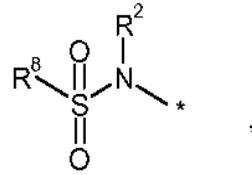
en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

- 20 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

- A representa un grupo seleccionado entre:



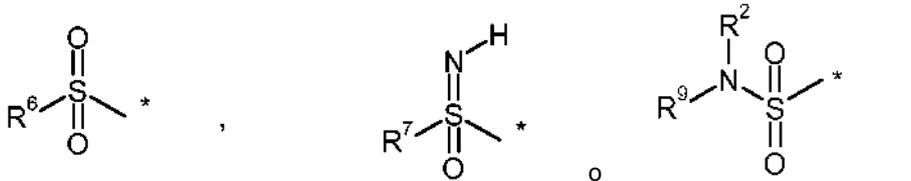
o



en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

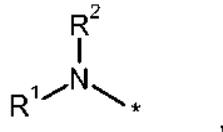
- 5 A representa un grupo seleccionado entre:



en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

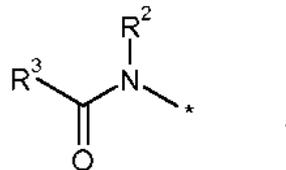
- 10 A representa un grupo:



en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

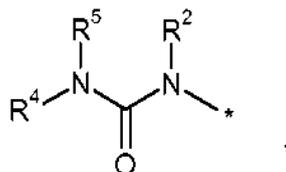
- 15 A representa un grupo:



en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

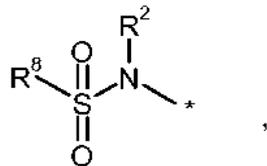
- 20 A representa un grupo:



en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

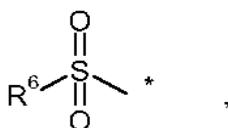
A representa un grupo:



en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

5 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

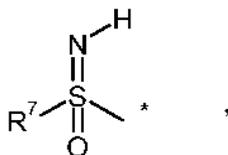
A representa un grupo:



en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

10 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

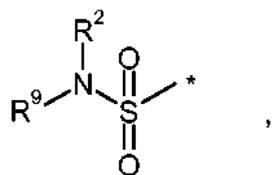
A representa un grupo:



en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

15 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

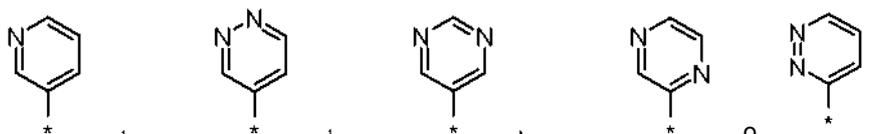
A representa un grupo:



en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula.

20 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

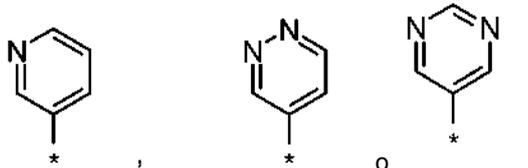
X es un grupo seleccionado entre:



25 en los que * indica el punto de unión del grupo con el resto de la molécula y en los que el grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN, OH, RR²N-, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, en los que los grupos alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con OH;

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

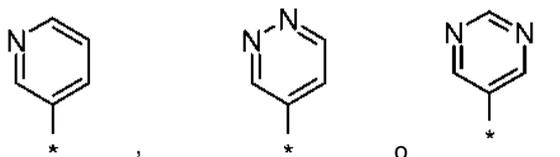
X es un grupo seleccionado entre:



- 5 en los que * indica el punto de unión del grupo con el resto de la molécula y en los que el grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN, OH, RR²N-, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, en los que los grupos alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con OH.

10 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

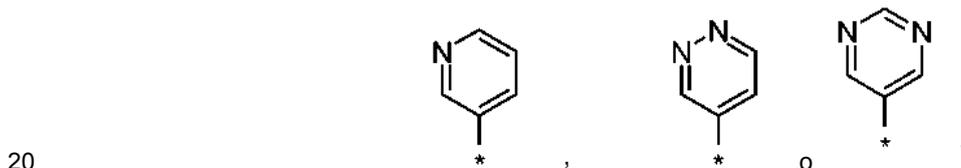
X es un grupo seleccionado entre:



- 15 en los que * indica el punto de unión del grupo con el resto de la molécula y en los que el grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente seleccionado entre halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, en los que los grupos alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄ están opcionalmente sustituidos con OH.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

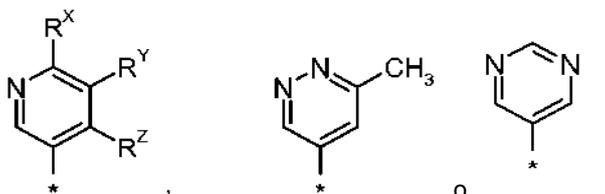
X es un grupo seleccionado entre:



- 20 en los que * indica el punto de unión del grupo con el resto de la molécula y en los que el grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente seleccionado entre flúor, cloro, metilo, trifluorometilo o metoxi.

25 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

X es un grupo seleccionado entre:



en los que * indica el punto de unión del grupo con el resto de la molécula y,

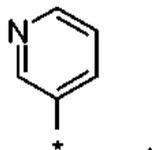
R^X es hidrógeno o metilo,

R^Y es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo o metoxi,

R^Z es hidrógeno o metilo, en los que sólo uno de R^X, R^Y y R^Z es distinto de hidrógeno.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

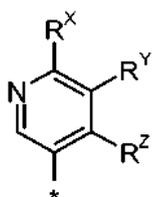
5 X es



en los que * indica el punto de unión del grupo con el resto de la molécula y en los que el grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente seleccionado entre flúor, cloro, metilo, trifluorometilo o metoxi.

10 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

X es



en los que * indica el punto de unión del grupo con el resto de la molécula y,

15 R^X es hidrógeno o metilo,

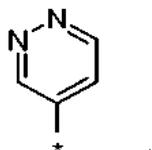
R^Y es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo o metoxi,

R^Z es hidrógeno o metilo,

en los que sólo uno de R^X, R^Y y R^Z es distinto de hidrógeno.

20 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

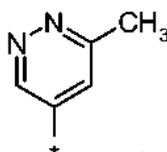
X es



en los que * indica el punto de unión del grupo con el resto de la molécula y en los que el grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente seleccionado entre flúor, cloro, metilo, trifluorometilo o metoxi.

25 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

X es

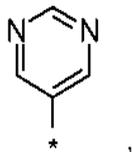


en los que * indica el punto de unión del grupo con el resto de la molécula.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

X es

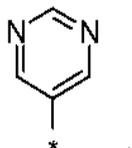
5



en los que * indica el punto de unión del grupo con el resto de la molécula y en los que el grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente seleccionado entre flúor, cloro, metilo, trifluorometilo o metoxi.

10 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

X es



en los que * indica el punto de unión del grupo con el resto de la molécula.

15 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R¹ es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, y en los que R¹ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, CN, RO(CO)-, RR²N(CO)-, RR²NSO₂-, alquil C₁-C₆-(CO)(NH)SO₂- o 5-tetrazolilo.

20 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R², R⁵ son, independientemente unos de los otros, hidrógeno o alquilo C₁-C₆, en los que los grupos alquilo C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos, una o más veces, independientemente unos de los otros, con halógeno.

25 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R³, R⁴ son, independientemente unos de los otros, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, y por lo cual R³ y R⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, CN, RO(CO)-, RR²N(CO)-, RR²NSO₂-, alquil C₁-C₆-(CO)(NH)SO₂- o 5-tetrazolilo;

30 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

35 R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ son, independientemente unos de los otros, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, y por lo cual R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, CN, RO(CO)-, RR²N(CO)-, RR²NSO₂-, alquil C₁-C₆-(CO)(NH)SO₂- o 5-tetrazolilo.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆.

40 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R¹ es alquilo C₁-C₄, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, RO(CO)-, RR²N(CO)-, RR²NSO₂- o 5-tetrazolilo.

5 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R², R⁵ son, independientemente unos de los otros, hidrógeno o alquilo C₁-C₄, en los que los grupos alquilo C₁-C₄ están opcionalmente sustituidos, una o más veces, independientemente unos de los otros, con halógeno.

10 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R³, R⁴ son, independientemente unos de los otros, alquilo C₁-C₄, y por lo cual R³ y R⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, RO(CO)-, RR²N(CO)-, RR²NSO₂-, alquil C₁-C₄-(CO)(NH)SO₂- o 5-tetrazolilo.

15 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ son, independientemente unos de los otros, alquilo C₁-C₄, y por lo cual R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, RO(CO)-, RR²N(CO)-, RR²NSO₂- o 5-tetrazolilo.

20 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R¹ es propilo, que está opcionalmente sustituido con RO(CO)-.

25 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R², R⁵ son, independientemente unos de los otros, hidrógeno o metilo.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

30 R³, R⁴ son, independientemente unos de los otros, alquilo C₁-C₃, y por lo cual R³ y R⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, RO(CO)-, RR²N(CO)-, RR²NSO₂-, alquil C₁-C₂-(CO)(NH)SO₂- o 5-tetrazolilo.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

35 R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ son, independientemente unos de los otros, alquilo C₁-C₄, y por lo cual R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, RO(CO)- o RR²N(CO)-.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

40 R¹ es -CH₂-CH₂-CH₂-COOH.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R² es hidrógeno o metilo.

45 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R² es hidrógeno.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I),

en la que:

R³ es alquilo C₁-C₃, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionados entre OH, HO(CO)-, H₂N(CO)-, CH₃-(CO)(NH)SO₂- o 5-tetrazolilo.

5 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R⁴ es -CH₂-CH₂-COOH;

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R⁵ es hidrógeno.

10 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R⁶ es alquilo C₁-C₄, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionados entre OH, RO(CO)- o H₂N(CO)-.

15 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R⁷ es metilo.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R⁸ es -CH₂-CH₂-COOH.

20 En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R⁹ es alquilo C₂-C₃, que está sustituido con un sustituyente, seleccionado entre OH o HO(CO)-.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

25 R es hidrógeno o metilo.

En una realización más del aspecto mencionado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula (I), en la que:

R es hidrógeno.

30 El término "sustituido" significa que uno o más hidrógenos en el átomo designado están reemplazados por una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal de los átomos designados en las circunstancias existentes y de que la sustitución de como resultado un compuesto estable. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables sólo se permiten sin dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

La expresión "opcionalmente sustituido" significa una sustitución opcional con los grupos, radicales o restos especificados.

35 Sustituyente del sistema de anillos significa un sustituyente unido a un sistema de anillo aromático o no aromático que, por ejemplo, reemplaza un hidrógeno disponible en el sistema de anillos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "uno o más", por ejemplo en la definición de los sustituyentes de los compuestos de las fórmulas generales de la presente invención, se entiende como que significa "una, dos, tres, cuatro o cinco, particularmente uno, dos, tres o cuatro, más particularmente uno, dos o tres, incluso más particularmente uno o dos".

45 La invención también incluye todas las variaciones isotópicas adecuadas de un compuesto de la invención. Una variación isotópica de un compuesto de la invención se define como uno en el que al menos un átomo está reemplazado por un átomo que tiene el mismo número atómico pero una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra normalmente o predominantemente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ²H(deuterio), ³H (tritio), ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I y ¹³¹I, respectivamente. Determinadas variaciones isotópicas de un compuesto de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorporan uno o más isótopos radiactivos, tales como ³H o ¹⁴C,

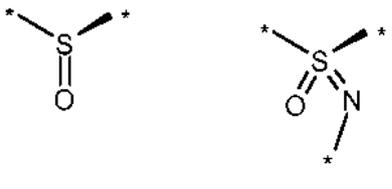
son útiles en estudios de distribución en tejidos del fármaco y/o sustrato. Se prefieren particularmente isótopos tritiados y de carbono-14, es decir, ^{14}C , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos, tales como deuterio, puede proporcionar determinadas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o requerimientos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de un compuesto de la invención pueden prepararse generalmente por procedimientos convencionales conocidos por un experto en la materia, tales como mediante los procedimientos ilustrativos o mediante las preparaciones descritas en los ejemplos posteriores en el presente documento usando variaciones isotópicas adecuadas de reactivos adecuados.

5 Cuando se usa en el presente documento la forma plural de la palabra compuestos, sales, polimorfos, hidratos, solvatos y similares, esto se considera que también se refiere a un solo compuesto, sal, polimorfo, isómero, hidrato, solvato o similar.

Por "compuesto estable" o "estructura estable" se pretende un compuesto que es lo suficientemente robusto como para sobrevivir a su aislamiento hasta un grado de pureza útil a partir de una mezcla de reacción, y su formulación en un agente terapéutico eficaz.

15 Los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros asimétricos, dependiendo de la localización y naturaleza de los diversos sustituyentes deseados. Los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (*R*) o (*S*), dando como resultado mezclas racémicas en el caso de un solo centro asimétrico y mezclas diastereoméricas en el caso de múltiples centros asimétricos. En ciertos casos, la asimetría también puede estar presente debido a rotación restringida en torno a un enlace dado, por ejemplo, el enlace central que une dos anillos aromáticos sustituidos de los compuestos especificados.

20 Los compuestos de la presente invención pueden contener átomos de azufre que son asimétricos, tales como un grupo sulfoximida o sulfóxido asimétrico, de estructura:



por ejemplo,

25 en la que * indica átomos a los que pueden enlazarse el resto de la molécula.

Los sustituyentes en un anillo también pueden estar presentes en la forma *cis* o *trans*. Se pretende que todas estas configuraciones (incluyendo enantiómeros y diastereómeros), estén incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

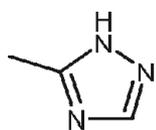
5 Son compuestos preferidos, aquellos que producen la actividad biológica más deseable. También se incluyen dentro del ámbito de la presente invención, isómeros separados, puros o parcialmente purificados y estereoisómeros o mezclas racémicas o diastereoméricas de los compuestos de la presente invención. La purificación y la separación de tales materiales pueden realizarse por técnicas convencionales conocidas en la técnica.

10 Los isómeros ópticos pueden obtenerse mediante resolución de las mezclas racémicas de acuerdo con procedimientos convencionales, por ejemplo, mediante la formación de sales diastereoméricas usando un ácido o base ópticamente activo o formación de diastereómeros covalentes. Son ejemplos de ácidos adecuados, ácido tartárico, diacetiltartárico, ditoluoltartárico y alcanforsulfónico. Pueden separarse mezclas de diastereoisómeros en sus diastereómeros individuales basándose en sus diferencias físicas y/o químicas por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Después, las bases o ácidos ópticamente activos se liberan de las sales diastereoméricas separadas. Un procedimiento diferente para la separación de isómeros ópticos implica el uso de cromatografía quiral (por ejemplo, columnas de HPLC quiral), con o sin derivatización convencional, seleccionada ópticamente para maximizar la separación de los enantiómeros. Se fabrican columnas de HPLC quiral adecuadas por Daicel, por ejemplo, Chiracel, O., D. y Chiracel, O., J. entre muchos otros, todas seleccionables habitualmente. También son útiles separaciones enzimáticas, con o sin derivatización. Los compuestos ópticamente activos de la presente invención pueden obtenerse del mismo modo por síntesis quirales, utilizando materiales de partida ópticamente activos.

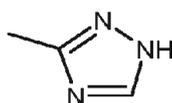
Para limitar los diferentes tipos de isómeros unos de otros, se hace referencia a las Reglas de la IUPAC, Sección E (Pure Appl Chem 45, 11-30, 1976).

25 El aislamiento de un estereoisómero individual, por ejemplo, un enantiómero individual o un diastereómero individual, de un compuesto de la presente invención puede conseguirse mediante cualquier procedimiento adecuado del estado de la técnica, tal como cromatografía, especialmente cromatografía quiral, por ejemplo.

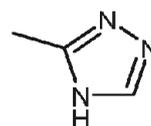
30 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de tautómeros. Por ejemplo, cualquier compuesto de la presente invención que contiene un resto de pirazol como un grupo heteroarilo, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H o un tautómero 2H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de los dos tautómeros o un resto de triazol, por ejemplo, puede existir como un tautómero 1H, un tautómero 2H o un tautómero 4H, o incluso una mezcla en cualquier cantidad de dichos tautómeros 1H, 2H y 4H, concretamente:



tautómero 1H



tautómero 2H



tautómero 4H.

La presente invención incluye todos los posibles tautómeros de los compuestos de la presente invención en forma de tautómeros individuales o como cualquier mezcla de dichos tautómeros, en cualquier proporción.

35 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de N-óxidos, que se definen como que al menos un nitrógeno de los compuestos de la presente invención está oxidado. La presente invención incluye todos estos N-óxidos posibles.

La presente invención también se refiere a formas útiles de los compuestos según se desvelan en el presente documento, tales como metabolitos, hidratos, solvatos, profármacos, sales, en particular sales farmacéuticamente aceptables, y coprecipitados.

40 Los compuestos de la presente invención pueden existir como un hidrato o como un solvato, en los que los compuestos de la presente invención contienen disolventes polares, en particular agua, metanol o etanol, por ejemplo, como elementos estructurales de la red cristalina de los compuestos. La cantidad de disolventes polares, en particular agua, puede existir en una proporción estequiométrica o no estequiométrica. En el caso de solvatos estequiométricos, por ejemplo, son posibles un hidrato, hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta- etc. solvatos o hidratos, respectivamente. La presente invención incluye todos estos hidratos o solvatos.

45 Además, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma libre, por ejemplo, en forma de base libre o en forma de ácido libre o como un zwitterión, o pueden existir en forma de una sal. Dicha sal puede ser cualquier sal, tanto una sal de adición orgánica como inorgánica, particularmente cualquier sal de adición orgánica o inorgánica farmacéuticamente aceptable, habitualmente usada en farmacia.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición inorgánica u orgánica, relativamente no tóxica, de un compuesto de la presente invención, por ejemplo, véase Berge, S. M. y col. (1977) *Pharmaceutical Salts*. *J. Pharm. Sci.*, 66, 1-19.

5 Una sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención puede ser, por ejemplo, una sal de adición de ácidos de un compuesto de la presente invención que porta un átomo de nitrógeno, en una cadena o en un anillo, por ejemplo, que es suficientemente básica, tal como una sal de adición de ácidos con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, bisulfúrico, fosfórico o nítrico, por ejemplo, o con un ácido orgánico, tal como ácido fórmico, acético, acetoacético, pirúvico, trifluoroacético, propiónico, butírico, hexanoico, heptanoico, undecanoico, laúrico, benzoico, salicílico, 2-(4-hidroxibenzoil)-benzoico, alcanfórico, 10 cinámico, ciclopentanopropiónico, diglucónico, 3-hidroxi-2-naftoico, nicotínico, pamoico, pectínico, persulfúrico, 3-fenilpropiónico, pícrico, piválico, 2-hidroxietanosulfonato, itacónico, sulfámico, trifluorometanosulfónico, dodecilsulfúrico, etanosulfónico, bencenosulfónico, para-toluenosulfónico, metanosulfónico, 2-naftalenosulfónico, naftalinodisulfónico, alcanforsulfónico, ácido cítrico, tartárico, esteárico, láctico, oxálico, malónico, succínico, málico, 15 adípico, algínico, maleico, fumático, D-glucónico, mandélico, ascórbico, glucoheptanoico, glicerosulfónico, aspártico, sulfosalicílico, hemisulfúrico o tiocianico, por ejemplo.

Además, otra sal adecuadamente farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la presente invención que es lo suficientemente ácida, es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que 20 proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con N-metil-glucamina, dimetil-glucamina, etil-glucamina, lisina, dicitclohexilamina, 1,6-hexadiamina, etanolamina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris-hidroxi-metil-aminometano, aminopropandiol, base de Sovak, 1-amino-2,3,4-butantriol. Adicionalmente, los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo inferior, tales como cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo, dietilo y dibutilo; y 25 diamil sulfatos, haluros de cadena larga, tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros.

Los expertos en la materia reconocerán adicionalmente que pueden prepararse sales de adición de ácidos de los compuestos reivindicados por reacción de los compuestos con el ácido inorgánico u orgánico adecuado mediante 30 cualquiera de una diversidad de procedimientos. Como alternativa, se preparan sales de metal alcalino o metal alcalinotérreo de compuestos ácidos de la invención haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base adecuada mediante una diversidad de procedimientos conocidos.

La presente invención incluye todas las sales posibles de los compuestos de la presente invención como sales individuales o como cualquier mezcla de dichas sales, en cualquier proporción.

Adicionalmente, la presente invención incluye todas las formas cristalinas posibles o polimorfos, de los compuestos de la presente invención, tanto como polimorfos individuales, o como una mezcla de más de un polimorfo, en 35 cualquier proporción.

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

40 En el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" o "tratar" incluye la inhibición, el retraso, el control, el alivio, la atenuación, la restricción, la reducción, la supresión, la represión o la cura de una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud, o el desarrollo, el trascurso de la progresión de tales estados y/o los síntomas de tales estados. El término "terapia" se entiende en el presente documento que es el sinónimo con el término "tratamiento".

45 Los términos "prevención", "profilaxis" o "preclusión" se usan de forma sinónima en el contexto de la presente invención y se refieren a la evasión o reducción del riesgo de contraer, experimentar, padecer o tener una enfermedad, una afección, un trastorno, una lesión o un problema de salud, o un desarrollo o progreso de tales estados y/o de los síntomas de tales estados.

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

Los compuestos de la presente invención tienen un espectro imprevisible y valioso de actividad farmacológica y farmacocinética. Por lo tanto, son adecuados para su uso como medicamentos para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos en seres humanos y animales. El término "tratamiento" en el contexto de la presente invención incluye la 55 profilaxis. La eficacia farmacéutica de los compuestos de la presente invención se puede explicar mediante la acción de los mismos como un inhibidor de AKR1C3. Tal como se muestra en las Tablas 1 (Ejemplo 47, inhibición de AKR1C3 en un ensayo bioquímico) y 2 (Ejemplo 48, inhibición de AKR1C3 en un sistema basado en células), los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes de la enzima AKR1C3.

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

5

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

10 La presente invención proporciona adicionalmente un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, especialmente los trastornos mencionados anteriormente, usando una cantidad eficaz de los compuestos de la presente invención.

La presente invención proporciona adicionalmente el uso de los compuestos de la presente invención para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos, especialmente de los trastornos mencionados anteriormente.

15 La presente invención proporciona adicionalmente los compuestos de la presente invención para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos mencionados anteriormente.

La presente invención proporciona adicionalmente medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la invención y al menos uno o más de un principio activo adicional, especialmente para el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos mencionados anteriormente. Los ejemplos preferidos de principios activos de combinación incluyen: moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM), antagonistas del receptor de estrógeno (ER), inhibidores de aromataasa, inhibidores de 17 β -HSD1, inhibidores de esteroide sulfatasa (STS), agonistas y antagonistas de GnRH, antagonistas del receptor de kisspeptina (KISSR), moduladores selectivos de los receptores de andrógeno (SARM), andrógenos, inhibidores de 5 α -reductasa, inhibidores de C(17,20)-liasa, moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRM), gestágenos, antigestágenos, anticonceptivos orales, inhibidores de proteína cinasas activadas por mitógeno (MAP) e inhibidores de las MAP cinasas (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2), inhibidores de las proteína cinasas B (PKB α / β / γ ; Akt1/2/3), inhibidores de las fosfoinosítido 3-cinasas (PI3K), inhibidores de cinasa dependiente de ciclina (CDK1/2), inhibidores de la vía de señalización inducida por hipoxia (inhibidores de HIF1alfa, activadores de prolil hidroxilasas), inhibidores de histona deacetilasa (HDAC), antagonistas del receptor F de prostaglandina (FP) (PTGFR) e inhibidores de inflamación no esteroidea (NSAID).

20

25 Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con sustancias antihiperproliferativas, citostáticas o citotóxicas para el tratamiento de los cánceres. Además, los compuestos de la presente invención también se pueden usar en combinación con radioterapia y/o intervención quirúrgica.

30

Los ejemplos de principios activos de combinación adecuados incluyen:

35 131I-*chTNT*, abarelix, abiraterona, aclarubicina, aldesleucina, alemtuzumab, alitretinoín, altretamina, aminoglutatimida, amrubicina, amsacrina, anastrozol, arglabina, arsenitrioxidas, asparaginasa, azacitidina, basiliximab, RDEA 119, belotecán, bendamustina, bevacizumab, bexaroteno, bicalutamida, bisantreno, bleomicina, bortezomib, busorelina, busulfán, cabazitaxel, folinato de calcio, levofolinato de calcio, capecitabina, carboplatino, carmofur, carmustina, catumaxomab, celecoxib, celmoleucina, cetuximab, clorambucilo, clormadinona, clormetina, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, crisantospasa, ciclofosfamida, ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, darbepoyetina alfa, dasatinib, daunorubicina, decitabina, degarelix, denileucina diftitox, denosumab, deslorelina, cloruro de dibrospidio, docetaxel, doxiluridina, doxorubicina, doxorubicina + estrona, eculizumab, edrecolomab, acetato de eliptinio, eltrombopag, endostatina, enocitabina, epirubicina, epitioestanol, epoyetina alfa, epoyetina beta, eptaplatino, eribulina, erlotinib, estradiol, estramustina, etopósido, everolimus, exemestano, fadrozol, filgrastim, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, formestano, fotemustina, fulvoestran, nitrato de galio, ganirelix, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, glutoxim, goserelina, dihidrocloruro de histamina, histrelina, hidroxycarbamida, 1-125 microesferas, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetán, idarrubicina, ifosfamida, imatinib, imiquimod, improfulfán, interferón alfa, interferón beta, interferón gamma, ipilimumab, irinotecano, ixabepilona, lanreotida, lapatinib, lenalidomida, lenograstim, lentinán, letrozol, leuprorelina, levamisol, lisurida, lobaplatino, lomustina, lonidamina, masoprocol, medroxioprogesterona, megestrol, melfalán, mepitiostán, mercaptopurina, metotrexato, metoxsalen, aminolevulinato de metilo, metiltestosterona, mifamurtida, miltefosina, miriplatino, mitobronitol, mitoguazona, mitolactol, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, nedaplatino, nelarabina, nilotinib, nilutamida, nimotuzumab, nimustina, nitracrina, ofatumumab, omeprazol, oprelvekin, oxaliplatino, terapia del gen p53, paclitaxel, palifermina, microesferas de paladio-103, ácido pamidrónico, panitumumab, pazopanib, pegaspargasa, pEG-epoyetina beta (metoxi PEG-epoyetina beta), pegfilgrastim, peginterferón alfa-2b, pemetrexed, pentazocina, pentostatina, peplomicina, perfosamid, picibanil, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, poliglucam, fosfato de polioestradiol, polisacárido K, porfimer de sodio, pralatrexato, prednimustina, procarbazona, quinagolida, cloruro de radio-223, raloxifeno, raltitrexed, ranimustina, razoxano, regorafenib, ácido risedrónico, rituximab, romidepsin, romiplostim, sargramostim, sipuleucel-T, sizofirán, sobuzoxán, glicididazol de sodio, sorafenib, estreptozocina, sunitinib, talaporfina, tamibaroteno, tamoxifeno, tasonermina, teceleucina, tegafur, tegafur +

40

45

50

55

5 gimeracil + oteracil, temoporfina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, testosterona, tetrofosmina, talidomida, tiotepa, timalfasina, tioguanina, tocilizumab, topotecano, toremifeno, tositumomab, trabectedina, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trilostano, triptorelina, trofosfamida, triptófano, ubenimex, valrubicina, vandetanib, vapreotida, vemurafenib, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflunina, vinorelbina, vorinostat, vorozol, microesferas de cristal de itrio-90, zinostatina, estimalámero de zinostatina, ácido zoledrónico, zorrubicina.

