

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 730 209**

51 Int. Cl.:

C07J 31/00 (2006.01)

C07J 41/00 (2006.01)

A61K 31/567 (2006.01)

A61P 5/36 (2006.01)

A61K 31/573 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2010 E 17176264 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.04.2019 EP 3252069**

54 Título: **(11 β , 17 β)-17-hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona para el tratamiento de enfermedades**

30 Prioridad:

20.07.2009 DE 102009034362

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

08.11.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SCHWEDE, WOLFGANG;
KLAR, ULRICH;
MÖLLER, CARSTEN;
ROTGERI, ANDREA y
BONE, WILHELM**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 730 209 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

(11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona para el tratamiento de enfermedades

5 La invención se refiere al derivado de 17-hidroxi-17-pentafluoroetil-estra-4,9(10)-dien-11-arilo de la fórmula A con acción antagonista de progesterona para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, así como a su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en especial de fibroides uterinos (miomas, leiomiomas uterinos), endometriosis, sangrados menstruales severos, meningiomas, carcinomas de mama hormonodependientes y de trastornos asociados con la menopausia o para control de fertilidad y anticoncepción en caso de emergencia.

10 Este compuesto es un valioso principio activo farmacéutico. Se puede usar, entre otros, para la producción de preparados farmacéuticos para el tratamiento de fibroides uterinos o de endometriosis, sangrados menstruales severos, meningiomas, carcinomas de mama hormonodependientes y de trastornos asociados con la menopausia o para control de fertilidad y anticoncepción en caso de emergencia. Para el tratamiento de fibroides uterinos y de endometriosis, el compuesto según la invención también se puede administrar secuencialmente en combinación con gestágenos. En tal régimen de tratamiento, el compuesto según la invención se podría administrar durante un período de 1 – 6 meses, seguido de una pausa de tratamiento o un tratamiento secuencial con un gestágeno durante un período de 2 – 6 semanas o seguido del tratamiento con un anticonceptivo oral (combinaciones OC) durante el mismo período.

20 La eficacia de los compuestos según la invención como antagonista del receptor de progesterona se mostró in vitro en ensayos de transactivación e in vivo en la rata (terminación de embarazo precoz). Los compuestos con acción antagonista en el receptor de progesterona (antagonistas competitivos del receptor de progesterona) se conocieron por primera vez en 1982 (RU 486; EP57115) y, desde ese momento, se han descrito en numerosas ocasiones. Los antagonistas del receptor de progesterona con cadenas laterales 17 α fluoradas fueron publicados en el documento WO 98/34947 y por Fuhrmann et al., J. Med. Chem. 43, 5010 – 5016 (2000).

25 Los compuestos descritos en el documento WO 98/34947 con cadena lateral 17 α fluorada presentan en general una actividad antagonista muy fuerte en el receptor de progesterona. Compuestos muy potentes y, por ello, preferidos en el documento WO 98/34947 son 11 β -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-ona, 11 β -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4-en-3-ona y 6'-acetil-9,11 β -dihidro-17 β -hidroxi-17 α -(1,1,2,2,2-pentafluoroetil)-4'H-naft[3',2',1':10,9,11]ester-4-en-3-ona.

30 Estos compuestos se convierten in vivo en una medida considerable en distintos metabolitos que presentan una actividad farmacológica, en parte fuerte, en parte escasa. El metabolismo aparece sobre todo en el sustituyente 4 del radical 11-fenilo. En el documento WO 2008/058767, se describen compuestos que son al menos en parte metabolitos de los compuestos descritos en el documento WO 98/34947.

35 Es objeto de la presente invención poner a disposición un antagonista del receptor de progesterona competitivo muy potente y lograr así posibilidades alternativas de tratamiento de enfermedades ginecológicas.

Se halló que el compuesto A según la invención es particularmente apropiado para resolver este objeto. Muestra una actividad antagonista muy fuerte en el receptor de progesterona, es decir, inhiben la acción de la progesterona en su receptor.

40 Además, se halló que el compuesto A, en comparación con, por ejemplo, los grupos alcanóilo, presentan una estabilidad metabólica esencialmente mayor, pero también una estabilidad química respecto a la temperatura, la luz y el estrés oxidativo. El compuesto (11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona (Ejemplo 4) en comparación con el correspondiente análogo con un grupo alcanóilo o hidroxialcanóilo (11 β -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-ona o 20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-11 β -[4-(hidroxiacatil)fenil]-19-nor-17 β -pregna-4,9-dien-3-ona) muestra una estabilidad sorprendentemente alta con carga térmica, bajo influencia de luz UV y una sensibilidad a la oxidación sorprendentemente baja.

45 También es sorprendente que el compuesto A presente un menor potencial de inhibición respecto de las CYP-isoenzimas CYP1A2, CYP2C₈, CYP2C₉, CYP2D6 y CYP3A4 investigadas y, hasta una concentración soluble o empleada máxima en el ensayo (de al menos 10 μ M, máximo de 20 μ M), en ningún caso investigado, se obtuvo una inhibición del 50%.

50 Estos resultados in vitro permiten suponer para la sustancia ensayada un riesgo particularmente bajo para interacciones con medicamentos coadministrados en cuanto a la inhibición de CYP.

55 Por otra parte, para (11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona en ensayos preclínicos en roedores y no roedores, se pudo hallar un perfil de seguridad particularmente favorable (en ensayos agudos y crónicos).

La presente invención se refiere al derivado de 17-hidroxi-17-pentafluoroetil-estra-4,9(10)-dien-11-arilo

anteriormente mencionado (es decir, el compuesto A) con la fórmula química A para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

El "compuesto A" y "el compuesto de acuerdo con la invención" incluyen el compuesto anteriormente mencionado y sus sales, solvatos o solvatos de las sales, incluyendo todas las modificaciones cristalinas.

- 5 Como sales en el marco de la presente invención se prefieren sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Otras sales que no son apropiadas para aplicaciones farmacéuticas se pueden usar, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos según la invención.

10 Las sales fisiológicamente inocuas del compuesto según la invención comprenden –si está contenida una función básica– sales con ácidos inorgánicos u orgánicos, en especial ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo, sales del ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido etansulfónico, ácido toluensulfónico, ácido bencensulfónico, ácido naftalendisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

15 Las sales fisiológicamente inocuas del compuesto según la invención comprenden –si está contenida una función ácida– sales de metales alcalinos, sales de metales alcalinotérreos o sales de amonio, tal como se pueden obtener por reacción con las correspondientes bases inorgánicas u orgánicas. A modo de ejemplo y con preferencia se han de mencionar sales de metales alcalinos (por ejemplo, sales de sodio y de potasio), sales alcalinotérreas (por ejemplo, sales de calcio y de magnesio) y sales de amonio, derivadas de amoniaco o aminas orgánicas con 1 a 16 átomos de C, como por ejemplo y con preferencia, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaína, dibencilamina, N-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, N-metilpiperidina, N-metil-glucamina, D-metil-glucamina, etil-glucamina, 1,6-hexadiazina, glucosamina, N-metilglicina, 2-amino-1,3-propanodiol, tris-hidroxi-metil-aminometano y 1-amino-2,3,4-butanoltriol.