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

- agonistas de LHRH (hormona liberadora de hormona luteinizante),
- 10 antagonistas de LHRH (hormona liberadora de hormona luteinizante),
- inhibidores de C(17,20)-liasa,
- inhibidores de 5- α -reductasa tipo I,
- inhibidores de 5- α -reductasa tipo II,
- inhibidores de 5- α -reductasa de mezcla de tipo I/II,
- 15 radiofármacos que emiten radiación α para el tratamiento de metástasis ósea, por ejemplo, cloruro de radio-223, citostáticos,
- inhibidores de VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) cinasa,
- antigestágenos,
- antiestrógenos,
- 20 anticuerpos de EGF, estrógenos u
- otros antagonistas del receptor de andrógenos,
- inhibidor de poli(ADP-ribosa) polimerasa I, o
- acopladores biespecíficos de linfocitos T (BiTE) acoplados a una proteína de superficie celular, por ejemplo, antígeno de membrana específico de próstata (PSMA).
- 25 La invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de la fórmula general I (o sales de adición fisiológicamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos) y al uso de estos compuestos para la producción de medicamentos, especialmente para las indicaciones mencionadas anteriormente.
- Los compuestos se pueden usar para las indicaciones después de la administración oral o parenteral.
- 30 Los compuestos de la presente invención pueden actuar de manera sistémica y/o de manera local. Para este fin, se pueden administrar de forma adecuada, por ejemplo, mediante vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntiva, ótica o como un implante o prótesis.
- Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en formas de administración adecuadas para estas vías de administración.
- 35 Las formas de administración adecuadas para la administración oral son aquellas que liberan los compuestos de la presente invención de una forma rápida y/o modificada, funcionan de acuerdo con la técnica anterior y contienen los compuestos de la presente invención en forma cristalina y/o amorfa y/o disuelta, por ejemplo, comprimidos (comprimidos sin recubrimiento o con recubrimiento, por ejemplo, con recubrimientos de entéricos o de disolución retardada o insolubles que controlan la liberación del compuesto de la invención), comprimidos o películas/oblas que se desintegran rápidamente en la cavidad oral, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), comprimidos recubiertos de azúcar, gránulos, microesferas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.
- 40 La administración parenteral se puede realizar con la evasión de una etapa de absorción (por ejemplo, mediante una vía intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o con inclusión de una absorción (por ejemplo, mediante una vía intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Las formas de administración adecuadas para la administración parenteral incluyen formulaciones de inyección e infusión en la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.
- 45

Para las otras vías de administración, los ejemplos adecuados son los medicamentos de inhalación (que incluyen inhaladores de polvos, nebulizantes), gotas nasales, soluciones o pulverizadores; comprimidos para la administración lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones de oído u ojo, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas de agitación), suspensiones lipofílicas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos para espolvorear, implantes, dispositivos intrauterinos, anillos vaginales o prótesis.

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

La presente invención proporciona adicionalmente medicamentos que comprenden al menos un compuesto de la invención, típicamente junto con uno o más excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente adecuados, y el uso de los mismos para los fines mencionados anteriormente.

En el caso de la administración oral, la cantidad es de aproximadamente 0,01 a 100 mg/kg de peso corporal por día. La cantidad de un compuesto de fórmula I a administrar varía dentro de un amplio rango y puede abarcar cualquier cantidad eficaz. En función de la afección a tratar y del modo de administración, la cantidad del compuesto administrada puede ser 0,01 - 100 mg/kg de peso corporal por día.

A pesar de esto, puede ser necesario desviarse de las cantidades especificadas, especialmente en función del peso corporal, la vía de administración y el comportamiento individual hacia el principio activo, el tipo de formulación y el tiempo o el intervalo de administración. Por ejemplo, en algunos casos puede ser suficiente menos de la cantidad mínima mencionada anteriormente, mientras que en otros casos se tiene que exceder el límite superior. En el caso de la administración de mayores cantidades, puede ser aconsejable dividir las en varias dosis individuales durante el día.

Los porcentajes en los ensayos y ejemplos que siguen son, salvo que se indique lo contrario, porcentajes en peso; las partes son partes por peso. Las proporciones del disolvente, las proporciones de la dilución y los datos de concentración para soluciones líquido/líquido se basan en cada caso en volumen.

La presente invención proporciona adicionalmente medicamentos para el tratamiento y la profilaxis de endometriosis, de leiomioma uterino, de trastornos hemorrágicos uterinos, de dismenorrea, de carcinoma de próstata, de hiperplasia de próstata, de acné, de seborrea, de pérdida de cabello, de madurez sexual prematura, de síndrome de ovario poliquístico, de cáncer de mama, de cáncer de pulmón, de carcinoma de endometrio, de carcinoma de células renales, de carcinoma de vejiga, de linfoma no Hodgkins, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de obesidad o de dolor relacionado con la inflamación.

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

Abreviaturas y acrónimos:

DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
NMP	1-metilpirrolidin-2-ona
THF	tetrahidrofurano
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta presión, alto rendimiento
CL-EM	espectroscopía de masas acoplada a cromatografía líquida
EN-EM	espectrometría de masas con electronebulización
min	minuto(s)
EM	espectrometría de masas

(continuación)

RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear
PDA	detector de matriz de fotodiodos
Tr	tiempo de retención
TFA	ácido trifluoroacético
UPLC-EM	espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida de ultra alta presión
temp. ambiente / TA	temperatura ambiente
d.i.	diámetro interno
PDA	detector de matriz de fotodiodos

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse como se describe en la siguiente sección. Los Esquemas de Síntesis y los procedimientos descritos más adelante ilustran las rutas sintéticas generales para los compuestos de fórmula general (I) de la invención y no están destinados a ser limitantes. El orden de las transformaciones como se ilustra en los Esquemas de Síntesis puede modificarse de diversas maneras. Por tanto, el orden de las transformaciones ilustradas en los Esquemas de Síntesis no está destinado a ser limitante. Además, la interconversión de cualquiera de los sustituyentes puede conseguirse antes y/o después de las transformaciones ilustradas. Estas modificaciones pueden ser tales como la introducción de grupos protectores, escisión de grupos protectores, intercambio, reducción u oxidación de grupos funcionales, halogenación, metalación, sustitución u otras reacciones conocidas para el experto en la materia. Estas transformaciones incluyen aquellas que introducen una funcionalidad que permite la interconversión adicional de sustituyentes. Los grupos protectores adecuados y su introducción y escisión son bien conocidos en las referencias (véase, por ejemplo, Wuts, P., G., M. y Greene, T., W. (2006). *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª edición, Wiley). En los párrafos posteriores se describen ejemplos específicos. Además, es posible que puedan realizarse dos o más etapas sucesivas sin tratamiento entre dichas etapas, por ejemplo, una reacción de "un recipiente".

Síntesis de Compuestos (Visión en conjunto):

Dependiendo de la definición del grupo A en la fórmula general (I), deben usarse diversas rutas sintéticas. Para demostrar estas diferentes rutas, los subconjuntos de compuestos de fórmula general (I) se representan en los siguientes Esquemas de Síntesis como IC1, IC2, IC3, IC4, IC5, IC6, IC7, IC8 e IC9.

Como se ha mencionado en la sección anterior, algunos de los compuestos de la invención pueden mostrar sustituyentes que pueden transformarse en otros sustituyentes por procedimientos de reacción conocidos para el experto en la materia. Por ejemplo, si los compuestos de la presente invención muestran un grupo de éster carboxílico, tal como un éster metílico o etílico, puede realizarse hidrólisis del éster como se describe en las referencias para conducir a compuestos que portan un grupo de ácido carboxílico. A tal fin, un compuesto de la presente invención con un grupo éster se mezcla con un disolvente tal como tetrahidrofurano (THF), metanol o dimetilsulfóxido (DMSO) o con una mezcla de metanol y THF. Después, se añade una solución acuosa de hidróxido sódico o una solución acuosa de hidróxido de litio y la mezcla se agita a temperatura ambiente. Opcionalmente se calienta la mezcla. Si el éster es un carboxilato de *terc*-butilo, puede convertirse en el ácido carboxílico por procedimientos conocidos a partir de las referencias, por ejemplo con ácido trifluoroacético en diclorometano o cloroformo o con cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano. Se prefiere la reacción con ácido trifluoroacético en diclorometano.

Los compuestos de la presente invención que tienen un grupo de ácido carboxílico o de éster carboxílico pueden reducirse para dar compuestos con un grupo hidroxilo por procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto con un resto de ácido carboxílico puede tratarse en THF con cloroformiato de isobutilo en presencia de trietilamina, seguido después de una hora, de tratamiento con borohidruro sódico o el compuesto puede tratarse con hidruro de diisobutilaluminio para formar los compuestos con un grupo hidroxilo.

Síntesis de subconjuntos de los compuestos de la invención

Algunos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse partiendo de cloruro de 17-oxoestra-1,3,5(10)-trieno-3-sulfonilo (CAS 148259-10-3, *Steroids* (1993), 58(3), 106-11) de acuerdo con el Esquema de Síntesis 1.

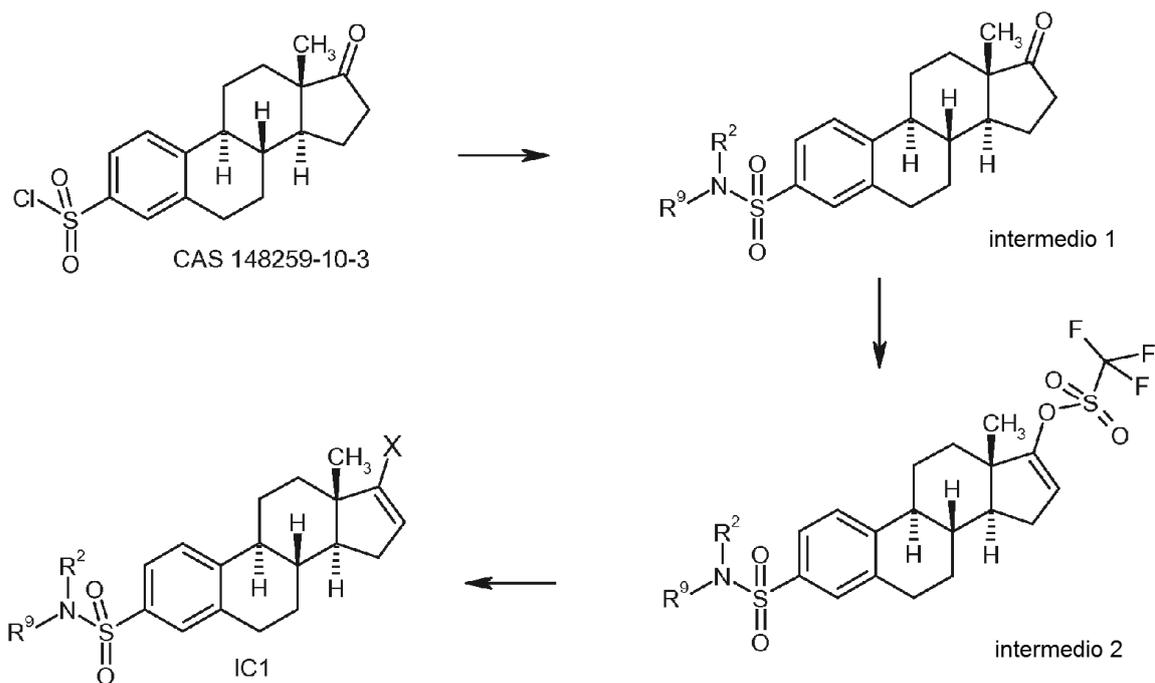
La reacción de CAS 148259-10-3 con aminas primarias o secundarias en presencia de una amina terciaria, tal como trietilamina en disolventes, tales como DMF conduce a la formación de los intermedios 1.

Los Intermedios 2 pueden prepararse por procedimientos relacionados con los descritos en los documentos WO

20140009274 y WO 2013045407. Además, la reacción de los intermedios 1 con bis(trimetilsilil)amida de litio en disolventes adecuados, tales como tolueno y THF o mezclas de estos y la adición posterior de N,N-bis(trifluorometanosulfonyl)anilina conduce a los intermedios 2.

- 5 El subconjunto IC1 de los compuestos de la presente invención, en el que A representa el grupo $-\text{SO}_2\text{NR}^2\text{R}^9$, se prepara a partir de los intermedios 2 con una reacción de Suzuki de una manera similar a la descrita en los documentos WO 20140009274 y WO 2013045407.

Como se ha mencionado anteriormente, pueden realizarse transformaciones de grupo funcional partiendo del subconjunto IC1 de los compuestos para proporcionar compuestos de la invención adicionales.



Esquema de Síntesis 1: Preparación de subconjunto IC1

- 10 El subconjunto IC2 de los compuestos de la presente invención, en el que A representa el grupo $-\text{SO}_2\text{R}^6$, puede prepararse partiendo de 3-sulfanilestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (CAS 1670-31-1; Li, Pui Kai y col., Steroids, 58(3), 106-11; 1993) de acuerdo con el Esquema de Síntesis 2.

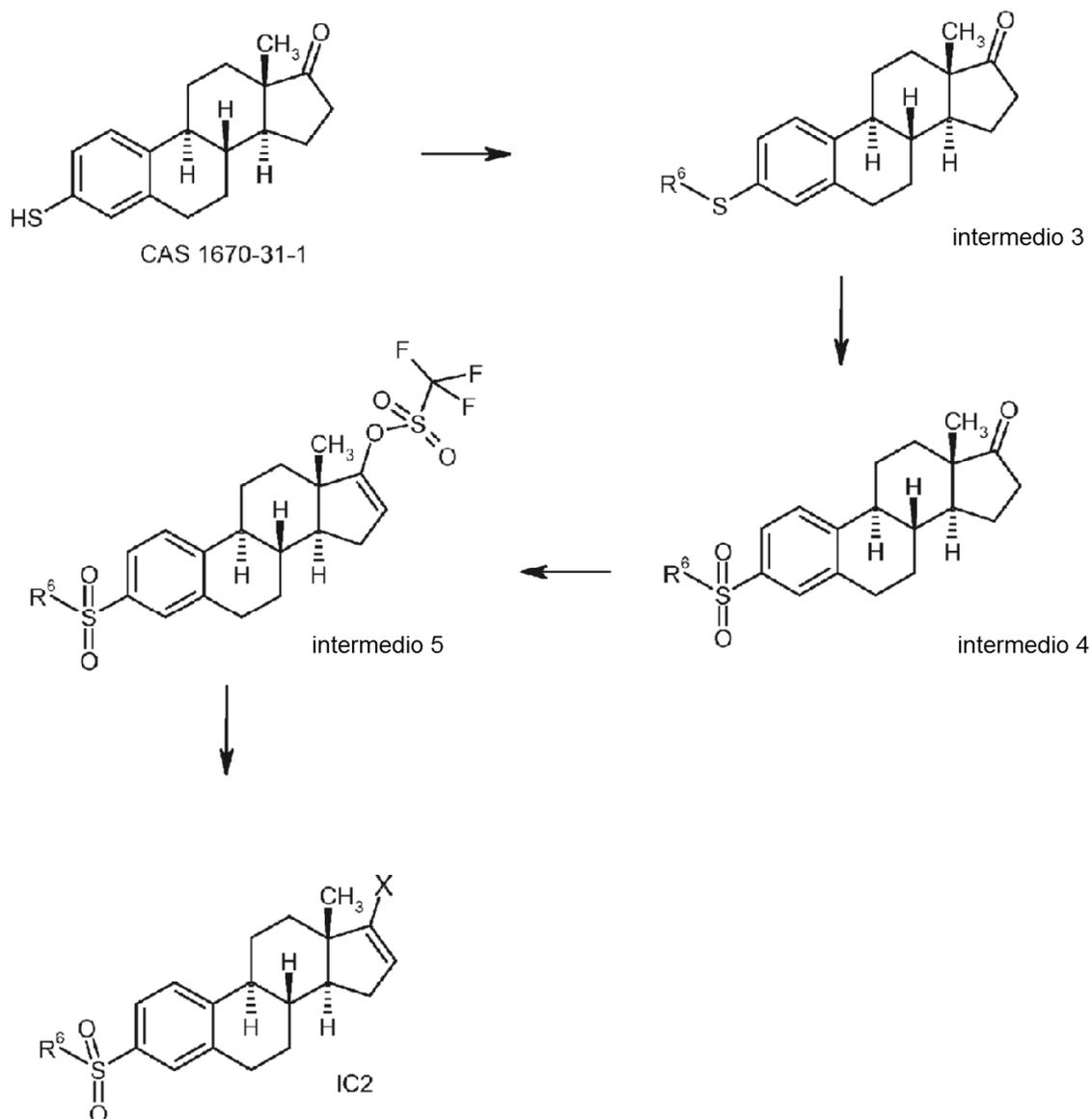
- 15 La reacción con cloruro de alquilo, bromuro de alquilo o yoduro de alquilo opcionalmente sustituido en presencia de una base conduce a los intermedios 3. Pueden aplicarse bases, tales como carbonato de cesio, carbonato potásico o hidruro sódico en un disolvente tal como DMF, NMP o DMSO. Se prefiere la reacción con un bromuro de alquilo o yoduro de alquilo opcionalmente sustituido en DMSO en presencia de carbonato potásico.

La oxidación de los intermedios 3 usando ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (mCPBA) en diclorometano conduce a los intermedios 4 que muestran un resto sulfona.

- 20 Los intermedios 5 pueden prepararse por procedimientos descritos para la preparación de los intermedios 2 en el Esquema de Síntesis 1. Se prefiere el uso de anhídrido trifluorometansulfónico y trietilamina en diclorometano.

El subconjunto IC2 de los compuestos de la presente invención puede prepararse mediante una reacción de Suzuki usando condiciones similares a las descritas en los documentos WO 20140009274 y WO 2013045407. Se prefiere el uso de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) en una mezcla de una solución acuosa 2 M de carbonato sódico y dioxano.

- 25 Análogamente al Esquema de Síntesis 1, pueden prepararse compuestos de la presente invención con grupos de ácido carboxílico a partir del subconjunto IC2 de los compuestos del Esquema de Síntesis 2 con grupos de éster carboxílico.

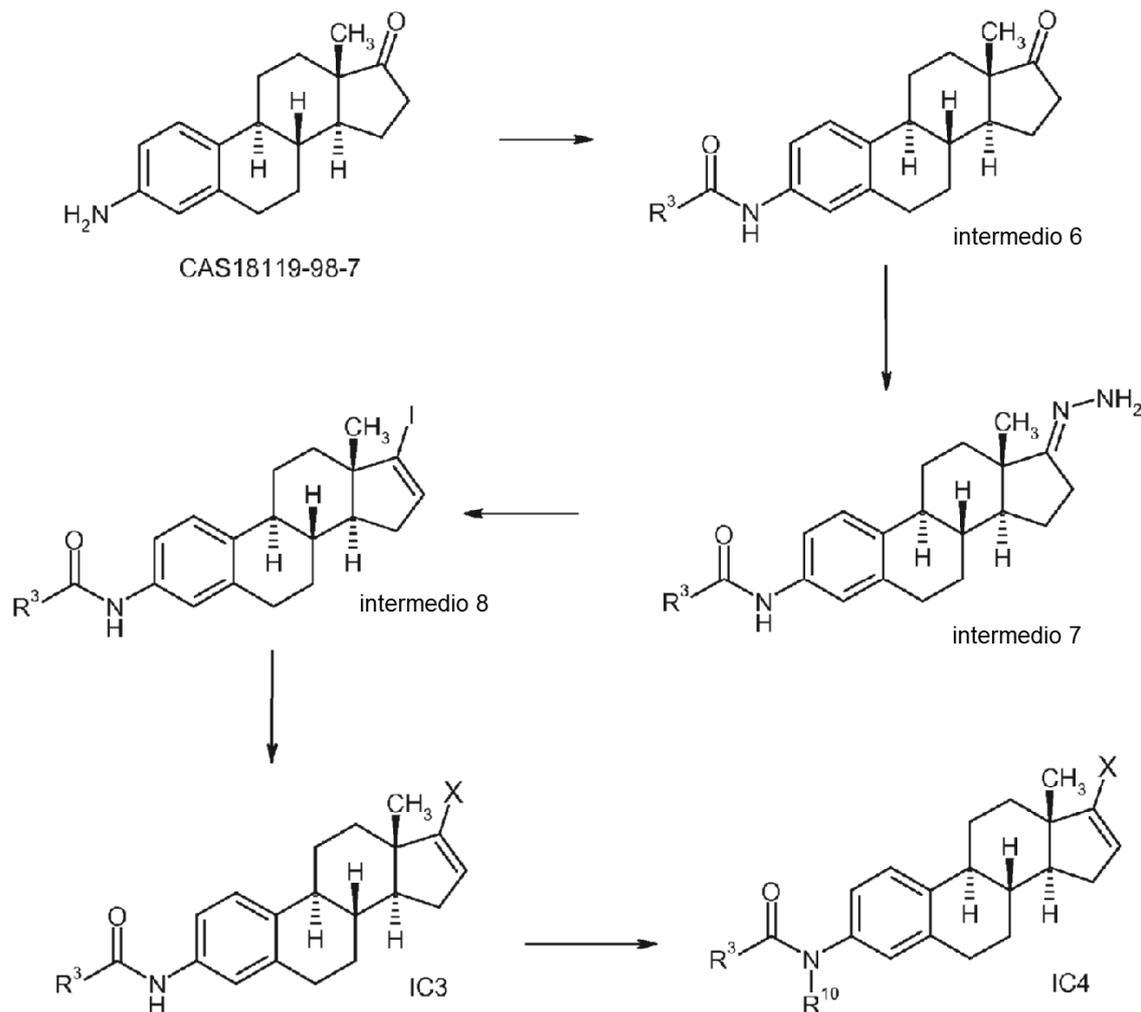


Esquema de Síntesis 2: Preparación de subconjunto IC2

Otro subconjunto IC3 de los compuestos de la presente invención, en el que A representa el grupo $-NH-COR^3$, pueden prepararse partiendo de 3-aminoestra-1,3,5(10)-trien-17-ona (CAS18119-98-7; Schoen, U. y col. (2005). *Tetrahedron Letters*, 46(42), 7111 - 7115); de acuerdo con el Esquema de Síntesis 3.

- 5 Una reacción de acoplamiento de amida con un ácido carboxílico conduce a la formación de los intermedios 6. Pueden aplicarse reactivos de acoplamiento. Se prefiere el uso de HATU en presencia de 4-metilmorfolina. Los intermedios 7 y 8 pueden prepararse usando procedimientos conocidos en las referencias (documento WO 2013045407, Esquema de síntesis 3). Un subconjunto IC3 de los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante una reacción de Suzuki usando condiciones similares descritas en el documento WO 20140009274 y WO 2013045407. Partiendo del subconjunto IC3, puede prepararse otro subconjunto IC4 de compuestos de la presente invención, en el que A representa el grupo $-NR^{10}-COR^3$ (por lo cual R^{10} tiene el significado de alquilo C_1-C_6) mediante reacciones de alquilación. El tratamiento de IC3 con una base adecuada y un haluro de alquilo en un disolvente, tal como DMF conduce a la formación de IC4. Se prefiere hidruro sódico como base. Pueden aplicarse disolventes polares, tales como DMF o NMP. Se prefiere DMF. En el caso del que sustituyente R^3 en IC3 o IC4 contenga grupos funcionales, estos grupos pueden transformarse en otros grupos funcionales por procedimientos conocidos a partir de las referencias para formar compuestos de la invención adicionales. Por ejemplo, si R^3 muestra un grupo de éster carboxílico, este grupo puede transformarse en un grupo de ácido carboxílico o un grupo hidroxilo como se describe en el Esquema de Síntesis 1. Los ácidos carboxílicos pueden hacerse reaccionar con aminas para formar carboxamidas usando metodologías de acoplamiento (por
- 10
- 15

ejemplo metodologías basadas en HATU), proporcionando compuestos adicionales de la presente invención.

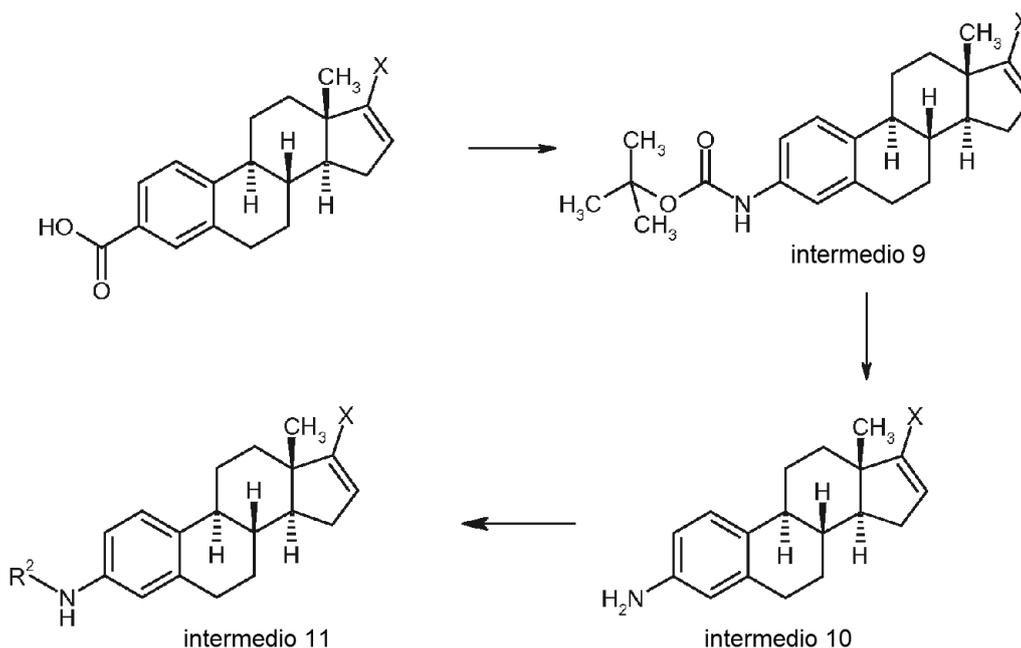


Esquema de Síntesis 3: Preparación de subconjuntos IC3 e IC4

(R¹⁰ tiene el significado de alquilo C₁-C₆)

5

Partiendo de derivados de oestra-1,3,5(10),16-tetraeno (descritos en el documento WO 2013045407) los intermedios 9 pueden prepararse mediante un reordenamiento de *Curtius* usando difenilfosforil azida y trietilamina en *tert*-butanol (Shioiri, T. y col. (1972). *Journal of the American Chemical Society*, 94, 17, 6203-6205). Los intermedios 9 pueden transformarse en los intermedios 10 usando ácido trifluoroacético en diclorometano. Los intermedios 11 pueden prepararse a partir de los intermedios 10 por procedimientos conocidos a partir de las referencias. Por ejemplo, puede aplicarse una aminación reductora.



Esquema de Síntesis 4: Preparación de los intermedios 10 y 11

Los intermedios 10 y 11 pueden transformarse en los subconjuntos IC5, IC6, IC7 e IC8.