20 Se denominan solvatos en el marco de la invención aquellas formas del compuesto según la invención que en estado sólido o líquido muestran una formación de aductos con moléculas de solvente. El solvente puede estar presente, en este caso, en una relación estequiométrica o subestequiométrica. En el caso de solvatos estequiométricos, se habla también de hemi-, (semi-), mono-, sesqui-, di-, tri-, tetra-, penta-, etc. solvatos. Los hidratos son una forma especial de los solvatos en los que la coordinación se realiza con agua.

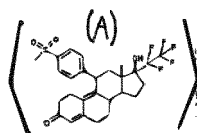
25 En el contexto de la presente descripción, a menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes tienen el siguiente significado:

Alquilo representa grupos alquilo lineales o ramificados con 1–6 átomos de carbono como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec.-butilo, isobutilo, ter.-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo y decilo.

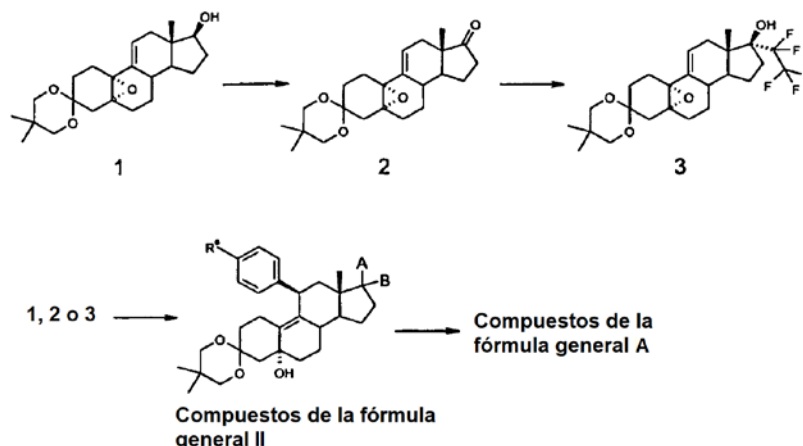
35 Ariilo representa un radical carbocíclico aromático, sustituido o no sustituido mono- a tricíclico como, por ejemplo, fenilo, naftilo, que pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno (F, Cl, Br, I), OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, NH₂, NH(alquilo C₁-C₁₀), N(alquilo C₁-C₁₀)₂, en especial N(CH₃)₂, NO₂, N₃, CN, alquilo C₁-C₁₀, perfluoro-alquilo C₁-C₁₀, acilo C₁-C₁₀, grupos acil C₁-C₁₀-oxi. Heteroarilo representa un radical mono- o bicíclico aromático con por lo general 5 a 10, con preferencia 5 a 6 átomos de anillo y hasta 5, con preferencia hasta 4 heteroátomos de la serie S, O y N, por ejemplo y con preferencia, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, furilo, imidazolilo, indazolilo, indolilo, isoquinolinilo, oxazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, tiazolilo, tienilo, pirazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, quinólilo o tetrazolilo.

40 Aralquilo representa grupos aralquilo que pueden contener en el anillo hasta 14 átomos de carbono, con preferencia, 6–10 átomos de carbono, y en la cadena de alquilos 1–8, con preferencia 1–4 átomos de carbono. Como radicales aralquilo se tienen en cuenta, por ejemplo, bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo, piridilpropilo. Los anillos pueden estar mono- o polisustituidos con halógeno, OH, O-alquilo, CO₂H, CO₂-alquilo, NH₂, NH(alquilo C₁-C₁₀), N(alquilo C₁-C₁₀)₂, NO₂, N₃, CN, alquilo C₁-C₂₀, perfluoro-alquilo C₁-C₁₀, acilo C₁-C₂₀, grupos acil C₁-C₂₀-oxi.

45 Se halló que el compuesto según la invención presenta una buena acción antagonista de la progesterona. En varios estudios clínicos, se halló que el tratamiento con antagonistas del receptor de progesterona (mifepristona, asoprisnilo, proellex) puede llevar a una significativa contracción de los fibroides uterinos y a una significativa reducción de los síntomas asociados a estos fibroides uterinos. Además, en estudios clínicos se mostró que, bajo un tratamiento con los antagonistas del receptor de progesterona mencionados, también se pueden reducir claramente los síntomas causados por endometriosis (en especial, dolores).



Esquema 1



(A y B tienen el siguiente significado en la fórmula mencionada con anterioridad: =O; -OH/-H o -OH/-C₂F₅)

Una síntesis para la preparación de compuestos de la fórmula A se muestra en el esquema 1. La obtención del compuesto con la fórmula química A se realiza a partir de (5'R,8'S,10'R,13'S,14'S,17'S)-5,5,13'-trimetil-1',2',7',8',12',13',14',15',16',17'-decahidro-6'H-espiro[1,3-dioxan-2,3'-[5,10]epoxiciclopenta[a]fenantren]-17'-ol (para preparación, ver *Tetrahedron Lett.* 26, 2069-2072 (1985) análogamente a los procedimientos descritos en los documentos WO 98/34947 y WO 2008/058767. Después de la oxidación del grupo hidroxilo en la posición 17 de la estructura esteroide, se realiza la introducción de la cadena lateral de 17 α -pentafluoroetilo en los correspondientes 17-cetoderivados de acuerdo con los procedimientos descritos en los documentos WO 98/34947 y WO 2008/058767. La introducción de los sustituyentes de 11 β -fenilo se realiza por medio de la adición conjugada de reactivos de Grignard de arilo o aril-litio bajo catálisis de cobre. En este caso, se obtienen compuestos de la fórmula general II, en los que R⁸ puede tener todos los significados ya mencionados para R¹ y además, puede ser un grupo hidroxilo, alcoxi C₁-C₁₀, benciloxi, alcanoil C₁-C₁₀-oxi, benziloxi, sililoxi, alcoxilquiloxi, un Cl, Br, I o un grupo C_mF_{m+1}SO₃ con m = 1-4 y A o B representan un grupo carbonilo o un grupo 17 β -OH/17 α -H o un grupo 17 β -OH/17 α -C₂F₅. A partir de compuestos de la fórmula general II, se pueden obtener luego los compuestos de la fórmula general A. Para ello, se siguen modificando eventualmente los grupos funcionales. En este caso, se han de mencionar en especial la oxidación de los sulfuros en sulfonas de acuerdo con procedimientos conocidos por el especialista. Alternativamente, también se pueden usar procedimientos conocidos por el especialista a partir del correspondiente sulfóxido. En general, se puede introducir primero tanto el radical 11 β -fenilo, así como también la cadena lateral de 17 β -pentafluoroetilo. Los grupos funcionales, en especial el grupo 3-ceto, se protegen eventualmente de manera provisoria, p.ej., como cetal. Como grupos protectores de cetales se han de mencionar, p.ej., el grupo etilendioxo o 2,2-dimetilpropilen-1,2-dioxo. Los grupos hidroxilo se protegen, p.ej., en forma de éteres de metoximetilo, metoxietilo, tetrahidropiraniolo, bencilo o sililo.