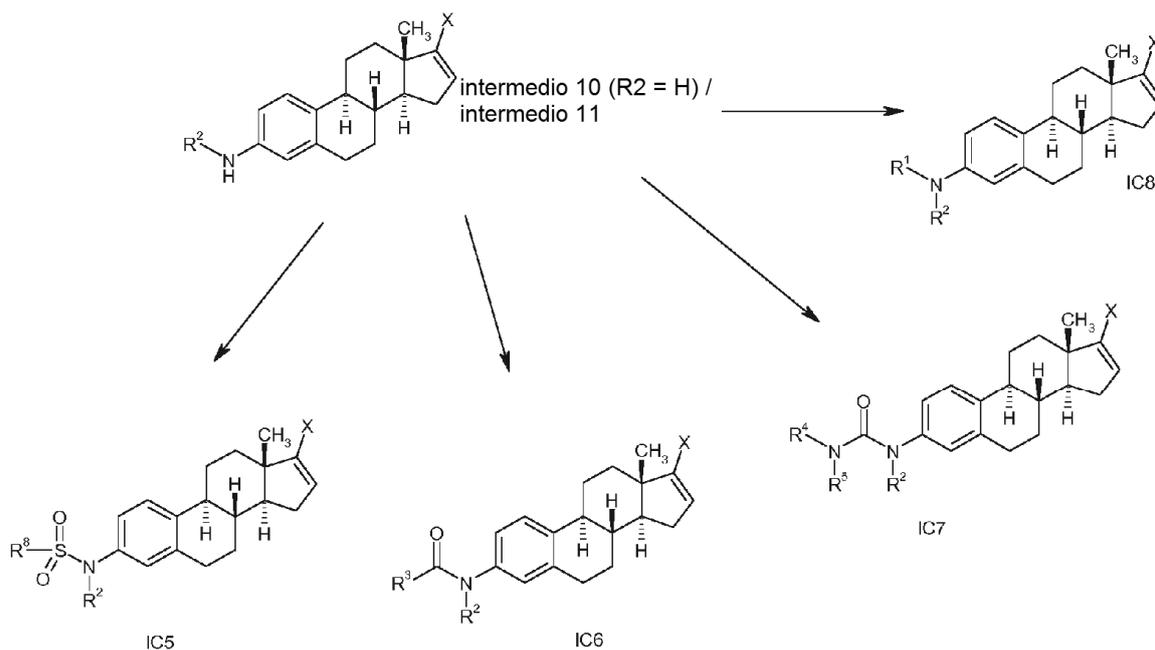
5 Para la preparación del subconjunto IC5, en el que A representa el grupo $-NR^2-SO_2R^8$, puede aplicarse una reacción de un intermedio 10 u 11 con un cloruro de sulfonilo en presencia de una amina terciaria tal como trietilamina, en un disolvente adecuado, tal como DMF.

10 Para la preparación del subconjunto IC6, en el que A representa el grupo $-NR^2-COR^3$, puede aplicarse una reacción de los intermedios 10 u 11 con ácidos carboxílicos. Se prefiere el uso de HATU en presencia de 4-metilmorfolina. Además, también pueden obtenerse compuestos del subconjunto IC6 a partir de los intermedios 10 u 11 usando cloruros de ácido carboxílico y una base tal como trietilamina. Por ejemplo pueden aplicarse cloruro de acetilo y trietilamina para la síntesis de un subconjunto de compuestos en el que R^3 representa metilo.

Para la preparación del subconjunto IC7, en el que A representa el grupo $-NR^2-CO-NR^4R^5$, puede usarse una reacción de los intermedios 10 u 11 con isocianatos.

15 Para la síntesis del subconjunto IC8, en el que A representa el grupo $-NR^1R^2$, los intermedios 10 u 11 pueden hacerse reaccionar con halogenuros de alquilo opcionalmente sustituidos en presencia de una base, tal como carbonato potásico en un disolvente adecuado o una mezcla de disolventes, tal como una mezcla de DMF y acetonitrilo.

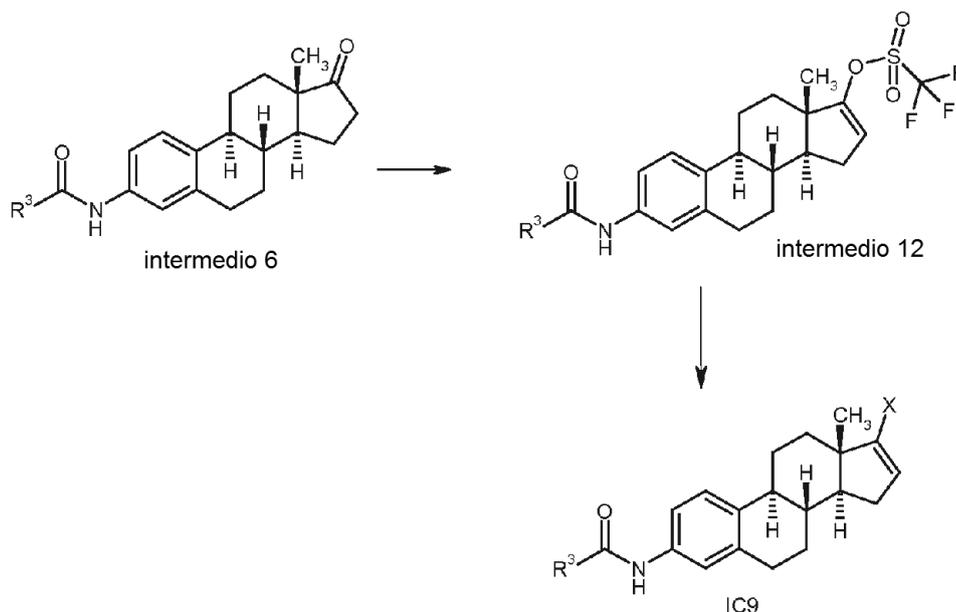
20 En el caso en que R^1 , R^3 , R^4 o R^8 en IC6, IC7 o IC8 representa un grupo funcional, este grupo puede transformarse en otro grupo funcional. Por ejemplo, si R^1 , R^3 , R^4 o R^8 en IC6, IC7 o IC8 representa un éster carboxílico, este puede transformarse en un ácido carboxílico mediante saponificación o en un alcohol por reducción. Por ejemplo, en el caso en que R^3 , R^4 o R^8 en IC5, IC6 o IC7 representa un grupo sulfamoilo ($-SO_2NH_2$), este grupo puede transformarse en un grupo de acetilsulfamoilo usando ácido acético, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDC) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en diclorometano.



Esquema de Síntesis 5: Preparación de subconjuntos IC5, IC6, IC7 e IC8

Otro subconjunto IC9 de compuestos de la presente invención, en el que A representa el grupo -NH-COR³, puede prepararse de acuerdo con el Esquema de Síntesis 6. Los intermedios 6 pueden tratarse con anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de trietilamina en diclorometano para proporcionar los intermedios 12. Para la transformación de los intermedios 12 en los compuestos del subconjunto IC9 pueden aplicarse reacciones de Suzuki usando condiciones descritas en los documentos WO 2014009274 y WO 2013045407.

5



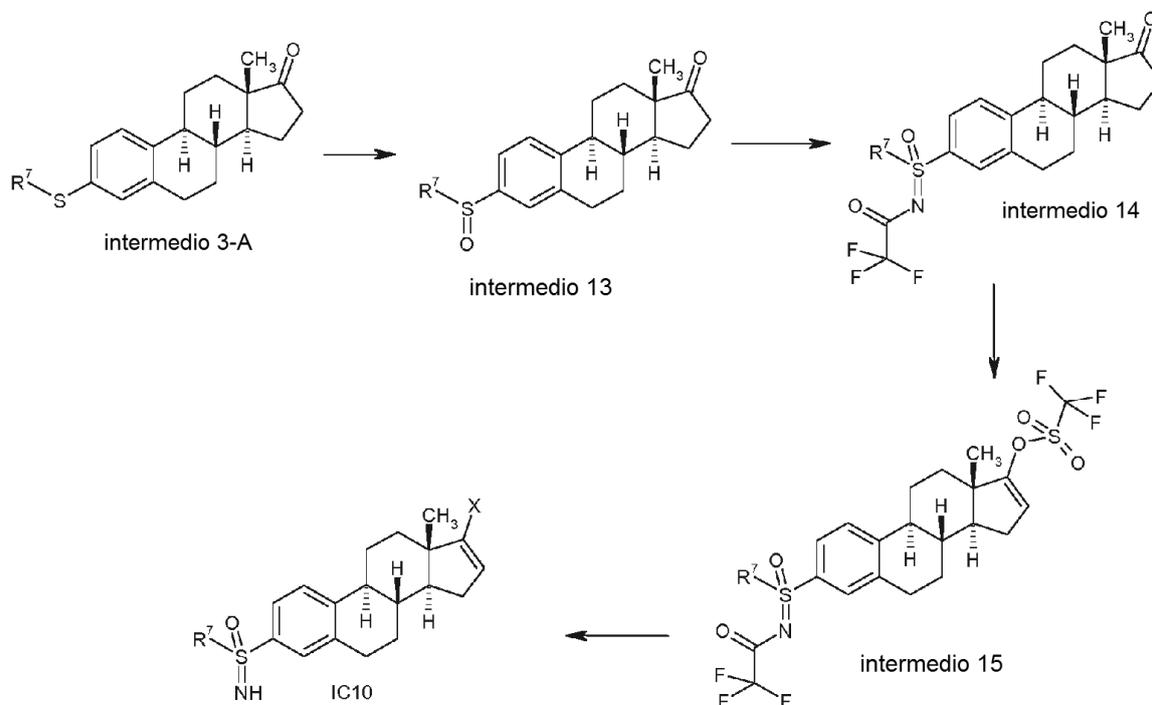
Esquema de Síntesis 6: Preparación de subconjunto IC9

Un subconjunto IC10 de compuestos de la presente invención, en el que A representa el grupo -SO(NH)-R⁷, puede obtenerse de acuerdo con el Esquema de Síntesis 7. La reacción de los intermedios 3-A con ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (mCPBA) en diclorometano conduce a la formación de los intermedios 13. Los intermedios 14 pueden obtenerse usando diacetato de yodoisobenceno, 2,2,2-trifluoroacetamida, dimero de acetato de rodio (II) y

10

óxido de magnesio en diclorometano. Los intermedios 15 pueden prepararse usando anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de una amina terciaria, tal como trietilamina. Los compuestos del subconjunto IC10 pueden prepararse a partir de los intermedios 15 mediante una reacción de Suzuki usando una base acuosa. Se prefiere el uso de una solución 2 M de bicarbonato sódico y dioxano. Se prefiere diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) como catalizador.

5



Esquema de Síntesis 7: Preparación de subconjunto IC10

Procedimientos de CL-EM:

Procedimiento A:

- 10 Tipo de instrumento de EM: Waters ZMD; tipo de instrumento de HPLC: Waters 1525; columna: Phenomenex Luna 3 μ C18(2) 30 mm x 4,6 mm; fase móvil A: agua + 0,1 % de ácido fórmico, fase móvil B: acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 95 % de A -> 0,5 min 95 % de A -> 4,5 min 5 % de A -> 5,5 min 5 % de A; caudal: 2 ml/min; detección de UV: DAD.

Procedimiento B:

- 15 Tipo de instrumento de EM: Waters Micromass ZQ2000; tipo de instrumento de HPLC: sistema UPLC Waters Acquity; columna: Acquity UPLC BEH C18, 1,7 micrómetros, 100 mm x 2,1 mm; fase móvil A: agua + 0,1 % de ácido fórmico, fase móvil B: acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 95 % de A -> 0,4 min 95 % de A -> 6,0 min 5 % de A -> 6,8 min 5 % de A; caudal: 0,4 ml/min; detección de UV: PDA.

Procedimiento C:

- 20 Tipo de instrumento de EM: Waters ZQ; tipo de instrumento de HPLC: serie HP1100; columna: Phenomenex Luna 3 μ , C18(2) 30 mm x 4,6 mm; fase móvil A: agua + 0,1 % de ácido fórmico, fase móvil B: acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 95 % de A -> 0,5 min 95 % de A -> 4,5 min 5 % de A -> 5,5 min 5 % de A; caudal: 2 ml/min; detección de UV: PDA.

Procedimiento D:

- 25 Tipo de instrumento de EM: Waters ACQUITY SQD; tipo de instrumento de HPLC: Waters Acquity UPLC HSS T3, 1,8 μ , 50 x 1 mm; fase móvil A: 1 l de agua + 0,25 ml de ácido fórmico a una concentración del 99 %, fase móvil B: acetonitrilo + 0,1 % de ácido fórmico; gradiente: 0,0 min 90 % de A -> 1,2 min 5 % de A -> 2,0 min 5 % de A; horno: 50 °C; caudal: 0,40 ml/min; detección de UV: PDA.

Procedimiento E:

Tipo de instrumento de EM: sistema de purificaciones Agilent 1260 Infinity. CL/EM de un solo cuadrupolo serie Agilent 6100; columna: XSELECT CSH Prep C18, 5 μ m, OBD, 30 x 150 mm; fase móvil A: 0,1 % de ácido fórmico acuoso, fase móvil B: 0,1 % de ácido fórmico en acetonitrilo; gradiente: 10 %-95 %, 22 min, centrado en torno a un gradiente orientado específico; caudal: 60 ml/min. Muestra: Inyección de una solución a 20-60 mg/ml en DMSO (+ ácido fórmico opcional y agua)

Procedimiento F:

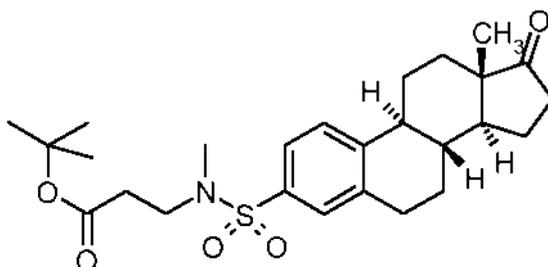
Instrumento: Waters Acquity UPCL-EM SQD; columna Acquity UPLC BEH C18, 1,7, 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1 % en vol. de ácido fórmico (99 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99 % de B, 1,6-2,0 min B de 99 %; flujo 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 μ l; exploración DAD: 210-400 nm

Procedimiento G:

Instrumento: Waters Autopurificationsystem SQD; columna: Waters XBrigde C18, 5 μ m, 100 x 30 mm; eluyente A: agua + 0,1 % en vol. de ácido fórmico (99 %), eluyente B: acetonitrilo; gradientes restringidos en: 0-8,0 min 1-100 % de B, después 8,0-10,0 min 100 % de B; flujo 50,0 ml/min; temperatura: Ta; inyección: 2500 μ l; exploración DAD: 210-400 nm

Intermedio 1-A

N-metil-N-[[17-oxoestra-1(10),2,4-trien-3-il]sulfonyl]-beta-alaninato de *tert*-butilo



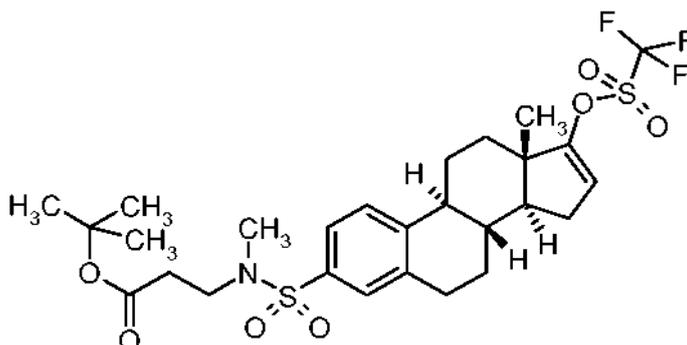
A una solución de 1,88 g (5,32 mmol) de cloruro de 17-oxoestra-1(10),2,4-trieno-3-sulfonyl (Steroids, 1993, 58, 3, 106-111) en 17 ml de N,N-dimetilformamida en una atmósfera de argón a 0 °C se añadieron 1,63 ml (11,7 mmol) de trietilamina y 0,933 g (5,86 mmol) de N-metil-beta-alaninato de *tert*-butilo (N.º CAS: 143707-72-6). Después, la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 45 minutos. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se repartió en acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempaquetado (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 40 %). El rendimiento fue 1,9 g (75 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento D): T_r = 4,28 min; m/z = 476,1 (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,93 (s, 3H), 1,42-1,47 (m, 9H), 1,53 (s, 6H), 2,02 - 2,57 (m, 9H), 2,77 (s, 3H), 2,94 - 3,02 (m, 2H), 3,29 (dd, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,50 - 7,57 (m, 2H).

30 Intermedio 2-A

N-metil-N-[[17-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi]estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonyl]-beta-alaninato de *tert*-butilo



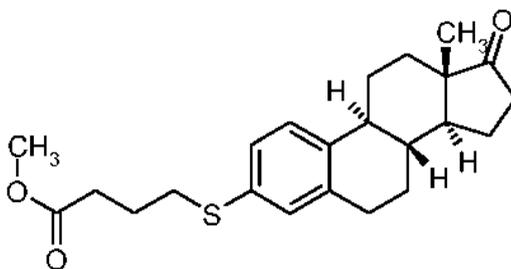
A una solución de 1,69 g (3,55 mmol) de N-metil-N-[[17-oxoestra-1(10),2,4-trien-3-il]sulfonyl]-beta-alaninato de *tert*-

5 butilo (Intermedio 1-A) en 10 ml de tetrahidrofurano en una atmósfera de argón a -78 °C se añadieron 4,26 ml (4,26 mmol) de bis(trimetilsilil)amida de litio 1 M en tolueno. La mezcla de reacción se dejó calentar a -30 °C y se mantuvo a -30 °C durante 25 minutos y después se enfrió a -78 °C, seguido de la adición de una solución de 1,46 g (4,08 mmol) de 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonyl]metanosulfonamida (N.º CAS: 37595-74-7) en 3 ml de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se dejó calentar a -10 °C durante 25 minutos y se mantuvo a -10 °C durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se inactivó mediante la adición de una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, se agitó durante 5 minutos. Las fases se separaron, después la fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempacado (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 15 %). El rendimiento fue 1,19 g (57 % del teórico) del compuesto del título. CL-EM (procedimiento A): $T_r = 5,01$ min; $m/z = 552,3$ (M-tBu +H)⁺

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,02 (s, 3H), 1,38 - 1,56 (m, 10H), 1,57 - 1,89 (m, 4H), 1,90 - 2,04 (m, 2H), 2,11 (ddd, 1H), 2,31 - 2,46 (m, 3H), 2,54 (dd, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,93 - 3,02 (m, 2H), 3,28 (dd, 2H), 5,63 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,49 - 7,57 (m, 2H).

15 Intermedio 3-A

4-[[17-oxoestra-1(10),2,4-trien-3-il]sulfanil]butanoato de metilo



20 A una solución de 1,6 g (5,58 mmol) de 3-sulfanilestra-1(10),2,4-trien-17-ona (N.º CAS: 13965-03-2; Steroids, 1993, 58, 3, 106-111) en 6,0 ml de dimetilsulfóxido en una atmósfera de argón se añadieron 810 mg (5,86 mmol) de carbonato potásico y 0,84 ml (6,70 mmol) de 4-bromobutanoato de metilo (N.º CAS: 4897-84-1). La mezcla se agitó a 65 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA, se añadió agua, seguido de la extracción en acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempacado (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 40 %). El rendimiento fue 1,67 g (77 % del teórico) del compuesto del título.

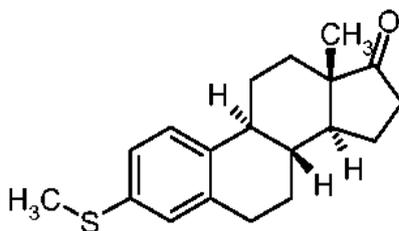
25

CL-EM (procedimiento D): $T_r = 4,32$ min; $m/z = 387,1$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,91 (s, 3H), 1,35 - 1,72 (m, 7H), 1,91 - 2,19 (m, 6H), 2,43 - 2,51 (m, 4H), 2,85 - 2,97 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 7,08 - 7,24 (m, 3H).

Intermedio 3-B

30 3-(metilsulfanil)estra-1(10),2,4-trien-17-ona

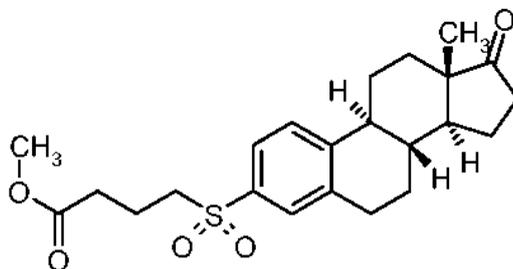


35 A una solución de 180 mg (0,62 mmol) de 3-sulfanilestra-1(10),2,4-trien-17-ona (N.º CAS: 13965-03-2; Steroids, 1993, 58, 3, 106-111) en 700 μ l de N,N-dimetilformamida en una atmósfera de argón se añadieron 87 mg (0,628 mmol) de carbonato potásico y 43 μ l (0,62 mmol) de yodometano (N.º CAS: 74-88-4). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a TA y después se repartió entre agua y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempacado (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 40 %). El rendimiento fue 161 mg (83 % del teórico) del compuesto del título.

40 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,91 (s, 3H), 1,34 - 1,74 (m, 5H), 1,92 - 2,33 (m, 6H), 2,35 - 2,44 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,89 (dd, 2H), 7,01 - 7,10 (m, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,26 (s, 1H).

Intermedio 4-A

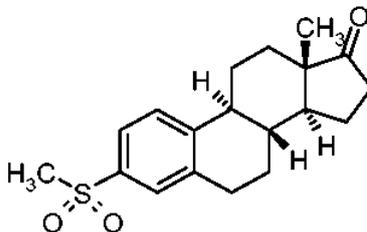
4-[[17-oxoestra-1(10),2,4-trien-3-il]sulfonil]butanoato de metilo



5 A una solución de 1,67 g (4,32 mmol) de 4-[[17-oxoestra-1(10),2,4-trien-3-il]sulfonil]butanoato de metilo (Intermedio 3-A) en 20 ml de diclorometano se añadieron 2,32 g (10,3 mmol) de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico, 77 % en cuatro porciones durante 15 minutos. La mezcla se agitó a TA durante 3 horas. Se diluyó con 100 ml de diclorometano, se añadió una solución acuosa al 10 % de sulfito sódico. La mezcla se agitó durante 10 minutos y se extrajo. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempaquetado (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 40 %). El rendimiento fue 1,64 g (90 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento A): $T_r = 3,05$ min; $m/z = 441,1$ (M+Na)⁺RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,93 (s, 3H), 1,42 - 1,76 (m, 6H), 1,98 - 2,21 (m, 6H), 2,30 - 2,41 (m, 1H), 2,44 - 2,53 (m, 4H), 2,94 - 3,03 (m, 2H), 3,12 - 3,19 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 7,47 (d, 1H), 7,61 - 7,68 (m, 2H).**15 Intermedio 4-B**

3-(metilsulfonil)estra-1(10),2,4-trien-17-ona



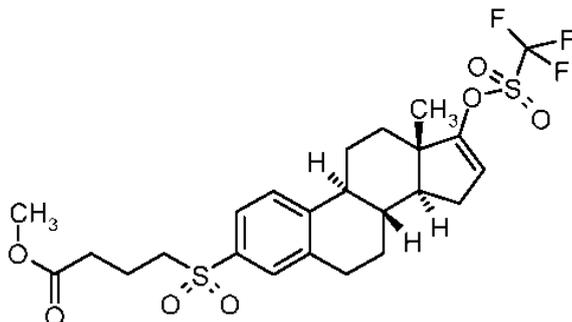
20 Análogamente a la preparación del Intermedio 4-A, se hicieron reaccionar 100 mg (0,33 mmol) de 3-(metilsulfonil)estra-1(10),2,4-trien-17-ona (Intermedio 3-B) con 171 mg (0,76 mmol) de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico, 77 %. El residuo en bruto se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempaquetado (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 40 %). El rendimiento fue 72 mg (64 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento C): $T_r = 3,11$ min; $m/z = 333,1$ (M+H)⁺

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,93 (s, 3H), 1,40 - 1,75 (m, 6H), 1,96 - 2,24 (m, 4H), 2,30 - 2,40 (m, 1H), 2,42 - 2,59 (m, 2H), 2,95 - 3,03 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 7,48 (d, 1H), 7,66 - 7,72 (m, 2H).

Intermedio 5-A

4-[[17-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoato de metilo



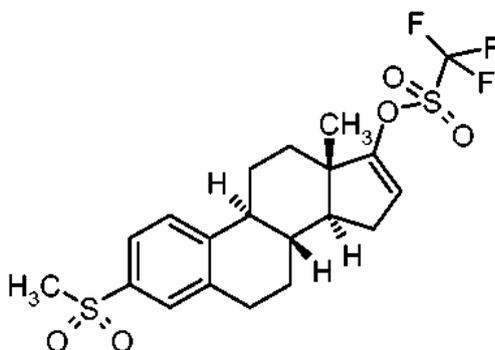
5 A una solución de 1,53 g (3,65 mmol) de 4-[[17-oxoestra-1(10),2,4-trien-3-il]sulfonyl]butanoato de metilo (Intermedio 4-A) en 30 ml de diclorometano se añadieron 990 μ l (5,84 mmol) de anhídrido triflico a 0 °C y después se añadieron gota a gota 764 μ l (5,483 mmol) de trietilamina en 5 ml diclorometano. La mezcla se agitó durante 16 horas a TA y se enfrió a 0 °C. Se añadieron 492 μ l (2,92 mmol) de anhídrido triflico y 381 μ l (2,74 mmol) de trietilamina y la mezcla se agitó durante 4 horas más a TA. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El rendimiento fue 2,27 g (99 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento D): T_r = 4,60 min; m/z = 551,1 (M+H)⁺

10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,02 (s, 3H), 1,33 - 1,42 (m, 2H), 1,43 - 2,23 (m, 9H), 2,41 - 2,51 (m, 1H), 2,94 - 3,03 (m, 2H), 3,12 - 3,20 (m, 3H), 3,29 - 3,52 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 5,62 - 5,65 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,60 - 7,68 (m, 2H).

Intermedio 5-B

trifluorometanosulfonato de 3-(metilsulfonyl)estra-1(10),2,4,16-tetraen-17-ilo

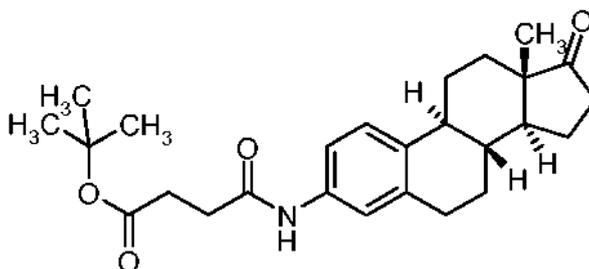


15 Análogamente a la preparación del Intermedio 5-A, se trataron 70 mg (0,21 mmol) de 3-(metilsulfonyl)estra-1(10),2,4-trien-17-ona (Intermedio 4-B) con 57 μ l (0,34 mmol) de anhídrido triflico y 26 μ l (0,31 mmol) de trietilamina. Después de 16 horas, se añadieron 28 μ l (0,16 mmol) y 13 μ l (0,09 mmol) de trietilamina, seguido de agitación continua durante 4 horas más a TA. El rendimiento fue 105 mg (95 % del teórico) del compuesto del título.

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,02 (s, 3H), 1,31 - 2,05 (m, 8H), 2,24 - 2,49 (m, 1H), 3,03 (s, 6H), 3,30 - 3,52 (m, 1H), 5,64 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,64 - 7,73 (m, 2H).

Intermedio 6-A

4-oxo-4-[[17-oxoestra-1(10),2,4-trien-3-il]amino]butanoato de *tert*-butilo



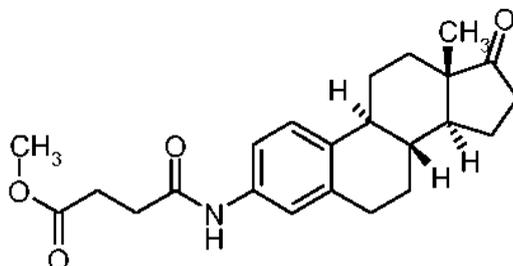
25 A una solución de 2,5 g (9,29 mmol) de 3-aminoestra-1(10),2,4-trien-17-ona (N.º CAS: 18119-98-7) en 30 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 1,63 g (9,38 mmol) de ácido 4-*tert*-butoxi-4-oxobutanoico (N.º CAS: 15026-17-2), 3,88 g (10,2 mmol) de hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis-(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y 1,12 ml (10,2 mmol) de 4-metilmorfolina. La mezcla se agitó a TA durante 2 horas. Después, se concentró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó adicionalmente con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempaquetado (diclorometano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 15 %). El rendimiento fue 3,58 g (90 % del teórico) del compuesto del título.

30 CL-EM (procedimiento A): T_r = 3,88 min; m/z = 426,3 (M+H)⁺

35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,91 (s, 3H), 1,38 - 1,52 (m, 15H), 1,52 - 1,68 (m, 3H), 1,91 - 2,30 (m, 2H), 2,36 - 2,70 (m, 6H), 2,86 - 2,94 (m, 2H), 7,17 - 7,25 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,55 (s, 1H).

Intermedio 6-B

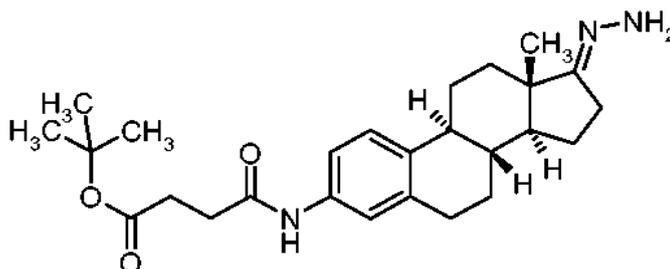
4-oxo-4-[[17-oxoestra-1(10),2,4-trien-3-il]amino]butanoato de metilo



- 5 Análogamente a la preparación del Intermedio 6-A, se hicieron reaccionar 200 mg (0,74 mmol) de 3-aminoestra-1(10),2,4-trien-17-ona con 99 mg (0,75 mmol) de ácido 4-metoxi-4-oxobutanoico (N.º CAS: 3878-55-5). El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempacado (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 50 %). El rendimiento fue 240 mg (83 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento D): $T_r = 3,39$ min; $m/z = 384,0$ (M+H)⁺

- 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,90 (s, 3H), 1,34 - 1,71 (m, 5H), 1,91 - 2,30 (m, 6H), 2,35 - 2,57 (m, 2H), 2,60 - 2,79 (m, 4H), 2,89 (dd, 2H), 3,71 (s, 3H), 7,20 (d, 2H), 7,37 (d, 2H).

Intermedio 7-A4-[[[17E)-17-hidrazinilidenoestra-1(10),2,4-trien-3-il]amino]-4-oxobutanoato de *tert*-butilo

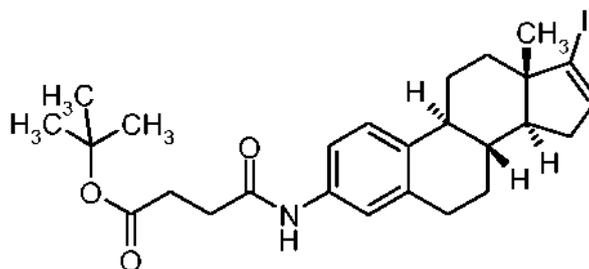
- 15 A una solución de 400 mg (0,94 mmol) de 4-oxo-4-[[17-oxoestra-1(10),2,4-trien-3-il]amino]butanoato de *tert*-butilo (Intermedio 6-A) en 3,4 ml de etanol se añadieron 0,65 ml (4,7 mmol) de trietilamina y 1,6 ml (32,9 mmol) de monohidrato de hidrazina. La mezcla se agitó a la temperatura de reflujo durante 3 horas. Después, se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. Después, la fase orgánica se lavó adicionalmente con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El rendimiento fue 404 mg (97 % del teórico) del compuesto del título.

- 20 CL-EM (procedimiento A): $T_r = 2,82$ min; $m/z = 440,5$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,88 (s, 3H), 1,22 - 1,68 (m, 14H), 1,91 - 2,08 (m, 3H), 2,18 - 2,42 (m, 4H), 2,53 - 2,70 (m, 4H), 2,83 - 2,91 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 5,30 (s, 1H), 7,13 - 7,25 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,56 - 7,63 (m, 1H)

Intermedio 8-A

- 25 4-[[17-yodoestra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]-4-oxobutanoato de *tert*-butilo



A una solución de 2,44 g (9,61 mmol) de yodo en 38 ml de tetrahidrofurano seco en una atmósfera de argón a 0 °C

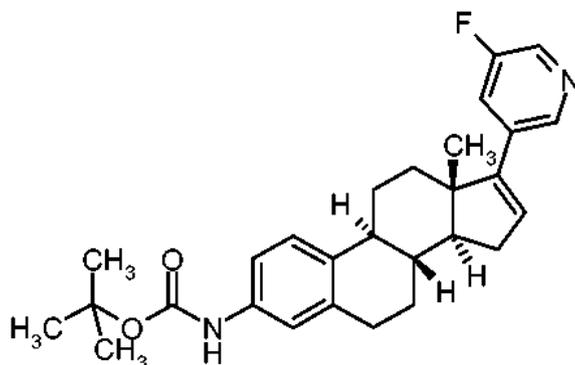
se añadieron 3,01 ml (24,0 mmol) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina. Después, se añadió gota a gota una solución de 2,11 g (4,80 mmol) de 4-[[[(17E)-17-hidrazinilidenoestra-1(10),2,4-trien-3-il]amino]-4-oxobutanoato de *tert*-butilo (Intermedio 7-A) en 56 ml de tetrahidrofurano y 38 ml de éter dietílico durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó sucesivamente con una solución al 10 % de metabisulfito sódico, agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempacutado (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 15 %). El rendimiento fue 1,96 g (70 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento D): $T_r = 5,09$ min; $m/z = 536,2$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,75 (s, 3H), 1,35 - 2,11 (m, 8H), 2,20 - 2,29 (m, 3H), 2,34 - 2,43 (m, 2H), 2,54 - 2,68 (m, 6H), 2,79 (s, 1H), 2,84 - 2,91 (m, 3H), 3,07 (s, 1H), 3,71 - 3,75 (m, 2H), 6,14 - 6,17 (m, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,50 - 7,55 (m, 2H)

Intermedio 9-A

[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]carbamato de *tert*-butilo



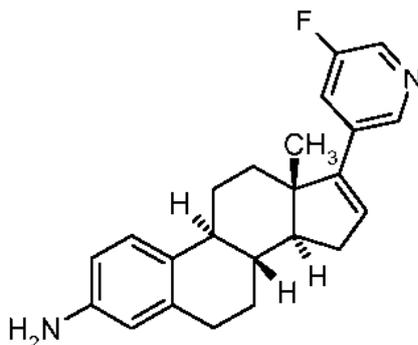
A una solución de 1 g (2,64 mmol) de ácido 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraeno-3-carboxílico (documento WO 201304540) en 3,0 ml de *tert*-butanol en una atmósfera de argón se añadieron 0,40 ml (2,91 mmol) de trietilamina y 802 mg (2,91 mmol) de fosforoazidato de difenilo (N.º CAS: 26386-88-9). La mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a 100 °C a reflujo. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se repartió entre agua y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempacutado (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 20 %). El rendimiento fue 1 g (80 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento A): $T_r = 4,94$ min, $m/z = 449,4$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,04 (s, 3H), 1,40 - 1,46 (m, 1H), 1,51 (s, 9H), 1,60 - 1,74 (m, 3H), 1,81 (dt, 1H), 1,91 - 2,02 (m, 1H), 2,10 - 2,22 (m, 2H), 2,28 - 2,43 (m, 3H), 2,88 - 2,96 (m, 2H), 6,09 (dd, 1H), 6,38 (s, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,37 - 7,43 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H).

Intermedio 10-A

17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-amina



A una solución de 897 mg (2,0 mmol) de [17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]carbamato de *tert*-butilo (Intermedio 9-A) en 32 ml de diclorometano se añadieron 7,7 ml (100 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó a TA durante 1 hora. Después, se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó con

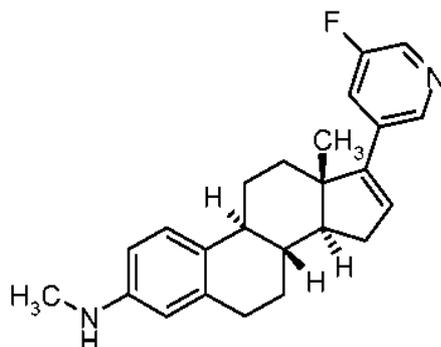
un cartucho Isolute® SCX-2 (Biotage, fase móvil: 9:1 de diclorometano/metanol, seguido de amoniaco 2 N en metanol). El rendimiento fue 644 mg (88 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento A): $T_r = 2,92$ min; $m/z = 349,3$ (M+H)⁺

5 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,02 (s, 3H), 1,32 - 1,59 (m, 4H), 1,60 - 1,91 (m, 2H), 2,06 - 2,22 (m, 3H), 2,31 (ddd, 2H), 2,64 - 2,78 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 6,27 - 6,38 (m, 3H), 6,91 (d, 1H), 7,67 - 7,73 (m, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,52 (t, 1H).

Intermedio 11-A

17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-metilestra-1(10),2,4,16-tetraen-3-amina



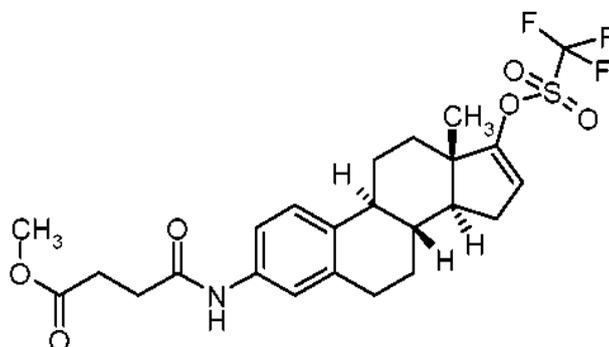
10 A una solución de 177 mg (0,48 mmol) de 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-amina (Intermedio 10-A) en 10,0 ml de metanol en una atmósfera de argón se añadieron 72,4 mg (2,41 mmol) de paraformaldehído, seguido de 130 mg (2,41 mmol) de metóxido sódico. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C a reflujo durante 1 hora y después se dejó enfriar a TA. Se añadieron 91,3 mg (2,41 mmol) de borohidruro sódico y la mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo durante 1,5 horas y se dejó enfriar a TA. Se añadió cuidadosamente agua y la
15 agitación se continuó durante 2 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempacutado (fase móvil: diclorometano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 15 %). El rendimiento fue 128 mg (70 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento A): $T_r = 3,02$ min, $m/z = 363,3$ (M+H)⁺

20 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,04 (s, 3H), 1,39 - 1,53 (m, 1H), 1,59 - 1,74 (m, 3H), 1,76 - 1,88 (m, 1H), 1,90 - 2,00 (m, 1H), 2,09 - 2,21 (m, 2H), 2,26 - 2,43 (m, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,84 - 2,94 (m, 2H), 3,55 (s, 1H), 6,07 - 6,10 (m, 1H), 6,37 - 6,50 (m, 2H), 7,12 (d, 1H), 7,37 - 7,43 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,46 - 8,49 (m, 1H).

Intermedio 12-A

4-oxo-4-[[17-[[[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]butanoato de metilo



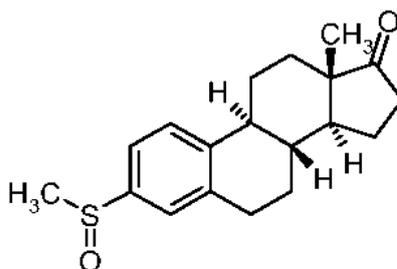
25 A una solución de 197 mg (0,51 mmol) de 4-oxo-4-[[17-oxoestra-1(10),2,4-trien-3-il]amino]butanoato de metilo (Intermedio 6-B) en 4,5 ml de diclorometano en una atmósfera de argón a 0 °C se añadieron 139 μ l (0,82 mmol) de anhídrido triflico y después gota a gota 107 μ l (0,77 mmol) de trietilamina en una solución en diclorometano (0,5 ml). La mezcla se dejó calentar a TA durante 5 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua, después se diluyó con diclorometano y se separó. La fase orgánica se lavó adicionalmente con una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La
30 trituración con ciclohexano dio 84 mg (27 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento C): $T_r = 4,12$ min, $m/z = 515,9$

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 1,00 (s, 3H), 1,33 - 1,99 (m, 7H), 2,02 - 2,17 (m, 1H), 2,26 - 2,44 (m, 3H), 2,60 - 2,80 (m, 4H), 2,80 - 2,94 (m, 2H), 3,62 - 3,70 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 5,59 - 5,64 (m, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,41 (s, 1H).

5 Intermedio 13-A

3-[(S)-metilsulfinil]estra-1(10),2,4-trien-17-ona



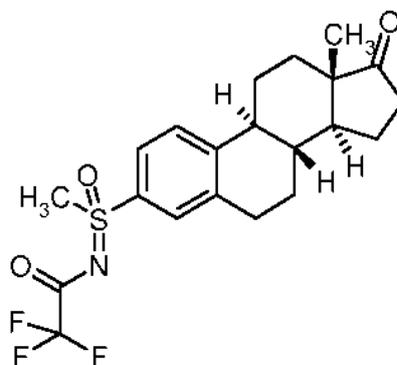
10 Análogamente a la preparación del Intermedio 4-A, se hicieron reaccionar 97,0 mg (0,32 mmol) de 3-(metilsulfinil)estra-1(10),2,4-trien-17-ona (Intermedio 3-B) con 72,3 mg (0,32 mmol) de ácido *meta*-cloroperoxibenzoico, 77 %. El residuo en bruto se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempaquetado (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 40 %). El rendimiento fue 85 mg (82 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento A): $T_r = 2,94$ min; $m/z = 317,2$ (M+H) $^+$

15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0,93 (s, 3H), 1,42 - 1,72 (m, 6H), 1,95 - 2,24 (m, 4H), 2,28 - 2,59 (m, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,94 - 3,04 (m, 2H), 7,34 - 7,47 (m, 3H).

Intermedio 14-A

2,2,2-trifluoro-N-[metil(oxido)[17-oxoestra-1(10),2,4-trien-3-il]- λ^6 -sulfanilideno]acetamida



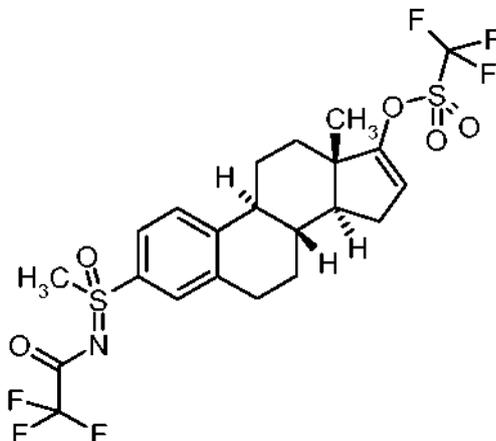
20 A una solución de 64 mg (0,20 mmol) de 3-(metilsulfinil)estra-1(10),2,4-trien-17-ona (Intermedio 13-A) en 3,5 ml de diclorometano en una atmósfera de argón a TA se añadieron 54 mg (0,47 mmol) de 2,2,2-trifluoroacetamida (N.º CAS: 354-38-1), 114 mg (0,35 mmol) de diacetato de yodoisobenceno (N.º CAS: 3240-34-4), 10,7 mg (0,02 mmol) de dímero de acetato de rodio (II) (N.º CAS: 15956-28-2) y 38,3 mg (0,95 mmol) de óxido de magnesio (N.º CAS: 1309-48-4). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas y después se filtró, se enjuagó con diclorometano y se concentró al vacío. El residuo se purificó usando un cartucho de gel de sílice preempaquetado (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 40 %). El rendimiento fue 81 mg (93 % del teórico) del compuesto del título.

25 CL-EM (procedimiento C): $T_r = 3,65$ min; $m/z = 428,0$ (M+H) $^+$

30 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 0,93 (s, 3H), 1,45 - 1,71 (m, 6H), 2,03 - 2,13 (m, 4H), 2,31 - 2,60 (m, 3H), 2,97 - 3,06 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 7,52 - 7,58 (m, 1H), 7,68 - 7,75 (m, 2H).

Intermedio 15-A

trifluorometanosulfonato de 3-[S-metil-N-(trifluoroacetil)sulfonimidoil]estra-1(10),2,4,16-tetraen-17-ilo



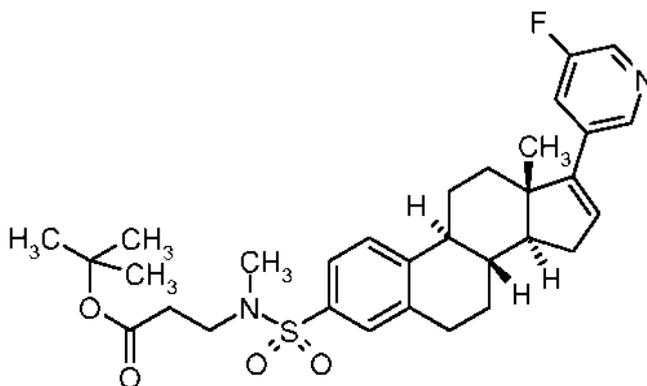
- 5 Análogamente a la preparación del Intermedio 5-A, se trataron 81 mg (0,19 mmol) de 2,2,2-trifluoro-N-{metil(oxido)[17-oxoestra-1(10),2,4-trien-3-il]-λ⁶-sulfanilideno}acetamida (Intermedio 14-A) con 51 μl (0,30 mmol) de anhídrido triflico y 40 μl (0,28 mmol) y 26 μl (0,31 mmol) de trietilamina. El rendimiento fue 106 mg (85 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento C): T_r = 4,48 min; m/z = 559,9 (M+H)⁺

- 10 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,02 (s, 3H), 1,33 - 1,89 (m, 6H), 1,90 - 2,22 (m, 3H), 2,31 - 2,49 (m, 2H), 2,97 - 3,07 (m, 2H), 3,35 - 3,51 (m, 4H), 5,62 - 5,66 (m, 1H), 7,49 - 7,58 (m, 1H), 7,67 - 7,75 (m, 2H).

Ejemplos tipo IC1**Ejemplo 1**

N-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]-N-metil-beta-alaninato de *terc*-butilo



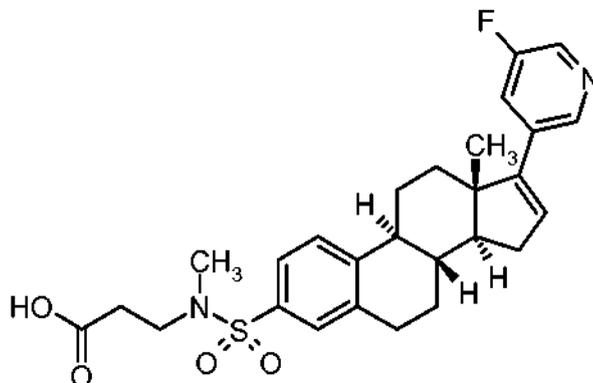
- 15 A una solución de 655 mg (1,07 mmol) de N-metil-N-[[17-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]-beta-alaninato de *terc*-butilo (Intermedio 2-A) en 6,5 ml de dioxano se añadieron 258 mg (1,83 mmol) de ácido 5-fluoropiridin-3-borónico, 60,5 mg (0,08 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) y 2,15 ml de solución 2 M de carbonato sódico. La mezcla de reacción se desgasificó y después se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 2 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempaquetado (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 35 %). El rendimiento fue 525 mg (83 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento A): T_r = 4,89 min; m/z = 555,4 (M+H)⁺

- 25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,07 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,48 - 1,61 (m, 1H), 1,67 - 1,86 (m, 4H), 1,96 - 2,10 (m, 1H), 2,04 - 2,05 (m, 2H), 2,41 (ddd, 3H), 2,54 (dd, 2H), 2,77 (s, 3H), 3,00 (dd, 2H), 3,29 (dd, 2H), 6,11 (dd, 1H), 7,37 - 7,45 (m, 2H), 7,50 - 7,57 (m, 2H), 8,36 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H)

Ejemplo 2

N-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonyl]-N-metil-beta-alanina



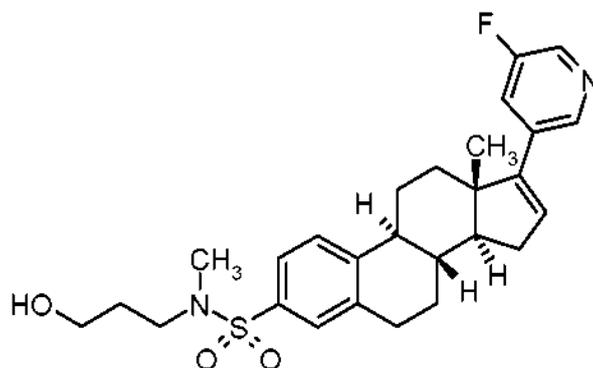
5 Se trataron 525 mg (0,94 mmol) de N-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonyl]-N-metil-beta-alaninato de *terc*-butilo (Ejemplo 1) en 15,7 ml de diclorometano con 3,64 ml (47,3 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó durante 1 h a TA y se concentró a presión reducida. El residuo en bruto se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempaquetado (fase móvil: diclorometano/acetato de etilo: metanol: 30 % de trietilamina en agua 7:3, gradiente del 0 % al 70 %). El rendimiento fue 326 mg (68 % del teórico) del compuesto del título.

10 CL-EM (procedimiento B): $T_r = 5,28$ min, $m/z = 499,2$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,01 (s, 3H), 1,40 - 1,43 (m, 1H), 1,55 - 1,79 (m, 4H), 1,88 - 1,95 (m, 1H), 2,10 - 2,20 (m, 2H), 2,26 - 2,45 (m, 5H), 2,64 (s, 3H), 2,91 - 2,99 (m, 2H), 3,14 (dd, 2H), 6,26 - 6,28 (m, 1H), 7,43 - 7,53 (m, 3H), 7,66 - 7,71 (m, 1H), 8,43 - 8,51 (m, 2H), 11,2 - 13,4 (s a, 1H)

Ejemplo 3

15 17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-(3-hidroxipropil)-N-metilestra-1(10),2,4,16-tetraeno-3-sulfonamida



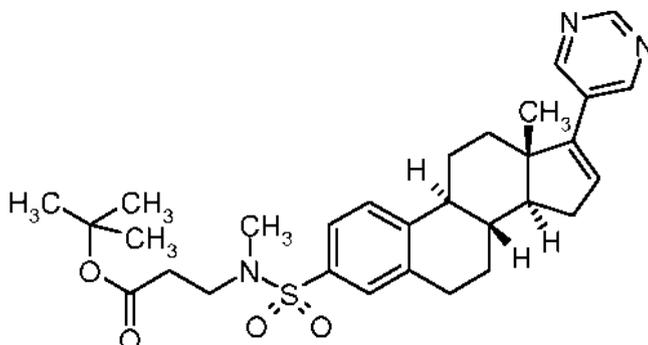
se trataron 150 mg (0,30 mmol) de N-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonyl]-N-metil-beta-alanina (Ejemplo 2) en 1,2 ml de tetrahidrofurano a 0 °C con 50 μ l (0,36 mmol) de trietilamina, seguido de la adición gota a gota de 47 μ l (0,36 mmol) de carbonocloridato de 2-metilpropilo (N.º CAS: 543-27-1). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 min y después se dejó calentar a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, se filtró, se enjuagó con tetrahidrofurano (200 μ l) y el filtrado se enfrió a 0 °C. Se añadieron 13,6 mg (0,36 mmol) de borohidruro sódico a la mezcla de reacción y después de 5 minutos 300 μ l de metanol. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 minutos y después se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió cuidadosamente agua y la agitación se continuó durante 2 minutos. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (fase móvil: diclorometano/metanol, gradiente del 0 % al 3 %). El rendimiento fue 63 mg (43 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento B): $T_r = 5,33$ min; $m/z = 485,1$ (M+H)⁺

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,01 (s, 3H), 1,56 - 1,77 (m, 6H), 1,88 - 1,97 (m, 1H), 2,09 - 2,20 (m, 2H), 2,26 - 2,45 (m, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,95 (dd, 4H), 3,39 (dd, 2H), 4,43 (dd, 1H), 6,26 - 6,28 (m, 1H), 7,42 - 7,52 (m, 3H), 7,66 - 7,71 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,51 (t, 1H).

Ejemplo 4

N-metil-N-[[17-(pirimidin-5-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]-beta-alaninato de *tert*-butilo



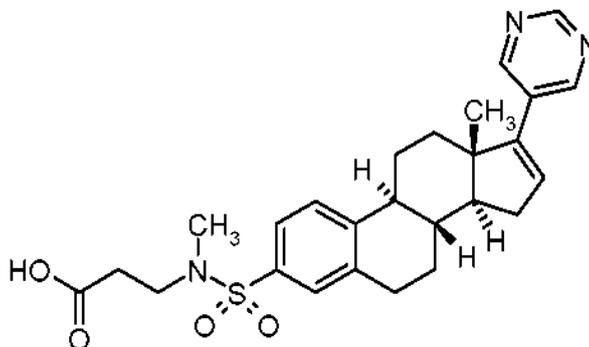
5 Análogamente a la preparación del Ejemplo 1, se hicieron reaccionar 268 mg (0,44 mmol) de N-metil-N-[[17-
 {{{trifluorometil}sulfonil]oxi}estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il] sulfonil]-beta-alaninato de *tert*-butilo (Intermedio 2-A) con
 93 mg (1,83 mmol) de ácido pirimidin-5-ilborónico y 24,7 mg (0,03 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II). El
 residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempaquetado (fase móvil:
 ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 50 %). El rendimiento fue 214 mg (86 % del teórico) del compuesto
 del título.

10 CL-EM (procedimiento A): $T_r = 4,50$ min; $m/z = 538,4$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,07 (s, 3H), 1,26 (dd, 2H), 1,45 (s, 1H), 1,5 - 1,9 (m, 7H), 2,05 (s, 3H), 2,15 -
 2,27 (m, 2H), 2,38 - 2,58 (m, 6H), 2,77 (s, 3H), 3,00 (dd, 2H), 3,29 (dd, 2H), 4,12 (c, 1H), 6,15 (dd, 1H), 7,42 (d, 1H),
 7,51 - 7,57 (m, 2H), 8,76 (s, 2H), 9,10 (s, 1H).

Ejemplo 5

15 N-metil-N-[[17-(pirimidin-5-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]-beta-alanina



20 Análogamente a la preparación del Ejemplo 2, se trataron 213 mg (0,39 mmol) de N-metil-N-[[17-(pirimidin-5-il)estra-
 1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]-beta-alaninato de *tert*-butilo con 1,52 ml (19,8 mmol) de ácido trifluoroacético. El
 residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento E). El rendimiento fue 142 mg (74 % del teórico)
 del compuesto del título.

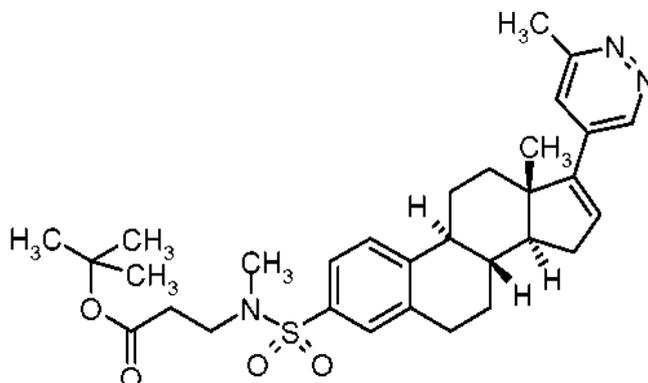
CL-EM (procedimiento B): $T_r = 4,57$ min; $m/z = 482,1$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,01 (s, 3H), 1,46 - 1,77 (m, 6H), 1,87 - 1,96 (m, 1H), 2,10 - 2,20 (m, 2H),
 2,28 - 2,45 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,91 - 2,98 (m, 2H), 3,13 (dd, 2H), 6,31 (dd, 1H), 7,43 - 7,53 (m, 3H), 8,83 (s, 2H),
 9,05 (s, 1H), 12,3 (s a, 1H).