En una etapa apropiada, se realiza luego la separación de los grupos protectores de acuerdo con los procedimientos conocidos por el especialista. En la separación del 3-cetal en el grupo 3-ceto de la estructura esteroide, se elimina un grupo 5 α -hidroxilo eventualmente aún presente, de modo que se produce el compuesto A.

Siempre que la preparación de los compuestos de partida no esté descrita aquí, son conocidos por el especialista o se pueden preparar análogamente a compuestos conocidos o a procedimientos aquí descritos. Las mezclas isoméricas se pueden separar según procedimientos usuales como, por ejemplo, cristalización, cromatografía o formación de sales, en cada uno de los compuestos.

La preparación de las sales se realiza de manera usual mezclando una solución del compuesto A con la cantidad equivalente o un exceso de una base o ácido que se halla eventualmente en solución, eventualmente separando el precipitado o elaborando la solución de manera usual.

El compuesto de la fórmula A resultante se hace reaccionar eventualmente con los correspondientes (i) solventes y/o (ii) bases o ácidos en sus solvatos, sales y/o solvatos de las sales.

Las definiciones de los radicales indicadas arriba en general o en rangos preferidos rigen tanto para el producto final de la fórmula A como también para las sustancias de partida o productos intermediarios necesarios en cada caso para la preparación.

El compuesto según la invención muestra un perfil de acción farmacológico, farmacocinético y farmacodinámico valioso no previsible.

Por ello, es apropiado para usar como medicamentos para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades en

seres humanos y animales.

La eficacia farmacéutica del compuesto según la invención se puede explicar por medio de su acción como antagonista de receptores de progesterona, es decir, su acción antagonista en el receptor de progesterona. Otro objeto de la presente invención consiste en el uso del compuesto según la invención para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades que se basan en procesos hiperproliferativos hormonodependientes, con preferencia de enfermedades ginecológicas, en especial de fibroides uterinos, endometriosis o de carcinomas de mama hormonodependientes.

5

El objeto de la presente invención invenciones el compuesto de la fórmula A para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en especial de las enfermedades previamente mencionadas.

10 Otro objeto de la presente invención es el compuesto según la invención para usar en un procedimiento para el tratamiento y/o la prevención de fibroides uterinos, endometriosis y carcinomas de mama hormonodependientes.

Otro objeto de la presente invención consiste en el uso del compuesto según la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en especial de las enfermedades previamente mencionadas.

15 Otro objeto de la presente invención consiste en el compuesto A para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, en especial de las enfermedades previamente mencionadas, empleando 0,1–100 mg del compuesto según la invención por día y por paciente en el tratamiento de fibroides uterinos o de endometriosis y para la aplicación anticonceptiva o bien de 0,1–500 mg del compuesto según la invención por día y por paciente en caso de enfermedades tumorales (p. ej., meningiomas o tumores hormonodependientes como, p.ej., el carcinoma de mama) y en caso de anticoncepción de emergencia.

20

Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen el compuesto según la invención y al menos uno o varios otros principios activos adicionales, en especial para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades previamente mencionadas.

25 Para el tratamiento de enfermedades tumorales, se pueden administrar, por ejemplo, los siguientes principios activos/clases de principios activos, ya sea el mismo tiempo o de manera secuencial: SERM, SERD, antiestrógenos, inhibidores de aromataza, inhibidores de quinasa, inhibidores de la angiogénesis y/o citostáticos.

Para el tratamiento de fibroides uterinos o de endometriosis, se puede combinar el compuesto según la invención al mismo tiempo o de modo secuencial con gestágenos o combinaciones de estrógenos y gestágenos.

30 En los documentos WO 96/15794 (Spicer et al., Balance Pharm. Inc.), WO 96/03130 (Stöckemann et al., Schering AG) y PCT/EP2009/003249 (Möller et al., Bayer Schering Pharma AG), se publican regímenes de antagonistas de receptores de progesterona/gestágenos. Para el tratamiento de fibroides uterinos y de endometriosis, son muy apropiados regímenes –eventualmente que se repiten–, en los que el antagonista del receptor de progesterona se administra durante un período de dos a cuatro meses, seguido de la administración del gestágeno durante un período de una a cuatro semanas. Es muy apropiada la administración de 84 días –que eventualmente se repite– del antagonista del receptor de progesterona, seguido de la administración de 14 días del gestágeno.

35

Para el tratamiento de trastornos asociados con la menopausia, se tiene en cuenta una administración simultánea o secuencial del compuesto según la invención por ejemplo, con SERM, SERD y estrógenos.

40 Los SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators) son aquellos compuestos que, según selección tisular, tienen una acción antiestrogénica o estrogénica, por ejemplo, inhiben en el útero la acción del estrógeno, pero en los huesos tienen una acción neutra o similar estrógeno. Los ejemplos son clomifeno, raloxifeno, tamoxifeno, torimifeno, bazedoxifeno, lasofoxifeno y ormeloxifeno.

Los desestabilizadores selectivos del receptor estrogénico (SERD) son medicamentos que antagonizan totalmente el receptor estrogénico ('antoestrógenos puros' sin componente activo estrogénico) y llevan a una degradación del receptor (por ejemplo, fulvestrant, ZK–703 y ZK–253 (Hoffmann J et al., J Natl Cancer Inst 2004, 96:210–218), así como compuestos descritos en los documentos WO 98/007740, WO 99/33855 y WO 03/045972.

45

Los antiestrógenos son compuestos que antagonizan completamente el receptor estrogénico, por ejemplo, fulvestrant.

Los inhibidores de la aromataza inhiben la enzima aromataza y así la aromatización de andrógenos en estrógenos. Aquí pertenecen, por ejemplo, anastrozol, letrozol, exemestano, vorozol, formestano y fadrozol. Los inhibidores de quinasa son enzimas que transfieren un radical fosfato de ATP a otros sustratos, allí en especial a grupos hidroxilo, por ejemplo, sorafenib (Nexavar) o imatinib (Gleevec). Los inhibidores de la angiogénesis, por ejemplo, avastina, reducen o bloquean el suministro vascular y, así, la irrigación de un tumor.

50

Los citostáticos, por ejemplo, cis–platino, taxol, taxotere son sustancias naturales o sintéticas que inhiben el crecimiento celular o la partición celular.

- 5 Como gestágenos se entienden, en el sentido de la presente invención, ya sea la progesterona naturales en sí o derivados sintéticos que unen la progesterona en sí con el receptor de progesterona e inhiben la ovulación en dosis que están por encima de la dosis inhibidora de la ovulación. Como ejemplos para los derivados sintéticos, se han de mencionar la drospirenona, gestodeno, levonorgestrel, acetato de ciproterona, desogestrel y 3-cetodesogestrel, noretisterona, acetato de noretisterona y el dienogest.
- En el caso de las combinaciones de gestágenos y estrógenos, se trata de combinaciones de principios activos que están contenidas en los anticonceptivos oral conocidos en sí, por ejemplo, Yasmin, Femovan, Triquilar, Marvelon, YAZ, etc.
- 10 El compuesto según la invención puede actuar de manera sistémica y/o local. Para ello, se puede aplicar de manera apropiada como, por ejemplo, por vía oral, intrauterina, intravaginal, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o stent.
- Intrauterino significa, en este caso, en especial la aplicación por medio de un IUS (sistema intrauterino) o IUD (dispositivo intrauterino). La aplicación intravaginal se puede realizar, por ejemplo, por medio de IVR/VRS (sistema de anillo intravaginal/sistema de anillo vaginal).
- 15 Las formas de aplicación intrauterinas o intravaginales (comp. por ejemplo, el documento WO 01/47490, en especial página 1, línea 10 a página 5, línea 13 y página 7, línea 19 a página 58, línea 6, o para anillos vaginales: documento WO 06/010097, en especial página 10, línea 22 a página 14, línea 28) pueden contener, en este caso, el compuesto según la invención y polímeros no siliconados y/o siliconados, en especial también elastómeros a base de siloxanos (comp. documento WO 01/47490, en especial página 7, línea 19 – página 15, línea 15).
- 20 Para estas vías de aplicación, se puede administrar el compuesto según la invención en formas de aplicación apropiadas.
- Para la aplicación oral, son apropiadas según el estado de la técnica las formas de aplicación que suministran el compuesto según la invención de función rápida y/o modificados, que contienen el compuesto según la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos recubiertos y no recubiertos, por ejemplo, con cubiertas resistentes a los jugos gástricos o de disolución retardada o insoluble, que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos que se desintegran rápidamente en la cavidad bucal o películas/oblas, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, granulados, pellets, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.
- 25 La aplicación parenteral puede ocurrir pasando por alto una etapa de resorción (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intracardiaca, intraespinal o intralumbal) o incorporando una resorción (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la aplicación parenteral, son apropiadas como formas de aplicación, por ejemplo, preparaciones inyectables y de infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.
- 30 Para las demás vías de aplicación, son apropiadas, por ejemplo, las formas farmacéuticas inhalativas (por ejemplo, inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas nasales, soluciones nasales, sprays nasales; comprimidos de aplicación lingual, sublingual o bucal, películas/oblas o cápsulas, supositorios, preparaciones óticas u oftálmicas, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipofílicas, ungüentos, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (como, p.ej., parches), leche, pastas, espumas, polvos espolvoreables, implantes o stents.
- 35 El compuesto según la invención se puede convertir en las formas de aplicación explicadas. Esto se puede realizar de una manera en sí conocida por mezcladura con excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente apropiados. Entre estos excipientes se cuentan, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o reticulantes (por ejemplo, -dodecilsulfato sódico, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizantes (por ejemplo, antioxidantes tales como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos tales como, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o del olor. Otro objeto de la presente invención son medicamentos que contienen el compuesto según la invención, usualmente junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos, farmacéuticamente apropiados, así como su uso para los fines antes mencionados.
- 40 A pesar de ello, también puede ser eventualmente necesario apartarse de las cantidades mencionadas, para ser precisos, en función del peso corporal, la vía de aplicación, el comportamiento individual frente al principio activo, el tipo de preparación y el momento o intervalo en el que se realiza la aplicación. De esta manera, en algunos casos puede ser suficiente menos de la cantidad mínima previamente mencionada, mientras que, en otros casos, se debe superar el límite superior mencionado. En el caso de la aplicación de mayores cantidades, puede ser recomendable dividirlas en varias aplicaciones individuales a lo largo del día.
- 45 50 55 Los porcentajes en los siguientes ensayos y ejemplos, siempre que no se indique otra cosa, son porcentajes en peso; las partes son partes en peso. Las relaciones de solventes, relaciones de dilución e indicaciones de

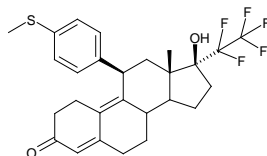
concentraciones de soluciones líquidas-líquidas se refieren, en cada caso, al volumen.

Los siguientes ejemplos 1-3 y 5-15 son ejemplos comparativos. El ejemplo 4 es un ejemplo de acuerdo con la invención.

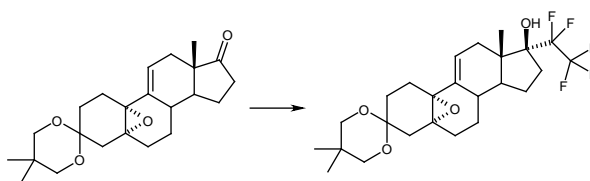
Los siguientes ejemplos sirven para explicar la invención, sin limitarla de modo alguno.

5 Ejemplo 1:

(11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-[4-(metilsulfanil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona



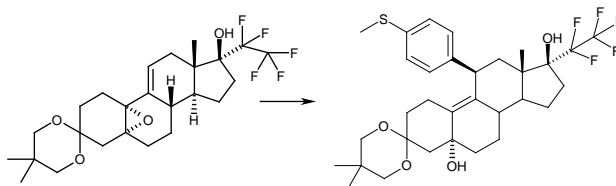
a) (5'R,8'S,10'R,13'S,14'S,17'S)-5,5,13'-trimetil-17'-(pentafluoroetil)-1',2',7',8',12',13',14',15',16',17'-decahidro-6'H-espiro[1,3-dioxan-2,3'-[5,10]epoxiciclopenta[a]fenantren]-17'-ol



10 A 116 g de pentafluoroyodetano condensado en 500 ml de tolueno absoluto se añadieron a -70°C 50 g de (5'R,8'S,10'R,13'S,14'S)-5,5,13'-trimetil-1',2',6',7',8',12', 13',14',15',16'-decahidro-17'H-espiro[1,3-dioxan-2,3'-[5,10]epoxiciclopenta[a]fenantren]-17'-ona (para la preparación, ver *Tetrahedron Lett.* 26, 2069-2072 (1985). Para ello, se añadieron 290 ml de una solución 1,5 molar de complejo de metil-litio-bromuro de litio en éter dietílico a la misma temperatura. Luego se agitó durante una hora a 0°C . Luego se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto crudo se disolvió en 200 ml de acetona y se mezcló con 450 ml de agua. El producto precipitado se filtró y se secó al vacío.

15 Rendimiento 61,6 g
20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 6,04 brd (1H); 3,60 d (1H); 3,35-3,50 m (3H); 2,51 dbr (1H); 1,06 s (3H); 0,93 s (3H); 0,85 s (3H).