25

Ejemplo 6

N-metil-N-[[17-(6-metilpiridazin-4-il)estra- 1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]-beta-alaninato de *terc*-butilo



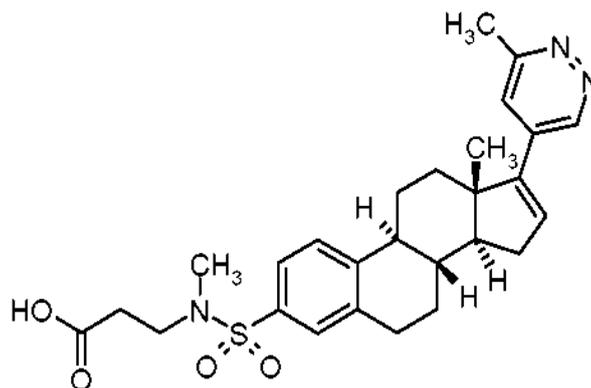
5 A una solución de 267 mg (0,44 mmol) de N-metil-N-[[17-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]-beta-alaninato de *terc*-butilo (Intermedio 2-A) en 2,2 ml de tolueno y 1,4 ml de etanol se añadieron 135 mg (0,61 mmol) de 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridazina, 37,2 mg (0,88 mmol) de cloruro de litio, 24,7 mg (0,03 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) y 549 μ l de solución 2 M de carbonato sódico. La mezcla de reacción se desgasificó y después se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 8 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempacutado (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 70 %). El rendimiento fue 130 mg (51 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento A): T_r = 4,03 min; m/z = 552,3 (M+H)⁺

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,10 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,47 - 1,90 (m, 5H), 1,97 - 2,09 (m, 1H), 2,15 - 2,31 (m, 2H), 2,39 - 2,58 (m, 5H), 2,71 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 3,00 (dd, 2H), 3,29 (dd, 2H), 6,36 (dd, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,51 - 7,58 (m, 2H), 9,08 (d, 1H).

Ejemplo 7

N-metil-N- [[17-(6-metilpiridazin-4-il)estra-1 (10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]-beta-alanina



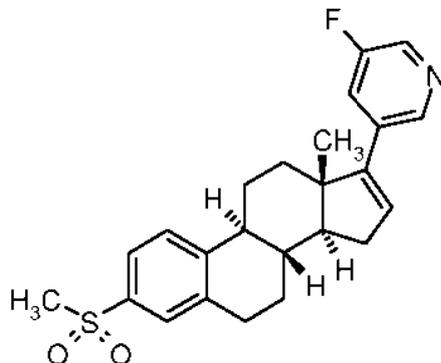
20 Análogamente a la preparación del Ejemplo 2, se trataron 130 mg (0,23 mmol) de N-metil-N-[[17-(6-metilpiridazin-4-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]-beta-alaninato de *terc*-butilo con 908 μ l (11,7 mmol) de ácido trifluoroacético. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento E). El rendimiento fue 78 mg (66 % del teórico) del compuesto del título.

25 CL-EM (procedimiento B): T_r = 3,95 min; m/z = 496,1 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,03 (s, 3H), 1,44 - 1,78 (m, 6H), 1,87 - 1,96 (m, 1H), 2,16 (dd, 1H), 2,26 - 2,46 (m, 5H), 2,59 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,91 - 2,98 (m, 2H), 3,13 (dd, 2H), 6,56 - 6,57 (m, 1H), 7,43 - 7,51 (m, 4H), 9,11 (d, 1H), 12,5 (s a, 1H).

Ejemplos tipo IC2**Ejemplo 8**

17-(5-fluoropiridin-3-il)-3-(metilsulfonyl)estra-1(10),2,4,16-tetraeno



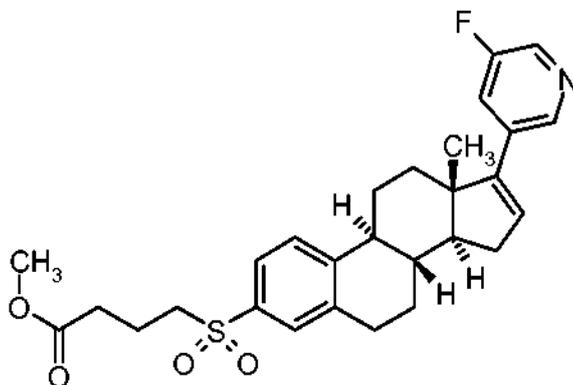
- 5 Análogamente a la preparación del Ejemplo 1, se trataron 65 mg (0,14 mmol) de trifluorometanosulfonato de 3-(metilsulfonyl)estra-1(10),2,4,16-tetraen-17-ilo (Intermedio 5-B) con 21,7 mg (0,15 mmol) de ácido 5-fluoropiridin-3-borónico (N.º CAS: 872041-86-6) y 7,85 mg (0,01 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (N.º CAS: 13965-03-2). El residuo se purificó usando un cartucho de gel de sílice preempacotado (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 35 %). El rendimiento fue 53,4 mg (91 % del teórico) del compuesto del título.

10 CL-EM (procedimiento B): $T_r = 5,43$ min; $m/z = 412,1$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,01 (s, 3H), 1,45 - 1,77 (m, 6H), 1,89 - 1,97 (m, 1H), 2,09 - 2,21 (m, 2H), 2,26 - 2,45 (m, 2H), 2,92 - 2,98 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 6,28 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,60 - 7,65 (m, 2H), 7,67 - 7,71 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,50 (t, 1H).

Ejemplo 9

15 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonyl]butanoato de metilo



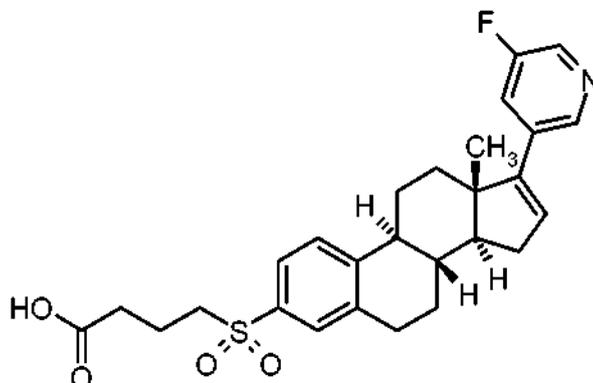
- 20 Análogamente a la preparación del Ejemplo 1, se trataron 2,1 g (3,35 mmol) de 4-[[17-{{(trifluorometil)sulfonyl}oxi}estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonyl]butanoato de metilo (Intermedio 5-A) con 804 mg (5,70 mmol) de ácido 5-fluoropiridin-3-borónico (N.º CAS: 872041-86-6) y 188 mg (0,26 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (N.º CAS: 13965-03-2). El residuo se purificó usando un cartucho de gel de sílice preempacotado (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 45 %). El rendimiento fue 1,23 g (73 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento B): $T_r = 5,61$ min; $m/z = 498,2$ (M+H)⁺

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,01 (s, 3H), 1,37 - 1,54 (m, 1H), 1,58 - 1,81 (m, 6H), 1,89 - 1,96 (m, 1H), 2,09 - 2,21 (m, 2H), 2,28 - 2,36 (m, 1H), 2,37 - 2,46 (m, 4H), 2,94 - 2,99 (m, 2H), 3,22 - 3,31 (m, 2H), 3,54 (s, 3H), 6,28 (dd, 1H), 7,53 - 7,61 (m, 3H), 7,67 - 7,72 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,50 (t, 1H).

Ejemplo 10

ácido 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoico



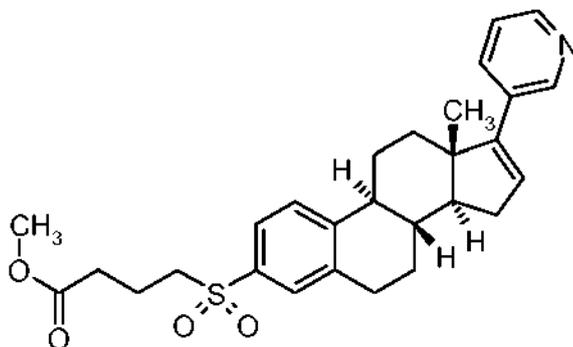
5 Se trataron 300 mg (0,60 mmol) de 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoato de metilo (Ejemplo 9) en 4,2 ml de tetrahidrofurano con 603 μ l (1,20 mmol) de solución 2 N de hidróxido de litio. La mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH 4 mediante la adición de una solución 1 N de ácido clorhídrico y la mezcla de reacción se concentró al vacío. Una parte del residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento E). El rendimiento fue 66,3 mg del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento B): T_r = 5,03 min; m/z = 484,1 (M+H)⁺

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,01 (s, 3H), 1,41 - 1,43 (m, 1H), 1,57 - 1,78 (m, 5H), 1,87 - 1,97 (m, 1H), 2,08 - 2,20 (m, 2H), 2,27 - 2,45 (m, 6H), 2,94 - 2,99 (m, 2H), 3,18 - 3,28 (m, 2H), 6,28 (dd, 1H), 7,52 - 7,60 (m, 3H), 7,66 - 7,71 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,50 (t, 1H, J = 1,7 Hz), 12,2 (s a, 1H).

Ejemplo 11

4-[[17-(piridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoato de metilo



15 Análogamente a la preparación del Ejemplo 9, se trataron 90 mg (0,16 mmol) de 4-[[17-[[trifluorometil]sulfonil]oxi]estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoato de metilo (Intermedio 5-A) con 34,1 mg (0,27 mmol) de ácido piridin-3-ilborónico (N.º CAS: 1692-25-7) y 9,2 mg (0,013 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (N.º CAS: 13965-03-2). El residuo se purificó usando un cartucho de gel de sílice preempaquetado (fase móvil: diclorometano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 40 %). El rendimiento fue 41 mg (52 % del teórico) del compuesto del título.

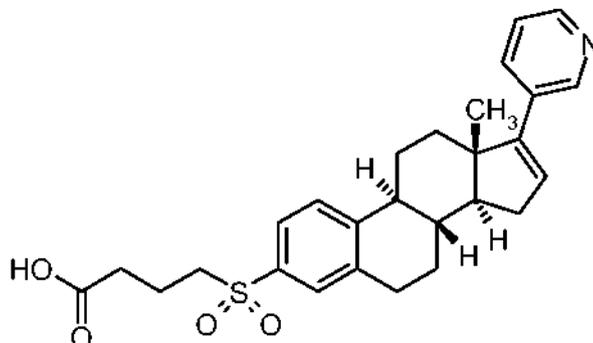
20

CL-EM (procedimiento C): T_r = 3,48 min; m/z = 498,1 (M+H)⁺

25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,07 (s, 3H), 1,46 - 1,63 (m, 1H), 1,64 - 1,91 (m, 5H), 2,00 - 2,24 (m, 3H), 2,38 - 2,51 (m, 6H), 3,01 (dd, 2H), 3,13 - 3,20 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 6,04 (dd, 1H), 7,22 - 7,26 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,61 - 7,71 (m, 3H), 8,49 (d, 1H), 8,64 - 8,67 (m, 1H).

Ejemplo 12

ácido 4-[[17-(piridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoico



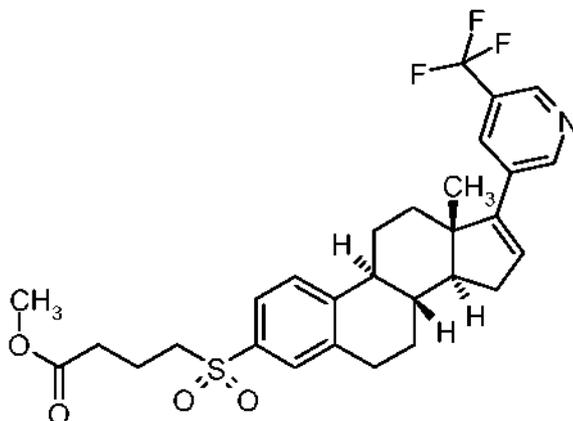
- 5 Análogamente a la preparación del Ejemplo 10, se trataron 41 mg (0,085 mmol) de 4-[[17-(piridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoato de metilo con 85 μ l (0,17 mmol) de una solución 2 N de hidróxido de litio. El residuo en bruto se purificó por cromatografía usando un cartucho C18 preempacado (fase móvil: acetonitrilo/agua + 0,1 % de tampón de ácido fórmico, gradiente del 10 % al 60 %). El rendimiento fue 34,0 mg (84 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento B): T_r = 3,55 min; m/z = 466,1 (M+H)⁺

- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,00 (s, 3H), 1,41 - 1,53 (m, 1H), 1,57 - 1,80 (m, 6H), 1,89 - 1,96 (m, 1H), 2,07 - 2,17 (m, 2H), 2,27 - 2,33 (m, 3H), 2,33 - 2,45 (m, 2H), 2,92 - 2,99 (m, 2H), 3,10 - 3,19 (m, 2H), 6,12 - 6,14 (m, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,52 - 7,60 (m, 3H), 7,76 - 7,80 (m, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,60 (d, 1H).

Ejemplo 13

4-([5-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoato de metilo



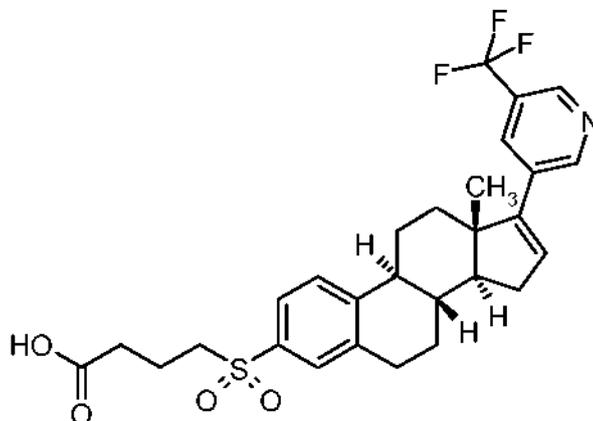
- 15 Análogamente a la preparación del Ejemplo 9, se trataron 90 mg (0,16 mmol) de 4-[[17-[[5-(trifluorometil)sulfonil]oxi]estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoato de metilo (Intermedio 5-A) con 53,0 mg (0,27 mmol) de ácido [5-(trifluorometil)piridin-3-il]borónico (N.º CAS: 947533-51-9) y 9,2 mg (0,013 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (N.º CAS: 13965-03-2). El residuo se purificó usando un cartucho de gel de sílice preempacado (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 40 %). El rendimiento fue 66 mg (73 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento C): T_r = 4,35 min; m/z = 548,1 (M+H)⁺

- 25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,09 (s, 3H), 1,53 - 1,59 (m, 2H), 1,69 - 1,78 (m, 2H), 1,79 - 1,93 (m, 1H), 1,98 - 2,11 (m, 3H), 2,15 - 2,28 (m, 2H), 2,40 - 2,52 (m, 5H), 3,02 (dd, 2H), 3,13 - 3,20 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 6,14 - 6,18 (m, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,62 - 7,69 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,82 - 8,83 (m, 1H).

Ejemplo 14

ácido 4-({17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il} sulfonil)butanoico



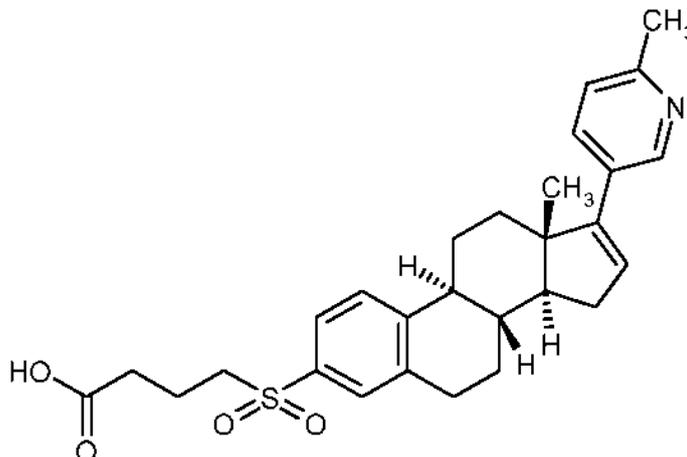
- 5 Análogamente a la preparación del Ejemplo 10, se trataron 66 mg (0,12 mmol) de 4-({17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il} sulfonil)butanoato de metilo (Ejemplo 10) con 121 μ l (0,24 mmol) de solución 2 N de hidróxido de litio. El residuo en bruto se purificó por cromatografía usando un cartucho C18 preempaquetado (fase móvil: acetonitrilo/agua + 0,1 % de tampón de ácido fórmico, gradiente del 20 % al 80 %). El rendimiento fue 55 mg del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento B): $T_r = 5,47$ min, $m/z = 534,1$ (M+H)⁺

- 10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,02 (s, 3H), 1,46 - 1,79 (m, 6H), 1,91 - 1,98 (m, 1H), 2,11 - 2,19 (m, 2H), 2,27 - 2,44 (m, 6H), 2,93 - 3,00 (m, 2H), 3,17 - 3,24 (m, 2H), 6,35 - 6,38 (m, 1H), 7,52 - 7,61 (m, 3H), 8,05 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,91 (d, 1H), 12,12 (s a, 1H).

Ejemplo 15

ácido 4-[[17-(6-metilpiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoico



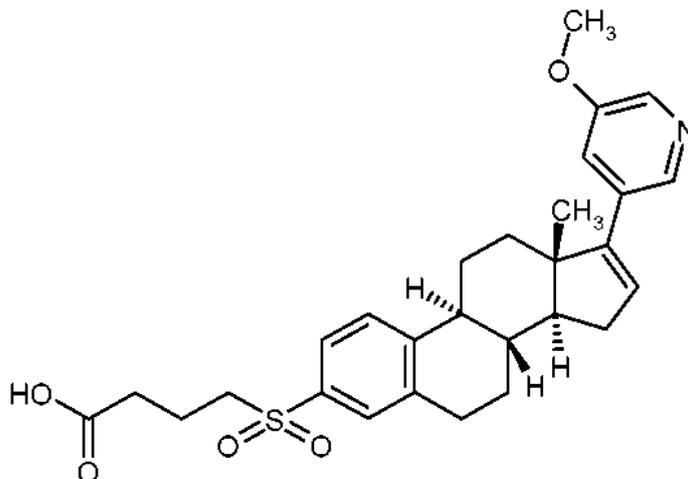
- 15 A 95 mg (0,17 mmol) de 4-[[17-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoato de metilo (Intermedio 5-A) en 2 ml de dioxano se añadieron 0,26 ml de una solución acuosa 2 M de carbonato sódico, 35 mg (0,26 mmol, 1,5 equiv.) de ácido (6-metilpiridin-3-il)borónico y 12 mg de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (N.º CAS: 13965-03-2) y la mezcla se calentó en un recipiente cerrado a 90 °C. Después, se añadieron 0,4 ml de solución acuosa 2 M de hidróxido sódico y la mezcla se agitó durante 17,5 h a 50 °C. La mezcla se diluyó con agua, se acidificó con ácido cítrico acuoso a pH 4, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se evaporó y se purificó por HPLC (procedimiento G) dando como resultado en 36 mg (rendimiento del 43 %) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento F): $T_r = 0,93$ min, $m/z = 479,21$.

- 25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,02 (s, 3H), 1,43 - 1,83 (m), 1,91 - 2,00 (m, 1H), 2,09 - 2,21 (m, 2H), 2,26 - 2,49 (m), 2,94 - 3,04 (m, 2H), 3,24 - 3,32 (m), 6,06 - 6,11 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,55 - 7,65 (m, 3H), 7,70 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 12,20 (s a, 1H).

Ejemplo 16

ácido 4-[[17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]sulfonyl]butanoico



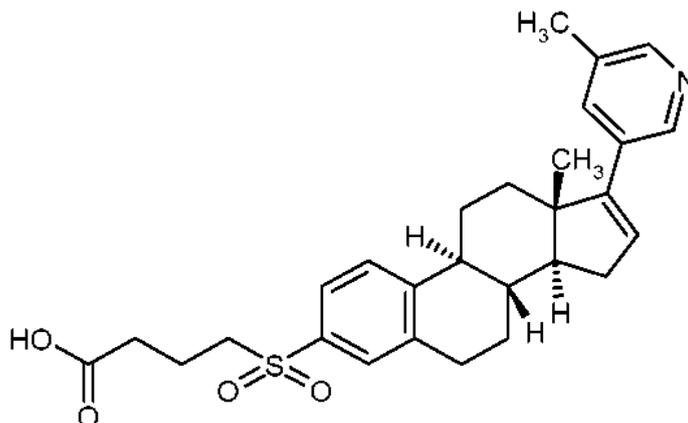
5 Análogamente al Ejemplo 15, la reacción de 95 mg (0,17 mmol) de 4-[[17-[[[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonyl]butanoato de metilo (Intermedio 5-A) con 40 mg de ácido (5-metoxipiridin-3-il)borónico proporcionó 33 mg del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento F): $T_r = 1,12$ min, $m/z = 495,21$.

10 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1,04 (s, 3H), 1,44 - 1,84 (m), 1,91 - 2,01 (m, 1H), 2,10 - 2,23 (m, 2H), 2,28 - 2,49 (m), 2,93 - 3,04 (m, 2H), 3,25 - 3,31 (m), 3,86 (s, 3H), 6,18 - 6,23 (m, 1H), 7,28 - 7,31 (m, 1H), 7,54 - 7,65 (m, 3H), 8,20 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 12,21 (s a, 1H).

Ejemplo 17

ácido 4-[[17-(5-metilpiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]sulfonyl]butanoico



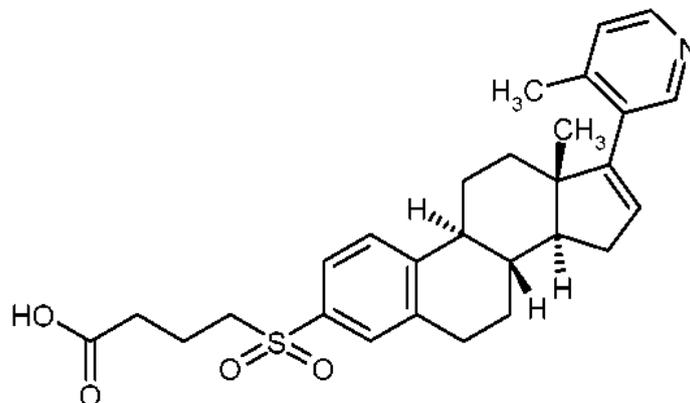
15 Análogamente al Ejemplo 15, reacción de 95 mg (0,17 mmol) de 4-[[17-[[[(trifluorometil)sulfonyl]oxi]estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonyl]butanoato de metilo (Intermedio 5-A) con 35 mg de ácido (5-metilpiridin-3-il)borónico proporcionó 18 mg del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento F): $T_r = 0,99$ min, $m/z = 479,21$.

20 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1,04 (s, 3H), 1,44 - 1,84 (m), 1,90 - 2,00 (m, 1H), 2,10 - 2,23 (m, 2H), 2,25 - 2,49 (m), 2,92 - 3,04 (m, 2H), 3,22 - 3,32 (m), 6,14 (s a, 1H), 7,53 - 7,67 (m, 4H), 8,29 - 8,33 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 12,21 (s a, 1H).

Ejemplo 18

ácido 4-[[17-(4-metilpiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]sulfonyl]butanoico



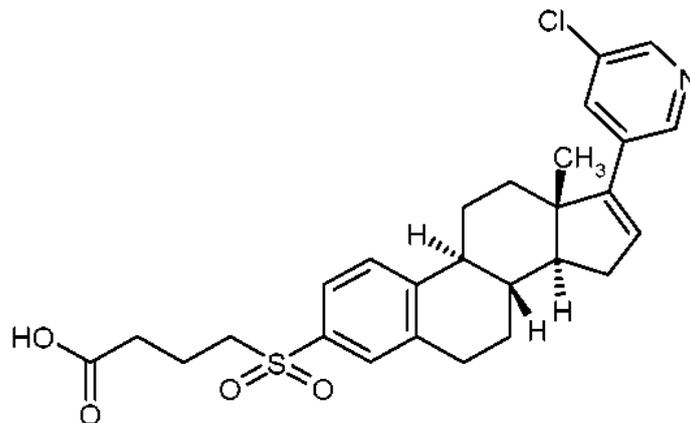
5 Análogamente al Ejemplo 15, reacción de 95 mg (0,17 mmol) de 4-[[17-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi]estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonyl]butanoato de metilo (Intermedio 5-A) con 35 mg de ácido (4-metilpiridin-3-il)borónico proporcionó 22 mg del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento F): $T_r = 0,93$ min, $m/z = 479,21$.

10 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 0,91 (s, 3H), 1,45 - 1,80 (m), 1,80 - 1,90 (m, 1H), 1,93 - 2,04 (m, 1H), 2,20 (dd, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,31 - 2,47 (m), 2,53 - 2,58 (m, 1H), 2,95 - 3,05 (m, 2H), 3,24 - 3,31 (m), 5,77 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,52 - 7,65 (m, 3H), 8,26 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 12,21 (s a, 1H).

Ejemplo 19

ácido 4-[[17-(5-cloropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]sulfonyl]butanoico



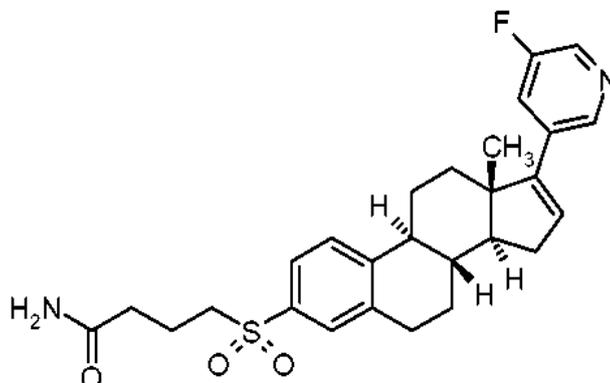
15 Análogamente al Ejemplo 15, la reacción de 95 mg (0,17 mmol) de 4-[[17-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi]estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonyl]butanoato de metilo (Intermedio 5-A) con 41 mg de ácido (5-cloropiridin-3-il)borónico proporcionó 39 mg del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento F): $T_r = 1,41$ min, $m/z = 499,16$.

20 RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 1,04 (s, 3H), 1,47 - 1,84 (m), 1,91 - 2,01 (m, 1H), 2,10 - 2,25 (m, 2H), 2,27 - 2,49 (m), 2,92 - 3,04 (m, 2H), 3,21 - 3,32 (m), 6,29 - 6,34 (m, 1H), 7,54 - 7,65 (m, 3H), 7,90 (t, 1H), 8,53 (d, 1H), 8,61 (d, 1H), 12,22 (s a, 1H).

Ejemplo 20

4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanamida



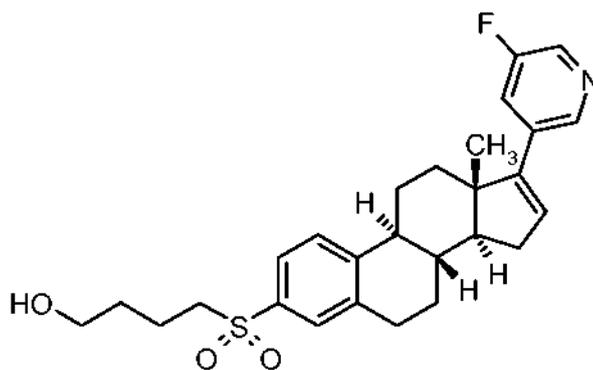
5 A una solución de 248 mg (0,51 mmol) de ácido 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoico (Ejemplo 10) en N,N-dimetilformamida (5,2 ml) se añadieron 124 μ l (1,12 mmol) de 4-metilmorfolina, 214 mg (0,56 mmol) de HATU y después de 10 min, 366 μ l (2,564 mmol) de amoniaco 7 N en metanol. La mezcla se agitó durante 2 horas. Después, se concentró parcialmente a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC (fase móvil: acetonitrilo/agua + 0,1 % de tampón de ácido fórmico, gradiente del 10 % al 95 %). El rendimiento fue 137 mg (55 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento B): T_r = 4,71 min; m/z = 483,2 (M+H)⁺

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,01 (s, 3H), 1,41 - 1,53 (m, 1H), 1,56 - 1,78 (m, 6H), 1,89 - 1,96 (m, 1H), 2,09 - 2,18 (m, 4H), 2,27 - 2,45 (m, 3H), 2,93 - 2,99 (m, 2H), 3,19 - 3,25 (m, 2H), 6,26 - 6,28 (m, 1H), 6,70 - 6,76 (m, 1H), 7,25 - 7,28 (m, 1H), 7,52 - 7,61 (m, 3H), 7,67 - 7,71 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,50 (t, 1H).