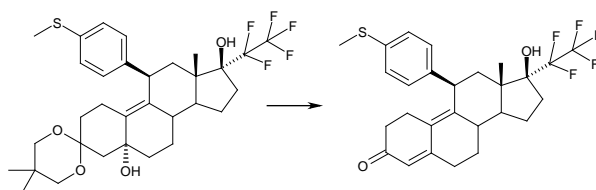
b) (5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5',5',13'-trimetil-11-[4-(metilsulfanil)fenil]-17-(pentafluoroetil)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxano]-5,17(4H)-diol



25 Se suspendieron 1,23 g de virutas de magnesio en 5 ml de THF y se mezclaron bajo agitación con 50 μl de dibromoetano. A la suspensión se añadió una solución de 10,31 g de 1-bromo-4-(metiltiofenil)benzeno en 60 ml de THF de modo tal que la temperatura de reacción no subiera a más de 55°C . Luego se agitó durante una hora. A continuación, la solución producida se enfrió hasta 0°C . Se añadieron 151 mg de CuCl y se dejó bajo agitación durante otros 15 minutos a 0°C . Luego se añadió una solución de 5 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 1a) en 50 ml de THF. Luego se deja llevar la mezcla de reacción bajo agitación durante aproximadamente 3 horas hasta 23°C y luego se agitó a esta temperatura 10 horas. Luego se añadió solución saturada acuosa de NH_4Cl a la mezcla de reacción con enfriamiento externo. Se agitó durante otros 30 minutos y se extrajo luego varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice y posterior cristalización de una mezcla de diclorometano y éter diisopropílico. Se obtuvieron 5,72 g del compuesto del título.

35 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,50 d (2H); 7,30 d (2H); 4,41 s (1H); 4,28 dbr (1H); 3,40-3,60 m (4H); 2,51 s (3H); 1,05 s (3H); 0,87 s (3H); 0,53 s (3H).

c) (11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-[4-(metilsulfanil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona

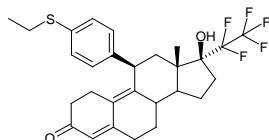


Se disuelven 500 mg del compuesto descrito en 1b) en 15 ml de metanol. Se añadieron 360 μ l de ácido sulfúrico semiconcentrado y se dejó agitar durante 3 horas a 23 °C. Luego se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. Se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice. Se obtuvieron 297 mg del compuesto del título.

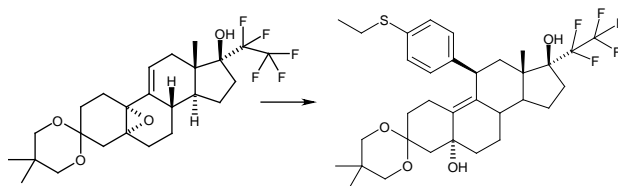
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,20 d (2H); 7,13 d (2H); 5,80 sbr (1H); 4,45 dbr (1H); 2,51 s (3H); 0,68 s (3H).

Ejemplo 2

10 (11 β ,17 β)-11-[4-(etilsulfanil)fenil]-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona



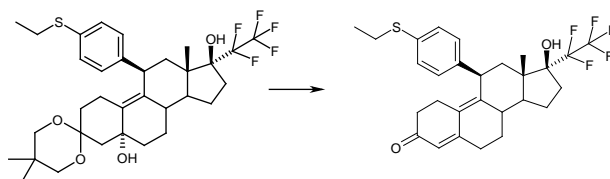
a) (5R,8S,11R,13S,14S,17S)-11-[4-(etilsulfanil)fenil]-5',5',13-trimetil-17-(pentafluoroetil)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxano]-5,17(4H)-diol



15 Análogamente al Ejemplo 1b), se prepararon a partir de 3 g del compuesto descrito en 1a), 888 mg de virutas de magnesio, 91 mg de CuCl y 7,94 g de 1-bromo-4-(etilfenil)benceno en THF, 2,7 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,50 d (2H); 7,38 d (2H); 4,43 s (1H); 4,39 dbr (1H); 3,40-3,60 m (3H); 2,95 q (2H); 1,30 t (3H); 1,07 s (3H); 0,87 s (3H); 0,53 s (3H).

b) (11 β ,17 β)-11-[4-(etilsulfanil)fenil]-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona

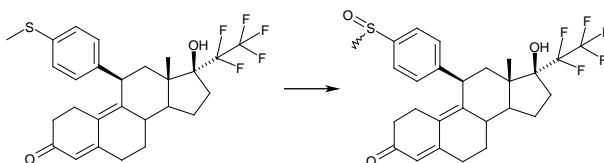


20 Análogamente al Ejemplo 1c) se prepararon a partir de 200 mg del compuesto preparado en 2a) por reacción con ácido sulfúrico semiconcentrado en metanol 125 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,21 d (2H); 7,08 d (2H); 5,78 sbr (1H); 4,43 dbr (1H); 2,93 q (2H); 1,29 t (3H); 0,60 s (3H).

Ejemplo 3

(11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-{4-[(RS)-metilsulfinil]fenil}-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona

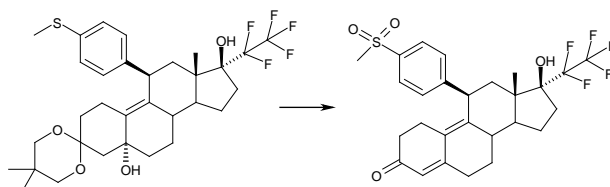


5 A 0,5 ml de ácido trifluoroacético, se añadieron a 23 °C 180 µl de solución al 30% de peróxido de hidrógeno. Se agitó durante 30 minutos y luego se añadió la mezcla a una suspensión enfriada hasta 10 °C de 533 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 1c) en 1,8 ml de ácido trifluoroacético. Se agitaron durante 2 horas a 10 °C. A continuación, se vertió la mezcla de reacción en agua helada. Se dejó bajo agitación durante 2 horas y luego se filtró el producto precipitado. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice. Se obtuvieron 146 mg del compuesto del título así como 123 mg del compuesto descrito en el Ejemplo 4.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,58$ d (2H); 7,38 d (2H); 5,80 sbr (1H); 4,50 dbr (1H); 2,71 s (3H); 0,58 s (3H) + 0,56 s (3H) (mezcla de diastereómeros).

Ejemplo 4

10 (11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-[4-(metilsulfonyl)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona

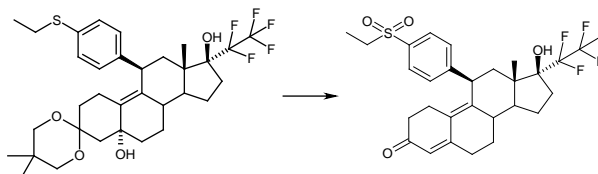


15 5 g del compuesto descrito en el Ejemplo 1b) se disolvieron en una mezcla de 140 ml de THF y 140 ml de metanol. Se añadió gota a gota a 0 °C una solución de 20 g de Oxone[®] en 94 ml de agua lentamente. Luego se dejó agitar durante 3,5 horas a 0 °C. A continuación, se combinó la mezcla de reacción con una mezcla de agua y diclorometano. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice. Se obtuvieron 3,8 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,86$ d (2H); 7,40 d (2H); 5,81 sbr (1H); 4,50 dbr (1H); 3,07 s (3H); 0,51 s (3H).

Ejemplo 5

20 (11 β ,17 β)-11-[4-(etilsulfonyl)fenil]-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona

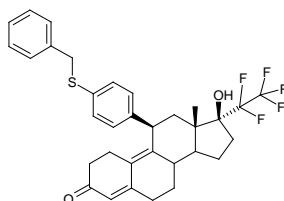


25 Análogamente al Ejemplo 4), se obtuvieron por reacción de 400 mg del compuesto descrito en el Ejemplo 2a) con 1,56 g de Oxone[®] en una mezcla de 10 ml de THF y 10 ml de metanol después de purificar por cromatografía en gel de sílice 183 mg del compuesto del título.

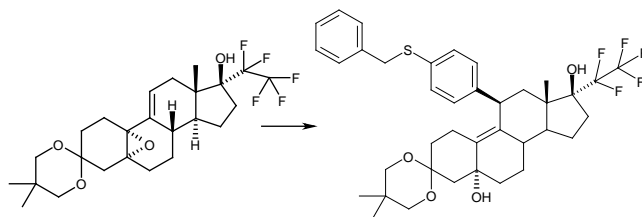
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,82$ d (2H); 7,40 d (2H); 5,80 sbr (1H); 4,52 dbr (1H); 3,13 q (2H); 1,28 t (3H); 0,51 s (3H).

Ejemplo 6

30 (11 β ,17 β)-11-[4-(bencilsulfanil)fenil]-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona



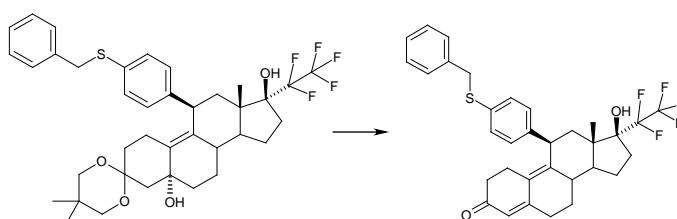
a) (5R,8S,11R,13S,14S,17S)-11-[4-(bencilsulfanil)fenil]-5',5',13-trimetil-17-(pentafluoroetil)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxano]-5,17(4H)-diol



Análogamente al Ejemplo 1b) se prepararon a partir de 8,5 g del compuesto descrito en 1a), 2,64 g de virutas de magnesio, 171 mg de CuCl y 30,36 g de 1-bencilsulfanil-4-bromobenceno en THF, 6,65 g del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,13–7,30 m (7H); 7,10 d (2H); 4,44 s (1H); 4,27 dbr (1H); 4,05 s (2H); 3,40–3,60 m (4H); 1,05 s (3H); 0,87 s (3H); 0,51 s (3H).

b) (11β,17β)-11-[4-(bencilsulfanil)fenil]-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona

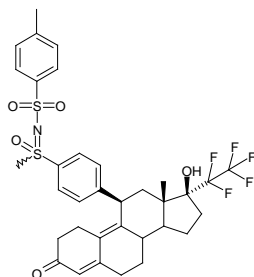


Análogamente al Ejemplo 1c) se prepararon a partir de 1,62 g del compuesto preparado en el Ejemplo 6a) por reacción con ácido sulfúrico semiconcentrado en metanol, 1,02 g del compuesto del título.

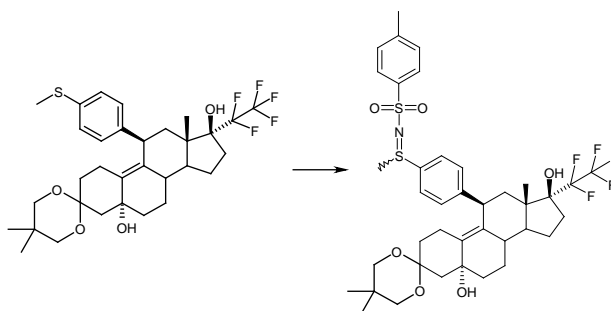
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,15–7,40 m (7H); 7,06 d (2H); 5,78 sbr (1H); 4,40 dbr (1H); 4,08 s (2H); 0,59 s (3H).

Ejemplo 7

N-[[4-[(11β,17β)-17-hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]fenil](RS)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]-4-metilbencensulfonamida



a) N-[[4-[(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-5',5',13-trimetil-17-(pentafluoroetil)-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il]fenil](RS)(metil)-λ⁴-sulfaniliden]-4-metilbencensulfonamida

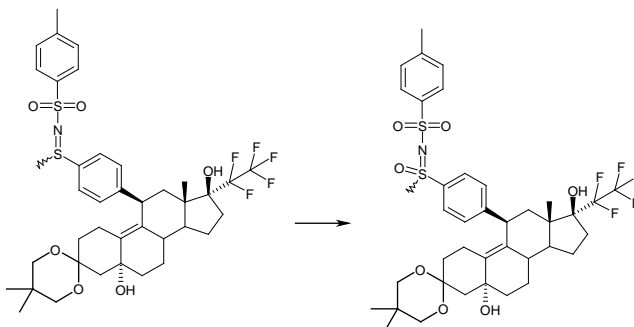


3 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 1b) se suspendieron en 80 ml de acetonitrilo. Se añadieron 1,64 g de Chloramin-T-Trihydrat® y se dejó agitar durante 20 horas a 23°C. Luego se diluyó la mezcla de reacción con 70 ml de diclorometano. Se filtró el cloruro de sodio precipitado y luego se concentró al vacío. El producto crudo se purificó

por cromatografía en gel de sílice. Se obtuvieron 3,16 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,74$ d (2H); 7,49 d (2H); 7,38 d (2H); 7,18 d (2H); 4,40 s (1H); 4,33 dbr (1H); 3,40–3,70 m (4H); 2,80 (3H); 2,37 s (3H), 1,05 s (3H); 0,89 s (3H); 0,45 s (3H) (mezcla de diastereómeros).

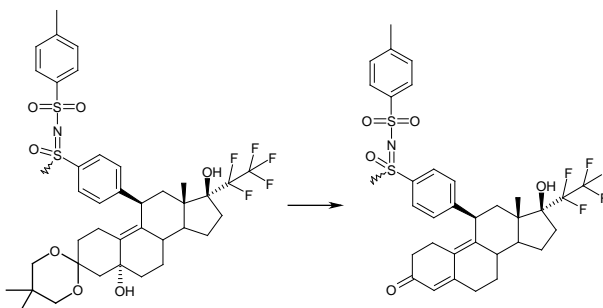
- 5 b) N-[[4-[(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-5',5',13-trimetil-17-(pentafluoro-etil)-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il]fenil](RS)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]-4-metilbencensul-fonamida



10 Se disolvieron 3,16 g del compuesto obtenido en 7a) en 2,5 ml de acetonitrilo y 1,6 ml de metanol. Se añadieron 1,22 g de carbonato de sodio y 2,34 ml de solución al 30% de peróxido de hidrógeno. Luego se dejó agitar durante 2,5 horas a 23 °C. Luego se vertió la mezcla de reacción en agua. Se extrajo varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice. Se obtuvieron 2,56 g del compuesto del título.

15 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,78$ –8,00 m (4H); 7,51 d (2H); 7,31 d (2H); 4,50 s (1H); 4,44 dbr (1H); 3,45–3,67 m (7H); 2,46 s (3H); 1,09 s (3H); 0,91 s (3H); 0,51 s (3H) (mezcla de diastereómeros).