Ejemplo 21

4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butan-1-ol



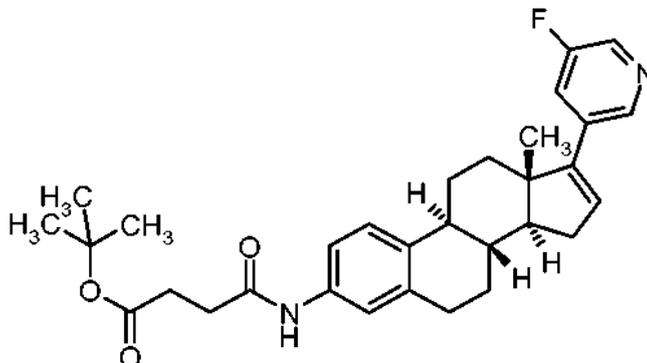
20 A una solución de 200 mg (0,40 mmol) de 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoato de metilo (Ejemplo 9) en 6,7 ml de diclorometano en una atmósfera de argón a -78 °C se añadieron gota a gota 1,2 ml (1,20 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio (1 M en diclorometano) durante 5 minutos. Después de 10 minutos a -78 °C, la mezcla de reacción se dejó calentar a -20 °C y se agitó durante 20 minutos y después se dejó calentar a TA y se agitó durante 10 minutos. La adición gota a gota de 500 μ l de agua y la agitación durante 10 minutos, después la adición de 520 mg de hidrogenocarbonato sódico y la agitación durante 30 minutos, seguido de sulfato sódico y agitación durante 10 minutos, filtración y concentración al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempacado (fase móvil: acetonitrilo/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 30 %). El rendimiento fue 134 mg (69 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento B): T_r = 5,06 min; m/z = 470,2 (M+H)⁺

30 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,01 (s, 3H), 1,40 - 1,77 (m, 9H), 1,87 - 1,97 (m, 1H), 2,09 - 2,20 (m, 2H), 2,27 - 2,45 (m, 3H), 2,92 - 2,99 (m, 2H), 3,18 - 3,25 (m, 4H), 4,40 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 7,51 - 7,61 (m, 3H), 7,66 - 7,71 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,50 (t, 1H).

Ejemplos tipo IC3**Ejemplo 22**

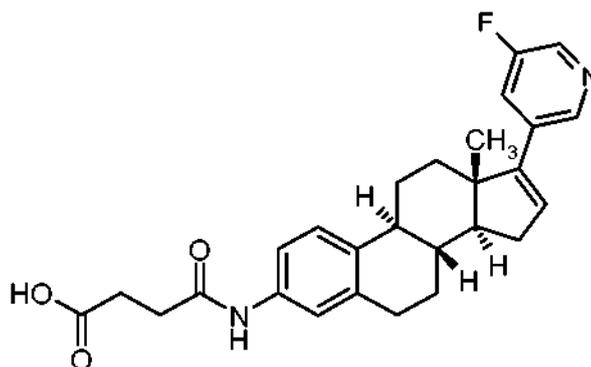
4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]-4-oxobutanoato de *terc*-butilo



- 5 A una solución de 1,41 g (2,63 mmol) de 4-[[17-yodoestra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]-4-oxobutanoato de *terc*-butilo (Intermedio 8-A) en 6,8 ml de tolueno y 4,4 ml de etanol se añadieron 519 mg (3,68 mmol) de ácido 5-fluoropiridin-3-borónico (N.º CAS: 872041-86-6), 223 mg (5,26 mmol) de cloruro de litio, 243 mg (0,21 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) y 3,3 ml de solución 2 M de carbonato sódico. La mezcla de reacción se desgasificó y después se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 3 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se repartió entre agua y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempaquetado (fase móvil: diclorometano/éter dietílico, gradiente del 0 % al 60 %). El rendimiento fue 457 mg (34 % del teórico) del compuesto del título. CL-EM (procedimiento D): $T_r = 4,65$ min; $m/z = 505,3$ (M+H)⁺
- 10
- 15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,03 (s, 3H), 1,22 - 1,29 (m, 1H), 1,45 (s, 8H), 1,46 - 1,54 (m, 1H), 1,60 - 1,69 (m, 3H), 1,76 - 1,85 (m, 1H), 1,96 (ddd, 1H), 2,10 - 2,19 (m, 2H), 2,27 - 2,41 (m, 3H), 2,54 - 2,68 (m, 4H), 2,87 - 2,94 (m, 2H), 6,08 (dd, 1H), 7,19 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,36 - 7,41 (m, 1H), 7,56 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,46 (dd, 1H)

Ejemplo 23

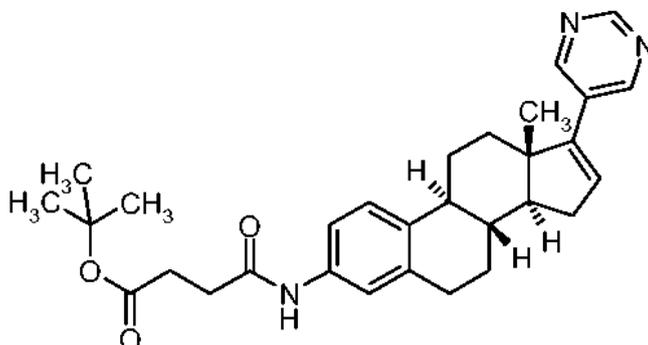
ácido 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]-4-oxobutanoico



- 20 A una solución de 178 mg (0,35 mmol) de 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]-4-oxobutanoato de *terc*-butilo (Ejemplo 22) en 7,4 ml de diclorometano se añadieron 1,77 ml (22,9 mmol) de ácido trifluoroacético. La mezcla se agitó a TA durante 1 hora y se concentró a presión reducida. Se purificaron 69 mg del residuo por HPLC preparativa (Procedimiento E). El rendimiento fue 11 mg (20 % del teórico) del compuesto del título.
- 25

CL-EM (procedimiento B): $T_r = 4,97$ min; $m/z = 449,2$ (M+H)⁺

- 30 RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,00 (s, 3H), 1,36 - 1,62 (m, 4H), 1,67 - 1,77 (m, 1H), 1,84 - 1,92 (m, 1H), 2,08 - 2,17 (m, 2H), 2,20 - 2,39 (m, 3H), 2,75 - 2,84 (m, 2H), 3,16 - 3,44 (m, 4H), 6,25 - 6,27 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,30 - 7,32 (m, 1H), 7,66 - 7,71 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 9,80 - 9,85 (m, 1H), 12,10 (s a, 1H).

Ejemplo 244-oxo-4-[[17-(pirimidin-5-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]butanoato de *terc*-butilo

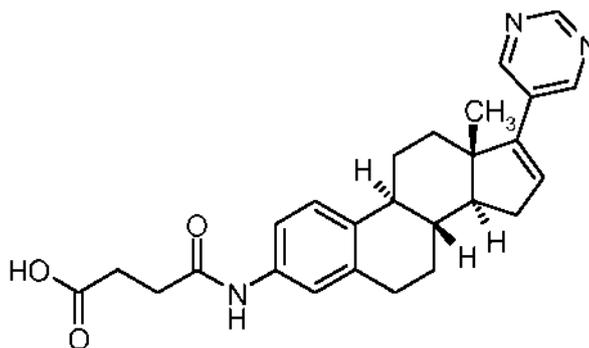
5 A una solución de 250 mg (0,46 mmol) de 4-[[17-yodoestra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]-4-oxobutanoato de *terc*-butilo (Intermedio 8-A) en 2,8 ml de dioxano se añadieron 101 mg (0,81 mmol) de ácido pirimidin-5-ilborónico (N.º CAS: 109299-78-7), 29,5 mg (0,04 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (N.º CAS: 13965-03-2) y 934 µl de solución 2 M de carbonato sódico. La mezcla de reacción se desgasificó y después se agitó en un tubo cerrado herméticamente durante 18 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a TA y se repartió entre agua y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempacotado (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 50 %). El rendimiento fue 58 mg (25 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento A): $T_r = 4,11$ min; $m/z = 488,2$ (M+H)⁺

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0,81 - 0,95 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,50 - 1,90 (m, 5H), 1,91 - 2,03 (m, 1H), 2,11 - 2,24 (m, 2H), 2,28 - 2,47 (m, 3H), 2,54 - 2,71 (m, 4H), 2,88 - 2,97 (m, 2H), 6,13 (dd, 1H), 7,21 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,76 (s, 2H), 9,09 (s, 1H).

Ejemplo 25

ácido 4-oxo-4-[[17-(pirimidin-5-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]butanoico



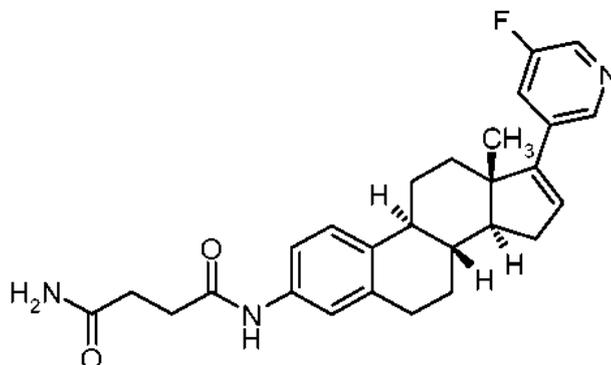
20 Análogamente al Ejemplo 23, se trataron 58 mg (0,12 mmol) de 4-oxo-4-[[17-(pirimidin-5-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]butanoato de *terc*-butilo (Ejemplo 24) con 0,45 ml (5,94 mmol) de ácido trifluoroacético. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se añadió una solución saturada de hidrogenocarbonato sódico. La mezcla se extrajo 4 veces con 9:1 de diclorometano/metanol. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El rendimiento fue 39,8 mg (77 % del teórico) del compuesto del título.

25 CL-EM (procedimiento B): $T_r = 4,21$ min; $m/z = 432,2$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,78 - 0,85 (m, 1H), 0,99 (s, 3H), 1,12 - 1,63 (m, 6H), 1,68 - 1,77 (m, 1H), 1,86 - 1,96 (m, 1H), 2,08 - 2,38 (m, 7H), 2,63 - 2,84 (m, 2H), 6,30 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 2H), 8,82 (s, 2H), 9,04 (s, 1H), 11,52 (s a, 1H).

Ejemplo 26

N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]butanodiamida



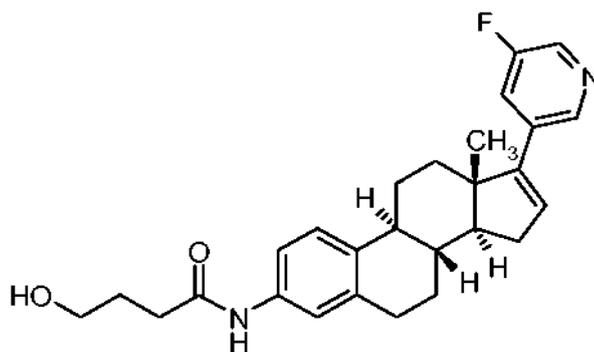
5 A una solución de 210 mg (0,28 mmol) de ácido 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]-4-oxobutanoico (Ejemplo 23) en 4,2 ml de N,N-dimetilformamida se añadieron 68 μ l (0,61 mmol) de 4-metilmorfolina, 117 mg (0,30 mmol) de hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y después de 5 minutos, 200 μ l (1,40 mmol) de amoníaco 7 N en metanol. La mezcla se agitó durante 2 horas a TA. Después, se concentró parcialmente a presión reducida y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de fase inversa preempaquetado (fase móvil: acetonitrilo/agua + 0,1 % de tampón de ácido fórmico, gradiente del 20 % al 95 %). El rendimiento fue 23 mg (18 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento B): $T_r = 4,67$ min; $m/z = 448,2$ (M+H)⁺

15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,00 (s, 3H), 1,36 - 1,62 (m, 4H), 1,67 - 1,77 (m, 1H), 1,84 - 1,92 (m, 1H), 2,04 - 2,36 (m, 6H), 2,43 - 2,50 (m, 5H), 2,72 - 2,84 (m, 2H), 6,25 - 6,27 (m, 1H), 6,68 - 6,74 (m, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,26 (dd, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 (dd, 1H), 9,72 (s, 1H).

Ejemplo 27

N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]-4-hidroxiбутанамид



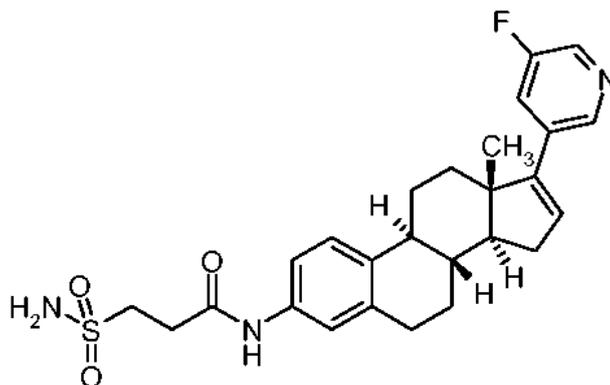
20 A una solución de 70 mg (0,20 mmol) de 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-amina (Intermedio 10-A) en 1,8 ml de N,N-dimetilformamida en una atmósfera de argón se añadieron 30,4 mg (0,24 mmol) de ácido 4-hidroxiбутárico, sal sódica (N.º CAS: 502-85-2), 27 μ l (0,24 mmol) de 4-metilmorfolina y 91,6 mg (0,24 mmol) de hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis-(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio. La mezcla se agitó a TA durante 2 horas. Después, se añadieron 30,4 mg más (0,24 mmol) de ácido 4-hidroxiбутárico, sal sódica, 27 μ l (0,24 mmol) de 4-metilmorfolina y 91,6 mg (0,24 mmol) de hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis-(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio y la agitación se continuó durante 16 horas más a TA. La mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempaquetado (fase móvil: diclorometano/metanol, gradiente del 0 % al 5 %) y después por cromatografía usando un cartucho de fase inversa preempaquetado (fase móvil: acetonitrilo/agua + 0,1 % de tampón de ácido fórmico, gradiente del 40 % al 98 %). El rendimiento fue 25 mg (28 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento B): $T_r = 4,89$ min; $m/z = 435,2$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 1,08 (s, 3H), 1,42 - 1,54 (m, 1H), 1,61 - 1,72 (m, 3H), 1,79 - 2,02 (m, 4H), 2,15 - 2,23 (m, 2H), 2,39 - 2,47 (m, 6H), 2,86 - 2,93 (m, 2H), 3,60 (dd, 2H), 6,20 (dd, 1H), 7,18 - 7,27 (m, 3H), 7,61 - 7,66 (m, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,44 (dd, 1H).

Ejemplo 28

5 N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]-3-sulfamoilpropanamida



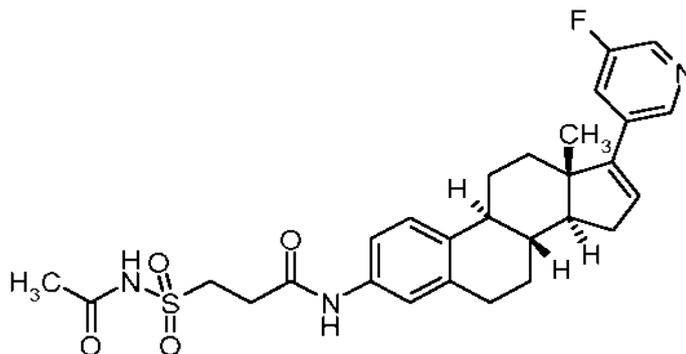
10 Análogamente a la preparación del Intermedio 6-A, se trataron 155 mg (0,445 mmol) de 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-amina (Intermedio 10-A) con 372 mg (0,98 mmol) de hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis-(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio, 150 mg (0,98 mmol) de ácido 3-sulfamoilpropanoico (N.º CAS: 15441-10-8) y 108 µl (0,98 mmol) de 4-metilmorfolina. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempaquetado (fase móvil: diclorometano/metanol, gradiente del 0 % al 6 %). El rendimiento fue 187 mg (86 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento A): T_r = 3,63 min; m/z = 484,2 (M+H)⁺

15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,00 (s, 3H), 1,38 - 1,46 (m, 1H), 1,52 - 1,68 (m, 3H), 1,72 - 1,78 (m, 1H), 1,87 - 1,94 (m, 1H), 2,05 - 2,18 (m, 2H), 2,19 - 2,49 (m, 3H), 2,77 - 2,95 (m, 4H), 3,50 - 3,61 (m, 2H), 5,08 - 5,33 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 7,14 - 7,21 (m, 2H), 7,22 - 7,27 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,77 - 7,93 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,45 (s, 1H).

Ejemplo 29

3-(acetilsulfamoil)-N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]propanamida



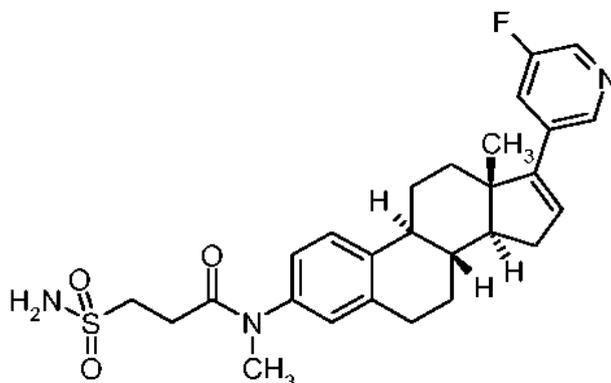
20 A una solución de 167 mg (0,34 mmol) de N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]-3-sulfamoilpropanamida (Ejemplo 28) en diclorometano (8,5 ml) se añadieron 35 µl (0,60 mmol) de ácido acético, 116 mg (0,60 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 73,8 mg (0,60 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. La reacción se repitió usando 20 mg de N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]-3-sulfamoilpropanamida. Las mezclas de reacción combinadas se diluyeron con diclorometano y se lavaron con salmuera, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía C18 de fase inversa (fase móvil: acetonitrilo/agua + 0,1 % de tampón de ácido fórmico, gradiente del 10 % al 95 %). El rendimiento fue 126 mg del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento B): T_r = 4,99 min; m/z = 526,1 (M+H)⁺

30 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,00 (s, 3H), 1,37 - 1,62 (m, 4H), 1,68 - 1,77 (m, 1H), 1,84 - 1,92 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 2,08 - 2,40 (m, 5H), 2,70 - 2,85 (m, 4H), 3,61 (t, 2H), 6,25 - 6,27 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,66 - 7,70 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,48 - 8,51 (m, 1H), 9,92 (s, 1H), 11,63 (s a, 1H).

Ejemplo 30

N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]-N-metil-3-sulfamoilpropanamida



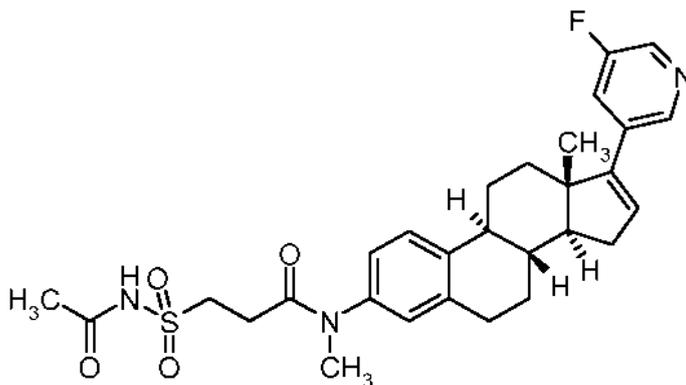
5 Análogamente a la preparación del Intermedio 6-A, se trataron 230 mg (0,634 mmol) de 17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-metilestra-1(10),2,4,16-tetraen-3-amina (Intermedio 11-A) con 531 mg (1,39 mmol) de hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis-(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio, 214 mg (1,39 mmol) de ácido 3-sulfamoilpropanoico (N.º CAS: 15441-10-8) y 153 µl (1,39 mmol) de 4-metilmorfolina. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempaquetado (fase móvil: diclorometano/metanol, gradiente del 0 % al 5 %). El rendimiento fue 246 mg (77 % del teórico) del compuesto del título.

10 CL-EM (procedimiento C): $T_r = 3,46$ min; $m/z = 498,0$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,09 (s, 3H), 1,46 - 1,60 (m, 1H), 1,63 - 1,89 (m, 4H), 1,98 - 2,05 (m, 1H), 2,14 - 2,24 (m, 2H), 2,36 - 2,47 (m, 3H), 2,67 (t, 2H), 2,91 - 2,98 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 4,90 (s, 2H), 6,11 (dd, 1H), 6,92 - 6,99 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H).

Ejemplo 31

15 3-(acetilsulfamoil)-N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]-N-metilpropanamida



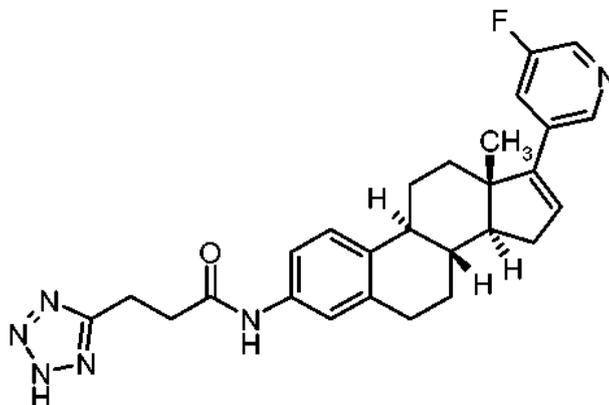
20 Análogamente a la preparación del Ejemplo 29, se trataron 185 mg (0,37 mmol) de N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]-N-metil-3-sulfamoilpropanamida en diclorometano (9,25 ml) con 37 µl (0,65 mmol) de ácido acético, 125 mg (0,65 mmol) de clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (N.º CAS: 25952-53-8) y 79,5 mg (0,65 mmol) de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla se agitó durante 18 horas. La reacción se repitió análogamente usando 20 mg de N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]-N-metil-3-sulfamoilpropanamida. Las mezclas de reacción combinadas se diluyeron con diclorometano y se lavaron con salmuera, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento E). El rendimiento fue 140 mg del compuesto del título.

25 CL-EM (procedimiento B): $T_r = 5,12$ min; $m/z = 540,2$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,02 (s, 3H), 1,38 - 1,56 (m, 1H), 1,56 - 1,76 (m, 4H), 1,91 (s, 4H), 2,08 - 2,20 (m, 2H), 2,27 - 2,37 (m, 2H), 2,38 - 2,45 (m, 3H), 2,83 - 2,91 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,50 (dd, 2H), 6,26 - 6,28 (m, 1H), 7,04 - 7,12 (m, 2H), 7,34 (d, 1H), 7,66 - 7,71 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,49 - 8,51 (m, 1H), 11,51 (s a, 1H).

Ejemplo 32

N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]-3-(2H-tetrazol-5-il)propanamida



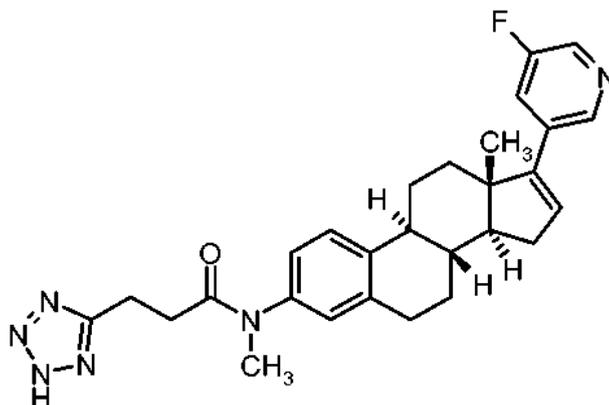
5 Análogamente a la preparación del Intermedio 6-A, se trataron 85 mg (0,24 mmol) de 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-amina (Intermedio 10-A) con 185 mg (0,48 mmol) de hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis-(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio, 69,3 mg (0,48 mmol) de ácido 3-(2H-tetrazol-5-il)propanoico (N.º CAS: 100508-42-7, Afferchem Inc.) y 107 µl (0,97 mmol) de 4-metilmorfolina. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho C18 preempaquetado (fase móvil: acetonitrilo: agua + 0,1 % de tampón de ácido fórmico, gradiente del 10 % al 90 %). El rendimiento fue 54 mg (46 % del teórico) del compuesto del título.

10 CL-EM (procedimiento B): $T_r = 4,81$ min; $m/z = 473,2$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,36 - 1,62 (m, 4H), 1,67 - 1,77 (m, 1H), 1,84 - 1,92 (m, 1H), 2,08 - 2,39 (m, 6H), 2,72 - 2,84 (m, 4H), 3,04 - 3,15 (m, 2H), 6,25 - 6,27 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 2H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,48 - 8,50 (m, 1H), 9,87 (s, 1H).

Ejemplo 33

15 N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]-N-metil-3-(2H-tetrazol-5-il)propanamida



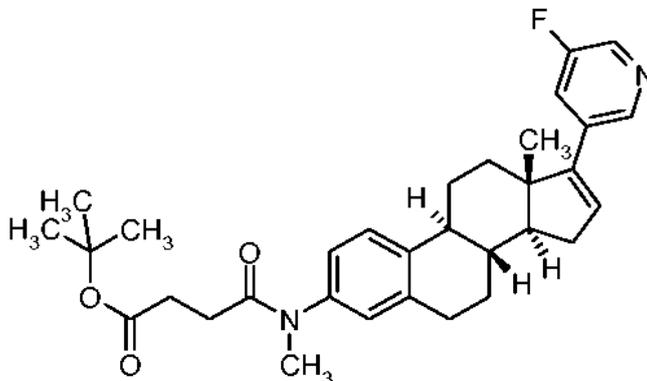
20 Análogamente a la preparación del Intermedio 6-A, se trataron 90 mg (0,24 mmol) de 17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-metil-estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-amina (Intermedio 11-A) con 123 mg (0,32 mmol) de hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis-(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio, 46,0 mg (0,32 mmol) de ácido 3-(2H-tetrazol-5-il)propanoico (N.º CAS: 100508-42-7, Afferchem Inc.) y 71 µl (0,64 mmol) de 4-metilmorfolina. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento E). El rendimiento fue 35 mg (24 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento B): $T_r = 5,05$ min, $m/z = 487,1$ (M+H)⁺

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,01 (s, 3H), 1,38 - 1,52 (m, 1H), 1,56 - 1,76 (m, 4H), 1,86 - 1,94 (m, 1H), 2,08 - 2,19 (m, 2H), 2,26 - 2,36 (m, 2H), 2,39 - 2,44 (m, 1H), 2,49 - 2,56 (m, 2H), 2,82 - 2,87 (m, 2H), 3,00 (t, 2H), 3,08 (s, 3H), 6,26 - 6,28 (m, 1H), 6,98 - 7,08 (m, 2H), 7,33 (d, 1H), 7,66 - 7,71 (m, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,50 (t, 1H).

Ejemplos tipo IC4**Ejemplo 34**

4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il](metil)amino]-4-oxobutanoato de *terc*-butilo

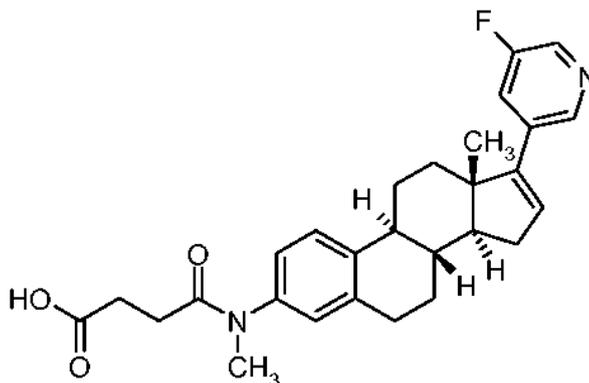


5 A una solución de 131 mg (0,26 mmol) de 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]-4-oxobutanoato de *terc*-butilo (Ejemplo 22) en 800 μ l de N,N-dimetilformamida seca a 0 °C en una atmósfera de argón se añadieron 81 μ l (1,29 mmol) de yodometano, seguido de 11,5 mg (0,28 mmol) de hidruro sódico (al 60 % en aceite). La mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C y después se dejó calentar a TA durante 30 minutos. Se añadió cuidadosamente agua a la mezcla de reacción y después se realizó extracción en acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempaquetado (fase móvil: diclorometano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 15 %). El rendimiento fue 32 mg (24 % del teórico) del compuesto del título. CL-EM (procedimiento D): T_r = 4,91 min, m/z = 519,5 (M+H)⁺

10
15
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,08 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,46 - 1,58 (m, 1H), 1,66 - 1,76 (m, 3H), 1,76 - 1,88 (m, 1H), 1,96 - 2,04 (m, 1H), 2,13 - 2,24 (m, 2H), 2,31 - 2,45 (m, 5H), 2,51 (dd, 2H), 2,90 - 2,97 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 6,11 (dd, 1H), 6,94 - 6,95 (m, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,38 - 7,43 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H).