- c) N-[[4-[(11 β ,17 β)-17-hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]fenil](RS)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]-4-metilbencensulfonamida

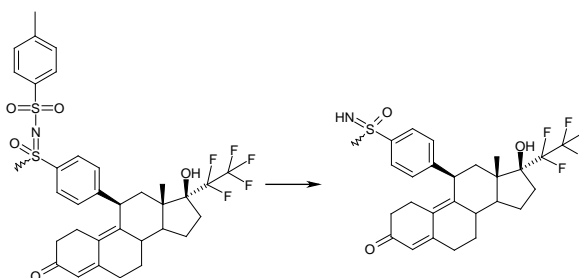


20 Análogamente al Ejemplo 1c) se prepararon a partir de 2,72 g del compuesto preparado en 7b) por reacción con ácido sulfúrico semiconcentrado en metanol 2,2 g del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,95$ d (2H); 7,86 d (2H); 7,45 d (2H); 7,28 d (2H); 5,81 sbr (1H); 4,51 dbr (1H); 3,41 s (3H); 2,40 s (3H); 0,51 s (3H) (mezcla de diastereómeros).

Ejemplo 8

(11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-[4-(RS-metilsulfonimidoil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona

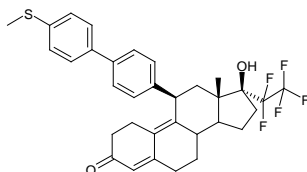


Se disolvieron 500 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 7c) en 10 ml de cloroformo. Se añadieron a 0 °C 1,15 ml de ácido sulfúrico concentrado y se dejó agitar durante 7 horas a 0 °C. A continuación, se vertió la mezcla de reacción en solución acuosa saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. Luego se alcalinizó por adición de NaOH al 5%. Se extrajo varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice. Se obtuvieron 306 mg del compuesto del título.

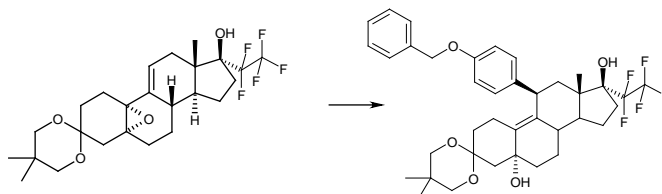
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,91 d (2H); 7,39 d (2H); 5,81 sbr (1H); 4,50 dbr (1H); 3,12 s (3H) + 3,10 s (3H); 0,56 s (3H) + 0,40 s (3H) (mezcla de diastereómeros).

Ejemplo 9

10 (11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-[4'-(metilsulfanil)bifenil-4-il]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona



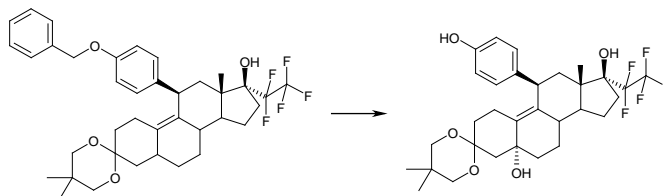
a) (5R,8S,11R,13S,14S,17S)-11-[4-(benciloxi)fenil]-5',5',13-trimetil-17-(pentafluoroetil)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxano]-5,17(4H)-diol



15 Se suspendieron 2,47 g de virutas de magnesio en 5 ml de THF y se mezclaron bajo agitación con 50 μl de dibromoetano. A la suspensión se agregó lentamente una solución de 26,7 g de 1-bromo-4-(fenilmetoxi)benzeno en 115 ml de THF a 65 °C. La solución producida se enfrió hasta 0 °C. A ello, se añadieron 301 mg de CuCl. Se agitó durante 10 minutos a 0 °C y luego se añadió lentamente una solución de 10 g de la sustancia descrita en el Ejemplo 1a) en 70 ml de THF. Se dejó llegar la mezcla de reacción bajo agitación durante aproximadamente 3 horas a 23 °C y luego se agitó a esta temperatura durante 10 horas. Luego se añadió solución acuosa saturada de NH_4Cl a la mezcla de reacción bajo enfriamiento externo. Se agitó durante otros 30 minutos y se extrajo luego varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice y posterior cristalización de una mezcla de diclorometano y éter diisopropílico. Se obtuvieron 9,7 g del compuesto del título.

20 $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,30–7,50 m (5H); 7,12 d (2H); 6,88 d (2H); 5,02 s (2H); 4,43 s (1H); 4,28 dbr (1H); 3,50–3,60 m (3H); 3,42 d (1H); 1,06 s (3H); 0,87 s (3H); 0,56 s (3H).

b) (5R,8S,11R,13S,14S,17S)-11-[4-(benciloxi)fenil]-5',5',13-trimetil-17-(pentafluoroetil)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxano]-5,17(4H)-diol

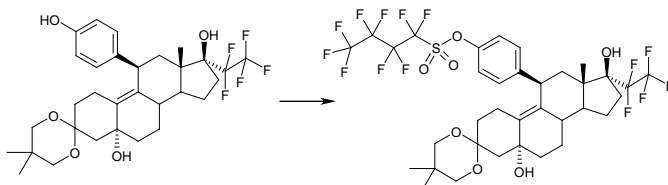


30 A una solución de 9,72 g del compuesto descrito en 9a) en 100 ml de metanol se añadieron 5,53 g de formiato de amonio y 972 mg de paladio sobre carbón activado (al 10%). Se agitó durante 2 horas a 23 °C y luego se filtró sobre Celite®. El filtrado se concentró al vacío. Se obtuvieron 8,5 g de producto crudo que se empleó sin purificación en la siguiente etapa.

35 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 7,05 d (2H); 6,70 d (2H); 4,43 sbr (1H); 4,27 dbr (1H); 3,50–3,58 m (3H); 3,41 sbr (1H); 1,94 s (3H); 0,86 s (3H); 0,54 s (3H).

c) 1-sulfonato de 4-[(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-5',5',13-trimetil-17-(pentafluoroetil)-

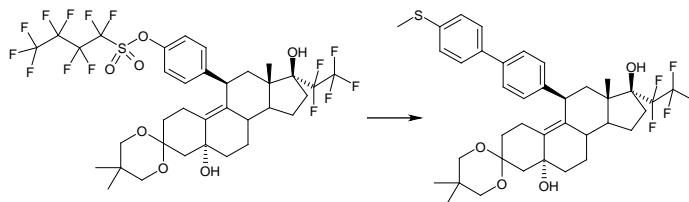
1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il]fenil-1,1,2,2,3,3,4,4,4-non fluorobutano



5 A una solución de 9,16 g del compuesto descrito en 9b) en 100 ml de THF absoluto se añadieron a 0 °C 14,64 ml de una solución 1,6 molar de *n*-butil-litio en hexano. Se dejó agitar durante 30 minutos a 0 °C y luego se añadieron lentamente 5,62 ml de fluoruro de ácido perfluorobutan-1-sulfónico. Luego se dejó agitar durante otras 1,5 horas a 0 °C. Luego se vertió la mezcla de reacción a una mezcla de 300 ml de solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y 90 ml de lejía de soda 2 N. Se agitó durante 45 minutos y luego se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El producto crudo obtenido se purificó por cromatografía en gel de sílice. Se obtuvieron 10,1 g del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,28 d (2H); 7,18 d (2H); 4,42 s (1H); 4,34 dbr (1H); 3,50–3,58 m (3H); 3,42 d (1H); 1,05 s (3H); 0,86 s (3H); 0,50 s (3H).