Ejemplo 35

ácido 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il](metil)amino]-4-oxobutanoico



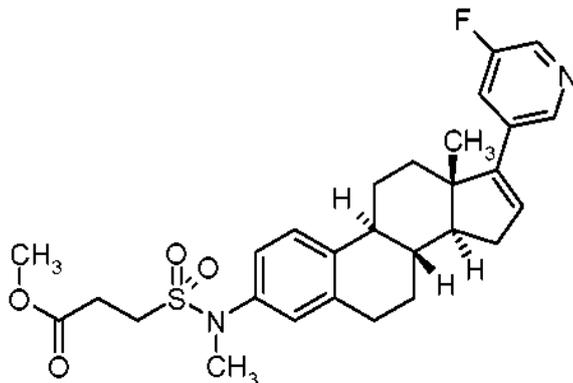
20 Análogamente a la preparación del Ejemplo 23, se hicieron reaccionar 32 mg (0,06 mmol) de 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il](metil)amino]-4-oxobutanoato de *terc*-butilo con 238 μ l (3,08 mmol) de ácido trifluoroacético. El residuo en bruto se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempaquetado (fase móvil: acetato de etilo/metanol: 30 % de trietilamina en agua 7:3, gradiente del 0 % al 20 %). El rendimiento fue 31 mg (83 % del teórico) del compuesto del título como 1,0 equivalente de sal de ácido trifluoroacético.

25
CL-EM (procedimiento B): T_r = 5,19 min; m/z = 463,2 (M+H)⁺

30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 1,09 (s, 3H), 1,27 (s, 1H), 1,46 - 1,59 (m, 1H), 1,66 - 1,75 (m, 3H), 1,82 - 1,91 (m, 1H), 1,99 - 2,07 (m, 1H), 2,16 - 2,25 (m, 2H), 2,31 - 2,52 (m, 6H), 2,91 - 2,99 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 6,21 (dd, 1H), 7,01 - 7,07 (m, 2H), 7,38 (d, 1H), 7,62 - 7,67 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 8,45 (s, 1H).

Ejemplos tipo IC5**Ejemplo 36**

3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il] (metil)sulfamoil] propanoato de metilo



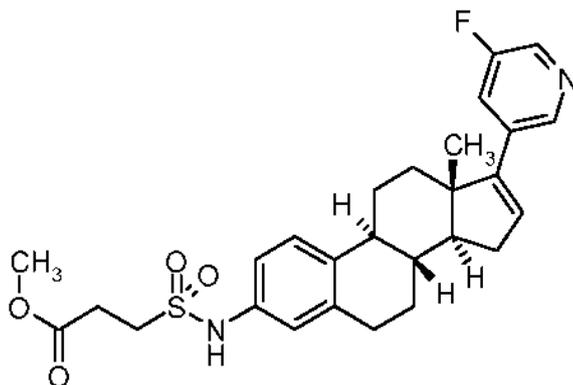
- 5 A una solución de 32 mg (0,08 mmol) de 17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-metilestra-1(10),2,4,16-tetraen-3-amina (Intermedio 11-A) en 700 μ l de N,N-dimetilformamida en una atmósfera de argón a 0 °C se añadieron 37 μ l (0,26 mmol) de trietilamina y 33 mg (0,17 mmol) de éster metílico del ácido 3-clorosulfonil-propiónico (N.º CAS: 15441-07-3). Después, la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 hora. Después, se añadió agua y los contenidos se extrajeron en acetato de etilo. Después, la fase orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempacutado (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 40 %). El rendimiento fue 30 mg (60 % del teórico) del compuesto del título.
- 10

CL-EM (procedimiento A): T_r = 4,31 min, m/z = 513,4 (M+H)⁺

- 15 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,06 (s, 3H), 1,42 - 1,57 (m, 3H), 1,61 - 1,89 (m, 1H), 1,93 - 2,04 (m, 1H), 2,11 - 2,24 (m, 2H), 2,29 - 2,44 (m, 3H), 2,81 - 2,98 (m, 4H), 3,30 - 3,33 (m, 6H), 3,72 (d, 3H), 6,10 (dd, 1H), 7,09 - 7,17 (m, 2H), 7,27 - 7,32 (m, 1H), 7,36 - 7,43 (m, 1H), 8,30 - 8,36 (m, 1H), 8,48 (dd, 1H).

Ejemplo 37

3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfamoil]propanoato de metilo

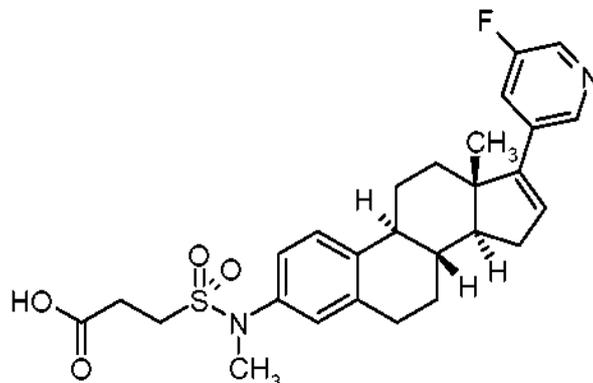


- 20 Análogamente a la preparación del Ejemplo 36, se convirtieron 233 mg (0,67 mmol) de 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-amina (Intermedio 10-A) en 189 mg (54 % del teórico) del compuesto del título. CL-EM (procedimiento A): T_r = 4,16 min; m/z = 499,4 (M+H)⁺

- 25 RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,06 (s, 3H), 1,40 - 1,91 (m, 5H), 1,93 - 2,04 (m, 1H), 2,10 - 2,24 (m, 2H), 2,27 - 2,45 (m, 3H), 2,83 - 2,95 (m, 4H), 3,42 (dd, 2H), 3,71 (d, 3H), 6,10 (dd, 1H), 6,38 - 6,73 (m, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,37 - 7,43 (m, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,48 (dd, 1H).

Ejemplo 38

ácido 3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il](metil)sulfamoil]propanoico



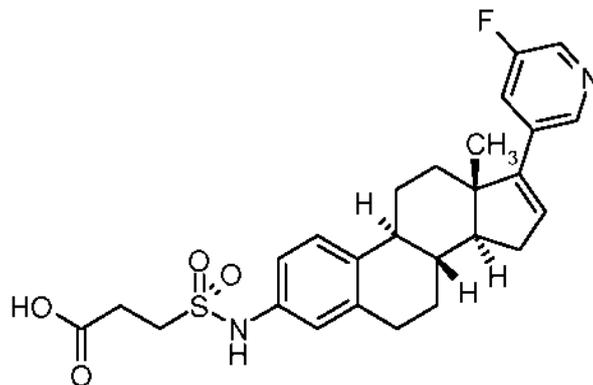
5 Se hicieron reaccionar 30 mg (0,06 mmol) de 3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il](metil)sulfamoil]propanoato de metilo (Ejemplo 36) en 600 μ l de THF con 117 μ l (0,23 mmol) de solución 2 N de hidróxido de litio. La mezcla se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se acidificó a \sim pH 4 mediante la adición de una solución 1 N de ácido clorhídrico y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por cromatografía usando un cartucho C18 preempacutado (fase móvil: acetonitrilo/agua + 0,1 % de tampón de ácido fórmico, gradiente del 40 % al 98 %). El rendimiento fue 5,5 mg (18 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento B): T_r = 5,33 min; m/z = 499,2 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD): δ [ppm] = 1,08 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,46 - 1,57 (m, 1H), 1,66 - 1,74 (m, 3H), 1,80 - 1,89 (m, 1H), 1,97 - 2,05 (m, 1H), 2,15 - 2,24 (m, 2H), 2,32 - 2,50 (m, 3H), 2,64 - 2,72 (m, 2H), 2,90 - 2,97 (m, 2H), 3,35 (t, 2H), 6,21 (dd, 1H), 7,12 - 7,19 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 8,33 - 8,34 (m, 1H), 8,43 - 8,46 (m, 1H)

15 Ejemplo 39

ácido 3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfamoil]propanoico



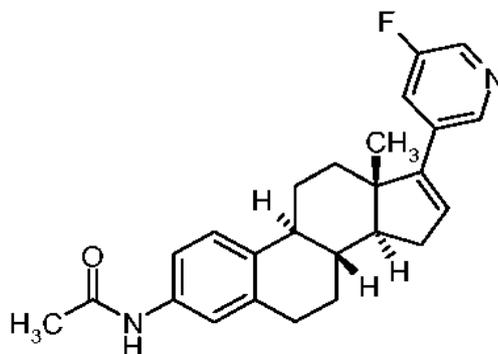
20 Análogamente a la preparación del Ejemplo 38, se hicieron reaccionar 189 mg (0,38 mmol) de 3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfamoil]propanoato de metilo (Ejemplo 37) con 379 μ l (0,75 mmol) de solución 2 N de hidróxido de litio. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento E) para obtener 126 mg (68 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento B): T_r = 4,95 min; m/z = 485,1 (M+H)⁺

25 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,00 (s, 3H), 1,37 - 1,77 (m, 6H), 1,84 - 1,92 (m, 1H), 2,07 - 2,17 (m, 1H), 2,20 - 2,39 (m, 3H), 2,61 (dd, 2H), 2,77 - 2,85 (m, 2H), 3,23 (dd, 2H), 6,27 (dd, 1H), 6,89 - 6,97 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,66 - 7,70 (m, 1H), 8,43 - 8,50 (m, 2H), 9,65 (s, 1H), 12,52 (s a, 1H).

Ejemplos tipo IC6**Ejemplo 40**

N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]acetamida



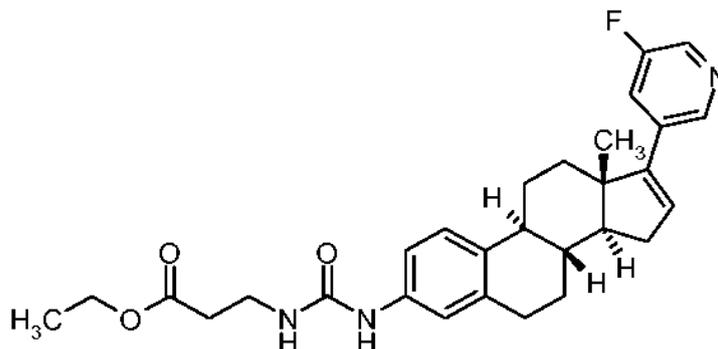
- 5 A una solución de 100 mg (0,28 mmol) de 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-amina (Intermedio 10-A) en 1,5 ml de N,N-dimetilformamida en una atmósfera de argón a 0 °C se añadieron 80 µl (0,57 mmol) de trietilamina y 21 µl (0,30 mmol) de cloruro de acetilo. Después, la mezcla se dejó calentar a TA y se agitó durante 1 hora. Se añadieron agua y acetato de etilo a la mezcla de reacción y la fase orgánica se separó y se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento E). El rendimiento fue 52 mg (46 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento B): $T_r = 5,18$ min; $m/z = 391,2$ (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,00 (s, 3H), 1,36 - 1,63 (m, 3H), 1,67 - 1,77 (m, 1H), 1,84 - 1,92 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 2,07 - 2,39 (m, 6H), 2,75 - 2,84 (m, 2H), 6,27 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 7,66 - 7,70 (m, 1H), 8,43 - 8,50 (m, 2H), 9,72 (s, 1H).

15 Ejemplos tipo IC7**Ejemplo 41**

N-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]carbamoil]-beta-alaninato de etilo



- 20 A una solución de 50 mg (0,14 mmol) de 17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-amina (Intermedio 10-A) en 2,5 ml de diclorometano a 0 °C en una atmósfera de argón se añadieron 37 mg (0,25 mmol) de N-(oxometilideno)-beta-alaninato de etilo (N.º CAS: 5100-34-5). La mezcla de reacción se dejó calentar a TA y se agitó durante 4 horas. Después, se concentró a presión reducida y el residuo se purificó usando un cartucho de gel de sílice preempaquetado (fase móvil: ciclohexano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 60 %). El rendimiento fue 71 mg (96 % del teórico) del compuesto del título.

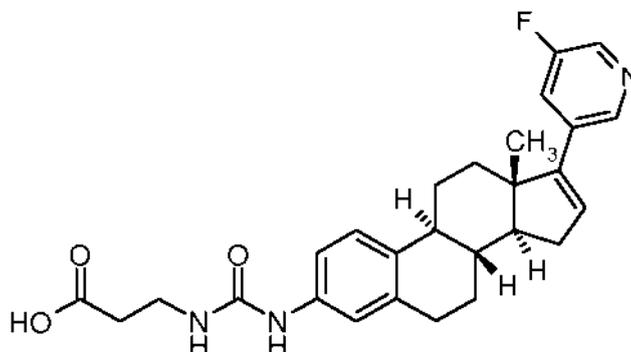
CL-EM (procedimiento A): $T_r = 4,10$ min; $m/z = 492,4$ (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,05 (s, 3H), 1,22 - 1,28 (m, 3H), 1,42 - 1,51 (m, 1H), 1,60 - 1,89 (m, 5H), 1,91 - 2,02 (m, 1H), 2,09 - 2,23 (m, 2H), 2,26 - 2,45 (m, 3H), 2,55 - 2,60 (m, 2H), 2,86 - 2,95 (m, 2H), 3,53 (c, 2H), 4,10 - 4,18 (m, 1H), 5,41 (t, 1H), 6,09 (dd, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,97 - 7,07 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,40 (ddt, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,48 (t, 1H).

30

Ejemplo 42

N-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]carbamoil]-beta-alanina



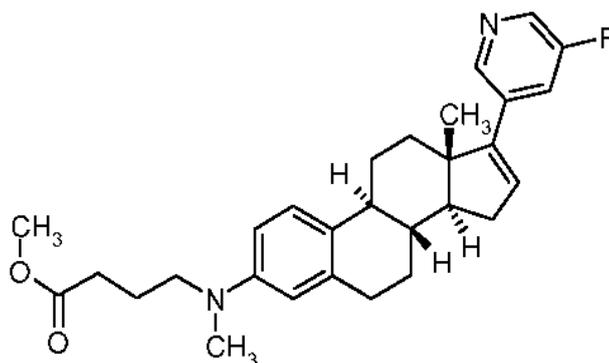
5 A una solución de 71 mg (0,13 mmol) de N-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]carbamoil]-beta-alaninato de etilo (Ejemplo 41) en 780 μ l de tetrahidrofurano en una atmósfera de argón, se añadieron 137 μ l (0,27 mmol) de solución 2 N de hidróxido de litio. La mezcla se agitó a TA durante 16 horas. La mezcla de reacción se acidificó a pH ~ 4 mediante la adición de una solución 1 N de ácido clorhídrico y la mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento E). El rendimiento fue 45 mg (70 % del teórico) del compuesto del título.

10 CL-EM (procedimiento B): T_r = 4,79 min; m/z = 464,2 (M+H)⁺

RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,00 (s, 3H), 1,35 - 1,61 (m, 4H), 1,67 - 1,76 (m, 1H), 1,83 - 1,91 (m, 1H), 2,10 - 2,39 (m, 9H), 2,73 - 2,82 (m, 2H), 6,12 (dd, 1H), 6,26 (dd, 1H), 7,08 (d, 3H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,42 - 8,50 (m, 2H), 12,2 (s a, 1H).

Ejemplos tipo IC8**15 Ejemplo 43**

4-[[17-(5-fluoropiridin-3 -il)estra-1 (1 0),2,4,16-tetraen-3 -il] (metil)amino]butanoato de metilo



20 A una solución de 150 mg (0,41 mmol) de 17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-metilestra-1(10),2,4,16-tetraen-3-amina (Intermedio 11-A) en 600 μ l de acetonitrilo y 300 μ l de N,N-dimetilformamida en una atmósfera de argón se añadieron 86 mg (0,62 mmol) de carbonato potásico, seguido de 82 mg (0,45 mmol) de 4-bromobutanoato de metilo (N.º CAS: 4897-84-1). La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16 horas, se dejó enfriar a TA y se repartió entre agua y acetato de etilo. Las fases se separaron, la fase orgánica se purificó adicionalmente con agua, salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempacado (fase móvil: diclorometano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 70 %). El rendimiento fue 163 mg (81 % del teórico) del compuesto del título.

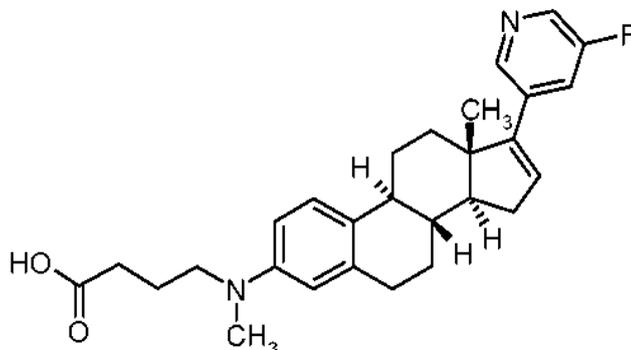
25 CL-EM (procedimiento C): T_r = 3,76 min; m/z = 463,1 (M+H)⁺

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 1,04 (s, 3H), 1,45 - 1,98 (m, 7H), 2,09 - 2,20 (m, 3H), 2,32 - 2,43 (m, 6H), 2,81 - 2,96 (m, 4H), 3,32 (t, 2H), 3,68 (s, 3H), 6,07 - 6,11 (m, 1H), 6,45 - 6,48 (m, 1H), 6,57 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,37 - 7,43 (m, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,48 (s, 1H).

30

Ejemplo 44

ácido 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il](metil)amino]butanoico



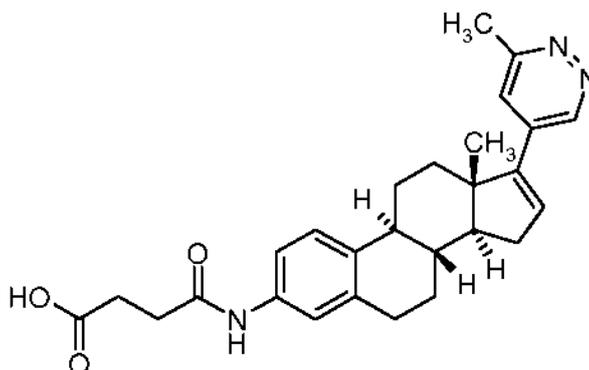
5 Análogamente a la preparación del Ejemplo 42, se hicieron reaccionar 160 mg (0,34 mmol) de 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il](metil)amino]butanoato de metilo (Ejemplo 43) con 346 μ l (0,69 mmol) de solución 2 N de hidróxido de litio. El residuo en bruto se purificó por HPLC preparativa (Procedimiento E) para obtener 76 mg (48,5 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento B): T_r = 4,34 min; m/z = 449,2 (M+H)⁺

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,99 (s, 3H), 1,33 - 1,76 (m, 6H), 1,82 - 1,90 (m, 1H), 2,07 - 2,22 (m, 4H), 2,26 - 2,36 (m, 2H), 2,77 - 2,79 (m, 4H), 3,15 - 3,28 (m, 5H), 6,25 - 6,27 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,65 - 7,70 (m, 1H), 8,43 (d, 1H), 8,49 - 8,50 (m, 1H).

Ejemplos tipo IC9**Ejemplo 45**

ácido 4-[[17-(6-metilpiridazin-4-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]-4-oxobutanoico



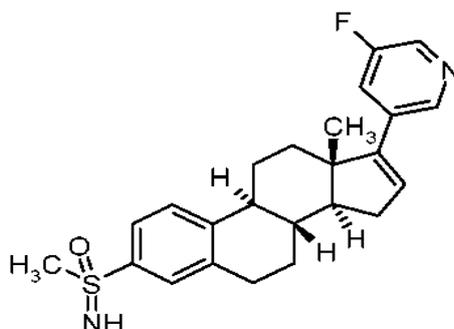
15 Análogamente a la preparación del Ejemplo 24, se hicieron reaccionar 73 mg (0,14 mmol) de 4-oxo-4-[[17-[[trifluorometil]sulfonyl]oxi]estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]butanoato de metilo (Intermedio 12-A) con 3-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridazina (N.º CAS: 1350543-95-1) y 7,95 mg (0,01 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II). Después de 4 horas a 95 °C, la mezcla de reacción se dejó enfriar a 50 °C y se añadieron 71 μ l de solución 2 N de hidróxido de litio. Después de 2 horas de agitación, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió parcialmente en una solución de 5 % de metanol en diclorometano, se filtró y se purificó por cromatografía usando un cartucho de gel de sílice preempacotado (fase móvil: diclorometano/diclorometano: metanol: ácido acético: agua 240:20:3:2, gradiente del 0 % al 50 %). El rendimiento fue 21 mg (33 % del teórico) del compuesto del título.

25 CL-EM (procedimiento B): T_r = 3,57 min, m/z = 446,2 (M+H)⁺

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,02 (s, 3H), 1,36 - 1,72 (m, 6H), 1,83 - 1,92 (m, 1H), 2,09 - 2,40 (m, 6H), 2,43 - 2,51 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,63 - 2,84 (m, 3H), 6,56 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,24 - 7,31 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 9,11 (d, 1H), 9,79 (s, 1H), 12,03 (s a, 1H).

Ejemplos tipo IC10**Ejemplo 46**

17-(5-fluoropiridin-3-il)-3-(S-metilsulfonimidoil)estra-1(10),2,4,16-tetraeno



- 5 Análogamente a la preparación del Ejemplo 24, se trataron 106 mg (0,161 mmol) de trifluorometanosulfonato de 3-[S-metil-N-(trifluoroacetil)sulfonimidoil]estra-1(10),2,4,16-tetraen-17-ilo (Intermedio 15-A) con 31,7 mg (0,22 mmol) de ácido 5-fluoropiridin-3-borónico (N.º CAS: 872041-86-6) y 9,0 mg (0,013 mmol) de diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (N.º CAS: 13965-03-2). El residuo se purificó usando un cartucho de gel de sílice preempaquetado (fase móvil: diclorometano/acetato de etilo, gradiente del 0 % al 80 %) y después por cromatografía usando un cartucho C18 preempaquetado (fase móvil: acetonitrilo/agua + 0,1 % de fórmico, gradiente del 10 % al 90 %). El rendimiento fue 22,2 mg (33 % del teórico) del compuesto del título.

CL-EM (procedimiento B): $T_r = 4,59$ min; $m/z = 411,1$ (M+H)⁺

- 15 RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,01 (s, 3H), 1,45 - 1,77 (m, 6H), 1,89 - 1,96 (m, 1H), 2,09 - 2,20 (m, 2H), 2,29 - 2,43 (m, 3H), 2,94 (dd, 2H), 3,00 (s, 3H), 4,02 (s, 1H), 6,28 (dd, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,60 - 7,66 (m, 2H), 7,67 - 7,72 (m, 1H), 8,49 - 8,51 (m, 1H).

Ensayos biológicos:

Los compuestos del ejemplo se probaron en ensayos biológicos seleccionados una o más veces. Cuando se probaron más de una vez, los datos se documentan como valores promedio o como valores medianos, en los que

- 20
- el valor promedio, también citado como el valor de la media aritmética, representa la suma de los valores obtenidos dividida entre el número de veces probados, y
 - el valor mediano representa el número medio del grupo de valores cuando se ordenan en orden ascendente o descendente. Si el número de los valores en el conjunto de datos es impar, la mediana es el valor medio. Si el número de valores en el conjunto de datos es par, la mediana es la media aritmética de los dos valores medios.

- 25 Los compuestos del ejemplo se sintetizaron una o más veces. Cuando se sintetizaron más de una vez, los datos de los ensayos biológicos representan los valores promedio o los valores medianos calculados utilizando conjuntos de datos obtenidos a partir de probar uno o más lotes sintéticos.

Ejemplo 47 (acción inhibitoria de AKR1C3)

La acción inhibitoria de AKR1C3 de las sustancias de la presente invención se midió en el ensayo de AKR1C3 descrito en los siguientes párrafos.

- 30 Esencialmente, la actividad enzimática se mide cuantificando el coumberol formado a partir de coumberona (Halim, M., Yee, D., J. y Sames, D., J. A., M.. (2008). Chem Soc 130, 14123 - 14128 y Yee, D., J., Balsanek, V., Bauman, D., R., Penning, T., M., y Sames, D. (2006). Proc Natl Acad Sci USA, 103, 13304 - 13309). En este ensayo, el aumento en coumberol altamente fluorescente se puede determinar mediante la reducción dependiente de NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato) de la coumberona no fluorescente mediante AKR1C3.

- 35 La enzima usada fue la AKR1C3 (el miembro C3 de la familia 1 de aldo-ceto reductasa) (N.º de referencia de GenBank NM_003739). Esto se expresó como la proteína de fusión GST (glutación S-transferasa) en *E. coli* y se purificó por medio de cromatografía de afinidad de glutación-Sepharose. La GST se retiró mediante digestión con trombina con la posterior cromatografía de exclusión por tamaño (Dufort, I., Rheault, P., Huang, X., F., Soucy, P., y Luu-The, V. (1999). Endocrinology, 140, 568-574).

- 40 Para el ensayo, se pipetearon 40-50 nl de una solución 100 veces concentrada de la sustancia de ensayo en DMSO en una placa de microtitulación negra de 384 pocillos de bajo volumen (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania),

Se añadieron 2 - 2,5 μ l de una solución de AKR1C3 en tampón de ensayo [tampón de fosfato potásico 50 mM a pH 7, DTT 1 mM, Pluronic F-127 al 0,0022% (p/v), BSA al 0,01 % (p/v) y mezcla de inhibición de proteasa (mezcla completa de inhibidor de proteasa sin EDTA de Roche) y la mezcla se incubó durante 20 minutos, con el fin de permitir la unión preliminar de las sustancias a la enzima antes de la reacción enzimática. Después comenzó la reacción enzimática añadiendo 2 - 2,5 μ l de una solución de NADPH y coumberona en tampón de ensayo (la concentración final del ensayo fue de NADPH 10 μ M y coumberona 0,3 μ M) y la mezcla resultante se incubó a temperatura ambiente durante 3 horas. Las concentraciones típicas que dependieron del intervalo lineal de la reacción enzimática durante el tiempo de reacción fueron de aproximadamente 1 nM. La reacción se detuvo añadiendo 2 μ l de una solución de parada que consiste en el inhibidor de AKR1C3 EM-1404 a una concentración final de 1 μ M. Posteriormente, la fluorescencia de coumberol se midió a 520 nm (excitación a 380 nm) con un instrumento de medición adecuado (Pherastar, BMG). La intensidad de la fluorescencia se usó como un parámetro para la cantidad de coumberol formada y, por lo tanto, para la actividad enzimática de AKR1C3. Los datos se normalizaron (sustrato de enzima + coumberón en tampón de ensayo = inhibición del 0 %; sustrato de coumberona solo en tampón de ensayo = inhibición del 100 %). Las sustancias normalmente se ensayaron a 11 concentraciones diferentes sobre la misma placa de microtitulación en un intervalo entre 96,8 pM a 20 μ M (20 μ M, 5,9 μ M, 1,7 μ M, 0,5 μ M, 0,15 μ M, 44 nM, 12,9 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,3 nM y 96,8 pM). Las diluciones se llevaron a cabo en una solución concentrada 100 veces mediante diluciones seriadas en duplicados. A partir de los datos obtenidos, se calcularon los valores de CI_{50} mediante un ajuste de 4 parámetros.

Tal como se describe, se probó el efecto inhibitorio de las sustancias farmacológicas reivindicadas sobre la enzima AKR1C3 (véase la Tabla 1). Los compuestos probados mostraron una fuerte inhibición de AKR1C3 *in vitro* (valores de CI_{50} < 500 nM) y predominantemente incluso valores de CI_{50} < 20 nM.

Tabla 1: Inhibición de AKR1C3 mediante los compuestos de la presente invención (valores medianos)

Compuesto del ejemplo	CI_{50} de inhibición de la enzima AKR1C3 [nmol/l]
01	
02	3,5
03	2,4
04	
05	91,7
06	
07	0,5
08	4,1
09	7,7
10	2,9
11	
12	12,0
13	
14	14,3
15	73,0
16	9,7
17	1,6
18	33,5
19	1,7
20	3,2
21	5,3

(continuación)

Compuesto del ejemplo	CI ₅₀ de inhibición de la enzima AKR1C3 [nmol/1]
22	
23	3,8
24	
25	313
26	8,6
27	5,0
28	
29	3,2
30	
31	4,1
32	11,8
33	2,5
34	
35	3,2
36	
37	
38	4,9
39	3,0
40	5,3
41	
42	8,3
43	
44	18,5
45	1,8
46	2,2

Ejemplo 48 (Ensayo de inhibición de AKR1C3 en un sistema basado en células)

La inhibición de AKR1C3 por las sustancias descritas en la presente invención se midió en un ensayo basado en células usando coumberón como el sustrato para AKR1C3 (Halim, M., Yee, D., J. y Sames, D., J. (2008). Am Chem Soc, 130, 14123 - 14128 y Yee, D., J., Balsanek, V., Bauman, D., R., Penning, T., M., y Sames, D. (2006), Proc Natl Acad Sci USA 103, 13304 - 13309) (véase el Ejemplo 48).

El sistema celular usado fueron las células HEK293 (ATCC, EE.UU.) (DMEM/F12, FCS al 10 %, L-Glutamina 2 mM, PSG). Las células se transfectaron con un plásmido de expresión de AKR1C3 (pCMV6-AC-AKR1C3, N.º de referencia de GenBank NM_003739.4), se recolectaron tras 24 horas y posteriormente se congelaron. Para los ensayos, las células congeladas se descongelaron en medio de ensayo (DMEM/F12 sin fenolred, Tween al 0,005 %, FCS al 10 %, L-Glutamina 2 mM, PSG). Las células se cultivaron a 2500 células/pocillo en placas de 384 pocillos de bajo volumen o de 1536 pocillos (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania) que contenían 40-50nl de una solución del compuesto en DMSO concentrada 100 veces. Tras la incubación a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió coumberón en PBS a una concentración final de 6×10^{-6} M. Tras una incubación de 3 horas a temperatura ambiente, la reacción se detuvo lisando las células con Triton X-100 al 0,4 %. Se midió la intensidad de

5 fluorescencia del coumberol a 520 nm (excitación a 380 nm) con un instrumento de medición adecuado (Pherastar, BMG). La intensidad de la fluorescencia se usó como un parámetro para la cantidad de coumberol formada y, por lo tanto, para la actividad enzimática de AKR1C3. Los datos se normalizaron (células transfectadas + coumberón = inhibición del 0 %; sin células + coumberona = inhibición del 100 %). Las sustancias normalmente se ensayaron a 11 concentraciones diferentes sobre la misma placa de microtitulación en un intervalo de entre 96,8 pM a 20 μ M (20 μ M, 5,9 μ M, 1,7 μ M, 0,5 μ M, 0,15 μ M, 44 nM, 12,9 nM, 3,8 nM, 1,1 nM, 0,3 nM y 96,8 pM). Las diluciones se llevaron a cabo en una solución concentrada 100 veces mediante diluciones seriadas en duplicados. A partir de los datos obtenidos, se calcularon los valores de CI_{50} mediante un ajuste de 4 parámetros.

10 Se probó la acción inhibidora de las sustancias farmacológicas reivindicadas sobre la enzima AKR1C3 mediante el ensayo basado en células descrito anteriormente (véase la Tabla 2). Los compuestos ensayados presentaron una inhibición significativa *in vitro* de la AKR1C3 celular, la mayoría de ellos presenta una $CI_{50} < 1 \mu$ M.

Tabla 2: Inhibición de AKR1C3 mediante los compuestos de la presente invención en un ensayo celular (valores medianos)

Compuesto del ejemplo	CI_{50} de inhibición de AKR1C3 celular [μ mol/l]
01	
02	0,38
03	0,05
04	
05	2,71
06	
07	0,80
08	0,08
09	0,05
10	0,49
11	
12	0,70
13	
14	0,49
15	3,18
16	0,54
17	0,17
18	1,79
19	0,15
20	0,03
21	0,04
22	
23	0,78
24	
25	8,34
26	0,15

(continuación)

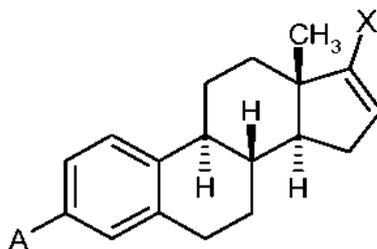
Compuesto del ejemplo	CI ₅₀ de inhibición de AKR1C3 celular [μmol/l]
27	0,11
28	
29	5,00
30	
31	1,54
32	2,17
33	0,26
34	
35	0,21
36	
37	
38	0,86
39	5,10
40	0,10
41	
42	8,09
43	
44	1,12
45	0,98
46	0,03

Ejemplo 49: Determinación de la acción antiandrogénica

Se midió la acción antiandrogénica de la sustancia en monos adultos (*Macaca fascicularis*), como un sustituto de los efectos antiproliferativos en el cáncer de próstata y metástasis de los mismos. Los monos (4 por grupo) se trataron mediante la vía oral por medio de una sonda con 1,3 o 10 mg/kg de sustancia o con vehículo durante 4 semanas. El tamaño de la próstata y de la vesícula seminal se determinó mediante ultrasonidos al comienzo del experimento y después de una, dos, tres y cuatro semanas. La reducción en el peso de estos órganos se tomó como evidencia de la antiandrogenicidad de las sustancias. Además, se determinaron las concentraciones sanguíneas (en el suero o en el plasma) de diversos esteroides (DHEA, testosterona, androstenodiona, hidroxiprogesterona) y prostaglandinas (PGD₂, PGJ₂, PGF₂ alfa) se determinaron en el comienzo del experimento y después de una, dos, tres o cuatro semanas. Dado que la AKR1C3 está implicada tanto en la vía de la síntesis de esteroides como en la vía de la síntesis de prostaglandinas, los cambios en las concentraciones de estos esteroides y de prostaglandinas se toman como indicativo del efecto *in vivo* de la sustancia.

REIVINDICACIONES

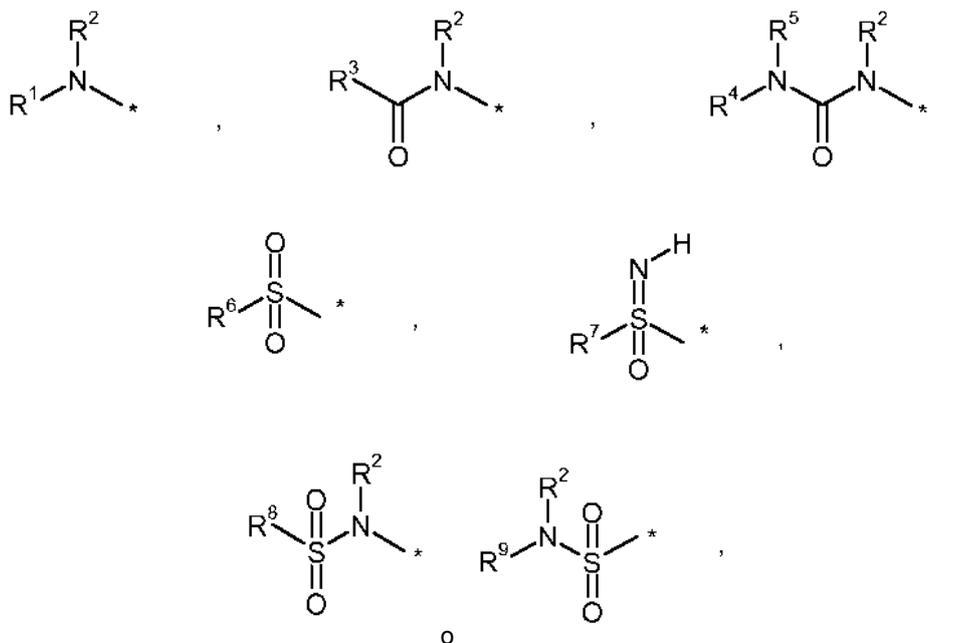
1. Compuestos de la fórmula general (I)



(I)

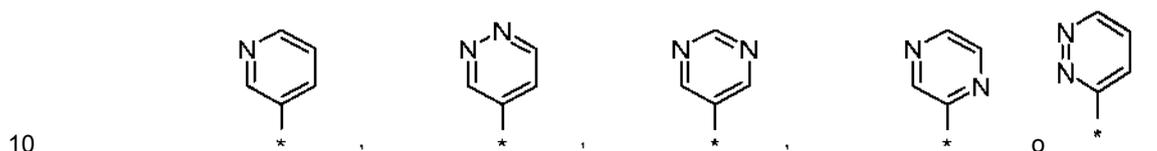
en la que:

5 A representa un grupo seleccionado entre:



en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

X es un grupo seleccionado entre:



en los que * indica el punto de unión del grupo con el resto de la molécula y en los que el grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente seleccionado entre halógeno, CN, OH, RR²N-, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, en los que los grupos alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆ están opcionalmente sustituidos con OH;

15 R¹ es alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, y en los que R¹ está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, CN, RO(CO)-, RR²N(CO)-, RR²NSO₂-, alquil C₁-C₆-(CO)(NH)SO₂- o 5-tetrazolilo;

R², R⁵ son, independientemente unos de los otros, hidrógeno o alquilo C₁-C₆, en los que los grupos alquilo C₁-C₆

están opcionalmente sustituidos, una o más veces, independientemente unos de los otros, con halógeno,

R³, R⁴ son, independientemente unos de los otros, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, y en los que

R³ y R⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, CN, RO(CO)-, RR²N(CO)-, RR²NSO₂-, alquil C₁-C₆-(CO)(NH)SO₂- o 5-tetrazolilo;

5 R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ son, independientemente unos de los otros, alquilo C₁-C₆ o haloalquilo C₁-C₆, y en los que

R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, CN, RO(CO)-, RR²N(CO)-, RR²NSO₂-, alquil C₁-C₆-(CO)(NH)SO₂- o 5-tetrazolilo;

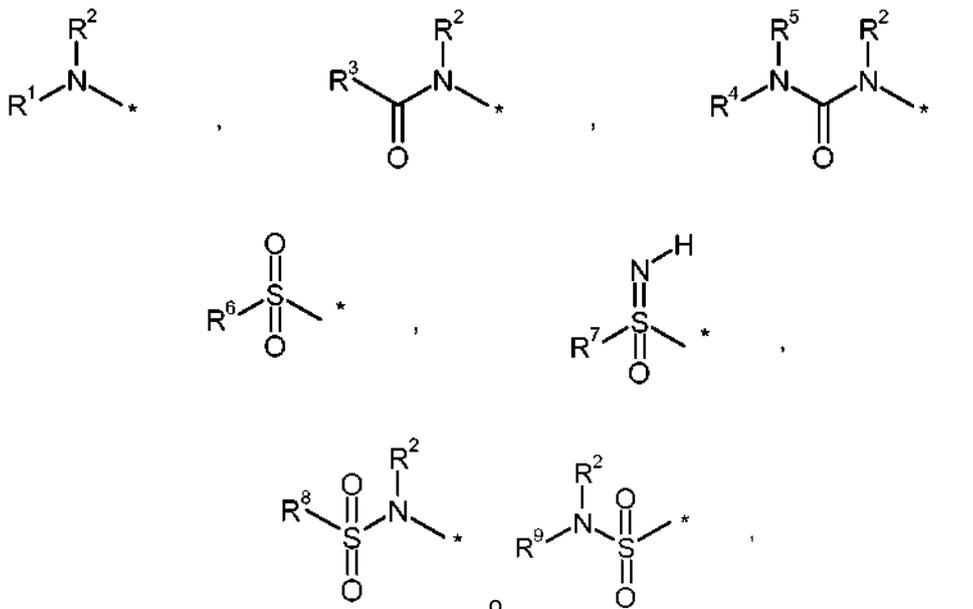
R es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₆;

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

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

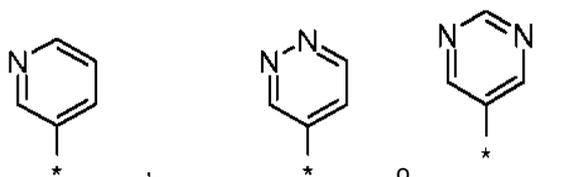
en los que

A representa un grupo seleccionado entre:



15 en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

X es un grupo seleccionado entre:



20 en los que * indica el punto de unión del grupo con el resto de la molécula y en los que el grupo está opcionalmente sustituido, una o más veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente seleccionado entre halógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, en los que los grupos alquilo C₁-C₄ y haloalquilo C₁-C₄ están opcionalmente sustituidos con OH;

R¹ es alquilo C₁-C₄, que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, RO(CO)-, RR²N(CO)-, RR²NSO₂- o 5-tetrazolilo;

25 R², R⁵ son, independientemente unos de los otros, hidrógeno o alquilo C₁-C₄, en los que los grupos alquilo C₁-C₄ están opcionalmente sustituidos, una o más veces, independientemente unos de los otros, con halógeno;

R³, R⁴ son, independientemente unos de los otros, alquilo C₁-C₄-, y en los que R³ y R⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, RO(CO)-, RR²N(CO)-, RR²NSO₂-, alquil C₁-C₄-(CO)(NH)SO₂- o 5-tetrazolilo;

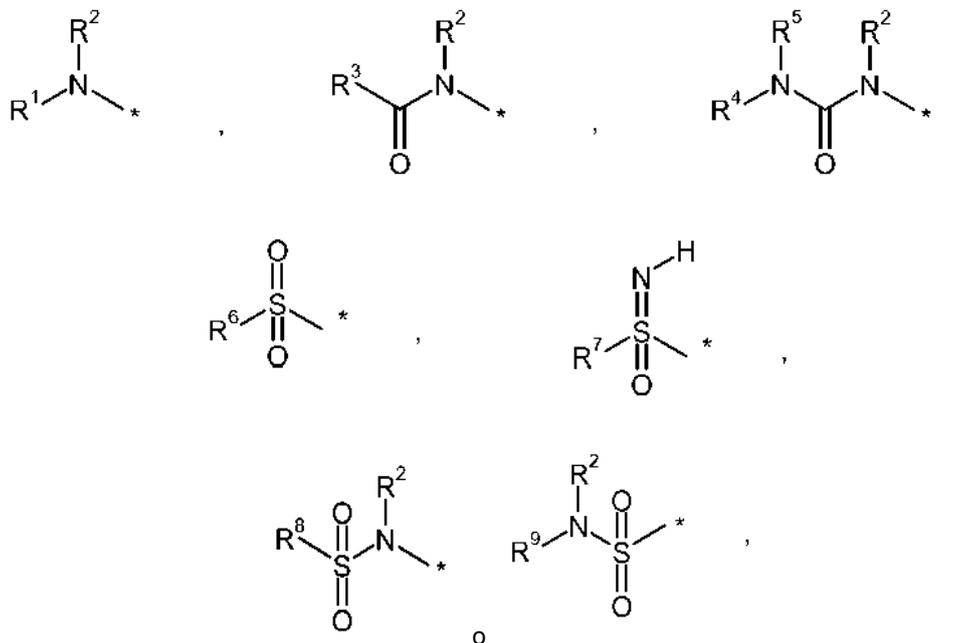
5 R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ son, independientemente unos de los otros, alquilo C₁-C₄-, y en los que R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, RO(CO)-, RR²N(CO)-, RR²NSO₂- o 5-tetrazolilo;

R es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄;

o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla que consiste en los anteriores.

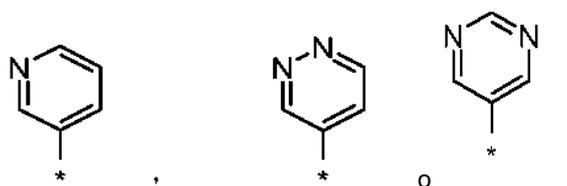
10 3. Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con las reivindicaciones 1-2, en los que

A representa un grupo seleccionado entre:



en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

15 X es un grupo seleccionado entre:



en los que * indica el punto de unión del grupo con el resto de la molécula y en los que el grupo está opcionalmente sustituido, una o dos veces, independientemente unos de los otros, con un sustituyente seleccionado entre flúor, cloro, metilo, trifluorometilo o metoxi;

20 R¹ es propilo, que está opcionalmente sustituido con RO(CO)-;

R², R⁵ son, independientemente unos de los otros, hidrógeno o metilo;

R³, R⁴ son, independientemente unos de los otros, alquilo C₁-C₃-, y en los que

R³ y R⁴ están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, RO(CO)-, RR²N(CO)-, RR²NSO₂-, alquil C₁-C₂-(CO)(NH)SO₂- o

25 5-tetrazolilo;

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ son, independientemente unos de los otros, alquilo C₁-C₄, y en los que

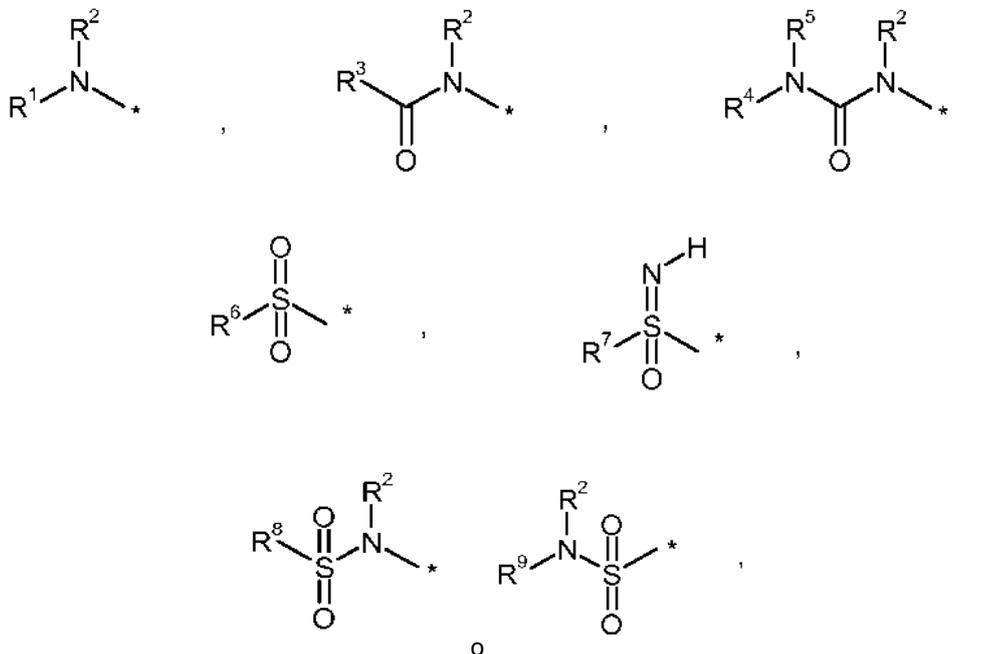
R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes, independientemente unos de los otros, seleccionados entre OH, RO(CO)- o RR²N(CO)-;

R es hidrógeno o un grupo alquilo C₁-C₄;

5 o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla que consiste en los anteriores.

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

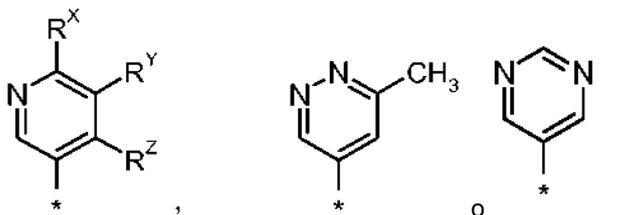
A representa un grupo seleccionado entre:



10

en los que * indica el punto de unión de dicho grupo con el resto de la molécula;

X es un grupo seleccionado entre:



en los que * indica el punto de unión del grupo con el resto de la molécula y,

15

R^X es hidrógeno o metilo,

R^Y es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, trifluorometilo o metoxi,

R^Z es hidrógeno o metilo,

en los que sólo uno de R^X, R^Y y R^Z es distinto de hidrógeno y;

R¹ es -CH₂-CH₂-CH₂-COOH;

20

R² es hidrógeno o metilo;

R³ es alquilo C₁-C₃, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre OH, HO(CO)-, H₂N(CO)-, CH₃(CO)(NH)SO₂- o 5-tetrazolilo;

R⁴ es -CH₂-CH₂-COOH;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es alquilo C₁-C₄, que está opcionalmente sustituido con un sustituyente, seleccionado entre OH, RO(CO)- o H₂N(CO)-;

5 R⁷ es metilo;

R⁸ es -CH₂-CH₂-COOH;

R⁹ es alquilo C₂-C₃, que está sustituido con un sustituyente, seleccionado entre OH o HO(CO)-;

R es hidrógeno o metilo;

10 o un tautómero, un N-óxido, un hidrato, un solvato o una sal de los mismos, o una mezcla que consiste en los anteriores.

5. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 o 3, seleccionado entre un grupo que comprende los siguientes compuestos:

- N-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]-N-metil-beta-alaninato de *terc*-butilo
- N-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]-N-metil-beta-alanina
- 15 • 17-(5-fluoropiridin-3-il)-N-(3-hidroxiopropil)-N-metilestra-1(10),2,4,16-tetraeno-3-sulfonamida
- N-metil-N-[[17-(pirimidin-5-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]-beta-alaninato de *terc*-butilo
- N-metil-N-[[17-(pirimidin-5-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]-beta-alanina
- N-metil-N-[[17-(6-metilpiridazin-4-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]-beta-alaninato de *terc*-butilo
- N-metil-N-[[17-(6-metilpiridazin-4-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]-beta-alanina
- 20 • 17-(5-fluoropiridin-3-il)-3-(metilsulfonil)estra-1(10),2,4,16-tetraeno
- 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoato de metilo
- ácido 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoico
- 4-[[17-(piridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoato de metilo
- ácido 4-[[17-(piridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoico
- 25 • 4-[[17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoato de metilo
- ácido 4-[[17-[5-(trifluorometil)piridin-3-il]estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoico
- ácido 4-[[17-(6-metilpiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoico
- ácido 4-[[17-(5-metoxipiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoico
- ácido 4-[[17-(5-metilpiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoico
- 30 • ácido 4-[[17-(4-metilpiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoico
- ácido 4-[[17-(5-cloropiridin-3-il)estra-1,3,5(10),16-tetraen-3-il]sulfonil]butanoico
- 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butanamida
- 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfonil]butan-1-ol
- 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]-4-oxobutanoato de *terc*-butilo
- 35 • ácido 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]-4-oxobutanoico
- 4-oxo-4-[[17-(pirimidin-5-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]butanoato de *terc*-butilo
- ácido 4-oxo-4-[[17-(pirimidin-5-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]butanoico
- N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]butanodiamida

- N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]-4-hidroxiбутanamida
 - N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]-3-sulfamoilpropanamida
 - 3-(acetilsulfamoil)-N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]propanamida
 - N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]-N-metil-3-sulfamoilpropanamida
 - 5 • 3-(acetilsulfamoil)-N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]-N-metil propanamida
 - N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]-3-(2H-tetrazol-5-il)propanamida
 - N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]-N-metil-3-(2H-tetrazol-5-il) propanamida
 - 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il](metil)amino]-4-oxobutanoato de *terc*-butilo
 - ácido 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il](metil)amino]-4-oxobutanoico
 - 10 • 3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il](metil)sulfamoil] propanoato de metilo
 - 3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfamoil]propanoato de metilo
 - ácido 3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il](metil)sulfamoil]propanoico
 - ácido 3-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]sulfamoil]propanoico
 - N-[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]acetamida
 - 15 • N-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]carbamoil]-beta-alaninato de etilo
 - N-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]carbamoil]-beta-alanina
 - 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il](metil)amino]butanoato de metilo
 - ácido 4-[[17-(5-fluoropiridin-3-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il](metil)amino]butanoico
 - ácido 4-[[17-(6-metilpiridazin-4-il)estra-1(10),2,4,16-tetraen-3-il]amino]-4-oxobutanoico
 - 20 • 17-(5-fluoropiridin-3-il)-3-(S-metilsulfonimidoil)estra-1(10),2,4,16-tetraeno y los tautómeros, N-óxidos, hidratos, solvatos o sales de los mismos, o una mezcla que consiste en los anteriores.
6. El compuesto de fórmula (I) definido en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5 para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
7. El compuesto de fórmula (I) definido en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5 para su uso en un procedimiento para el tratamiento y/o la profilaxis de endometriosis, de leiomioma, de trastornos hemorrágicos uterinos, de dismenorrea, de carcinoma de próstata, de hiperplasia de próstata, de acné, de seborrea, de pérdida de cabello, de madurez sexual prematura, de síndrome de ovario poliquístico, de cáncer de mama, de cáncer de pulmón, de carcinoma de endometrio, de carcinoma de células renales, de carcinoma de vejiga, de linfoma no Hodgkins, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de obesidad o de dolor relacionado con la inflamación.
8. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5 para la producción de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.
9. El uso de un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5 para la producción de un medicamento para la profilaxis de endometriosis, de leiomioma, de trastornos hemorrágicos uterinos, de dismenorrea, de carcinoma de próstata, de hiperplasia de próstata, de acné, de seborrea, de pérdida de cabello, de madurez sexual prematura, de síndrome de ovario poliquístico, de cáncer de mama, de cáncer de pulmón, de carcinoma de endometrio, de carcinoma de células renales, de carcinoma de vejiga, de linfoma no Hodgkins, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de obesidad o de dolor relacionado con la inflamación.
10. El medicamento que comprende un compuesto definido en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5 en combinación con uno o más principios activos adicionales, especialmente con moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM), antagonistas del receptor de estrógeno (ER), inhibidores de aromatasa, los inhibidores de 17-HSD1, inhibidores de esteroide sulfatasa (STS), agonistas y antagonistas de GnRH, antagonistas del receptor de kisspeptina (KISSR), moduladores selectivos de los receptores de andrógeno (SARM), andrógenos, inhibidores de 5-reductasa, inhibidores de C(17,20)-liasa, moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRM), gestágenos, antigestágenos, anticonceptivos orales, inhibidores de proteína cinasas activadas por mitógeno (MAP) e inhibidores de las MAP cinasas (Mkk3/6, Mek1/2, Erk1/2), inhibidores de las proteína cinasas B

(PKB α / β / γ ; Akt1/2/3), inhibidores de las fosfoinosítido 3-cinasas (PI3K), inhibidores de cinasa dependiente de ciclina (CDK1/2), inhibidores de la vía de señalización inducida por hipoxia (inhibidores de HIF1 alfa, activadores de proil hidroxilasas), inhibidores de histona deacetilasa (HDAC), antagonistas del receptor F de prostaglandina (FP) (PTGFR) e inhibidores de inflamación no esteroidea (NSAID).

- 5 11. El medicamento que comprende un compuesto de fórmula (I) definido en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 o 5 en combinación con un excipiente inerte, no tóxico, farmacéuticamente adecuado.
- 10 12. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 10 u 11 para el tratamiento y la profilaxis de endometriosis, de leiomioma uterino, de trastornos hemorrágicos uterinos, de dismenorrea, de carcinoma de próstata, de hiperplasia de próstata, de acné, de seborrea, de pérdida de cabello, de madurez sexual prematura, de síndrome de ovario poliquístico, de cáncer de mama, de cáncer de pulmón, de carcinoma de endometrio, de carcinoma de células renales, de carcinoma de vejiga, de linfoma no Hodgkins, de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de obesidad o de dolor relacionado con la inflamación.