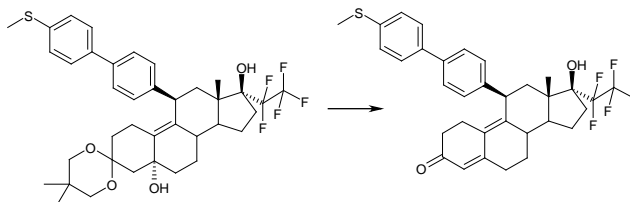
15 d) (5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5',5',13-trimetil-11-[4'-(metilsulfanil)bifenil-4-il]-17-(pentafluoroetil)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxano]-5,17(4H)-diol



20 A una solución de 1,2 g del compuesto descrito en 9c) en una mezcla de 12 ml de tolueno y 6 ml de etanol se añadieron 2 ml de una solución acuosa 2 molar de carbonato de sodio, 131 mg de cloruro de litio, 240 mg de ácido 4-(metiltio)fenilborónico y 192 mg de tetrakis(trifenilfosfina)paladio. Luego se hirvió a reflujo durante 2 horas. A continuación, se combinó la mezcla de reacción con una mezcla de acetato de etilo y agua. Se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice. Se obtuvieron 927 mg del compuesto del título.

25 ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,45–7,55 m (4H); 7,30 d (2H); 7,27 d (2H); 4,45 s (1H); 4,35 dbr (1H); 3,40–3,60 m (4H); 2,50 s (3H); 1,07 s (3H); 0,97 s (3H); 0,58 s (3H).

e) (11β,17β)-17-hidroxi-11-[4'-(metilsulfanil)bifenil-4-il]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona

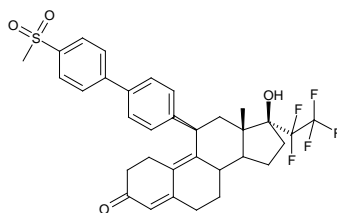


Análogamente al Ejemplo 1c) se prepararon a partir de 120 mg del compuesto preparado en 9d) por reacción con ácido sulfúrico semiconcentrado en metanol 82 mg del compuesto del título.

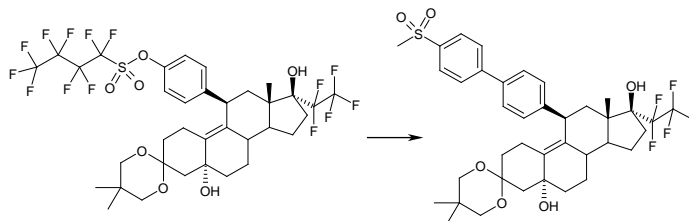
30 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,45–7,58 m (4H); 7,30 d (2H); 7,24 d (2H); 5,80 sbr (1H); 4,50 dbr (1H); 2,50 s (3H); 0,62 s (3H).

Ejemplo 10

(11β,17β)-17-hidroxi-11-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona



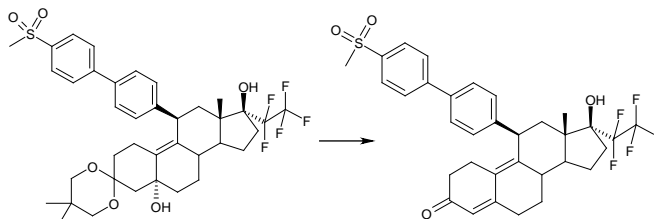
a) (5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5',5',13-trimetil-11-[4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-17-(pentafluoroetil)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxano]-5,17(4H)-diol



5 Análogamente al Ejemplo 9d) se prepararon a partir de 500 mg del ácido (4-metilsulfonylfenil)borónico descrito en el Ejemplo 9c) en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de litio, solución acuosa 2 molar de carbonato de sodio en una mezcla de tolueno y etanol, 256 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,03 d (2H); 7,80 d (2H); 7,58 d (2H); 7,39 d (2H); 4,48 s (1H); 4,45 dbr (1H); 3,45-3,65 m (4H); 3,12 s (3H); 1,10 s (3H); 0,91 s (3H); 0,62 s (3H).

10 b) (11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-[4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona



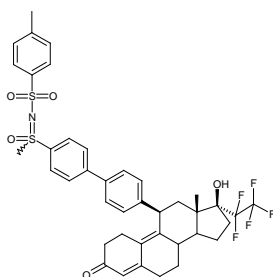
Análogamente al Ejemplo 1c) se prepararon a partir de 110 mg del compuesto preparado en 10a) por reacción con ácido sulfúrico semiconcentrado en metanol 62 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,00 d (2H); 7,75 d (2H); 7,55 d (2H); 7,30 d (2H); 5,80 sbr (1H); 4,50 dbr (1H); 3,09 s (3H); 0,65 s (3H).

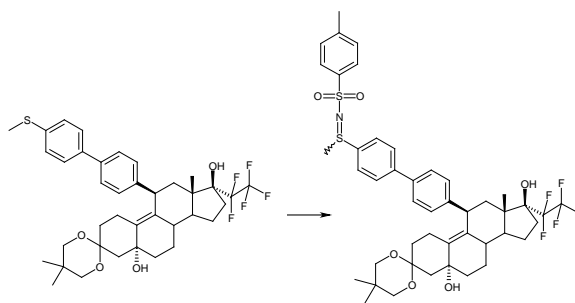
15

Ejemplo 11

N-[(4'-[(11 β ,17 β)-17-hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bifenil-4-il)(RS)(metil)oxido- λ^6 -sulfaniliden]-4-metilbencensulfonamida



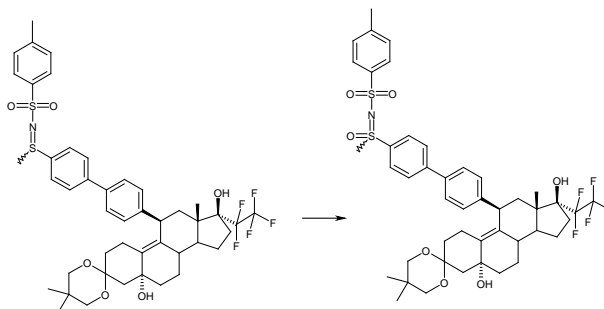
20 a) N-[(4'-[(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-5',5',13-trimetil-17-(pentafluoroetil)-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il]bifenil-4-il)(RS)(metil)- λ^4 -sulfaniliden]-4-metilbencensulfonamida



Análogamente al Ejemplo 7a) se prepararon a partir de 800 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 9d) con Chloramin-T-Trihydrat[®] en acetonitrilo 715 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,65–7,80 (6H); 7,47 d (2H); 7,30 d (2H); 7,18 d (2H); 4,45 s (1H); 4,39 dbr (1H); 3,40–3,60 m (4H); 2,87 (3H); 2,35 s (3H), 1,03 s (3H); 0,87 s (3H); 0,56 s (3H) (mezcla de diastereómeros).

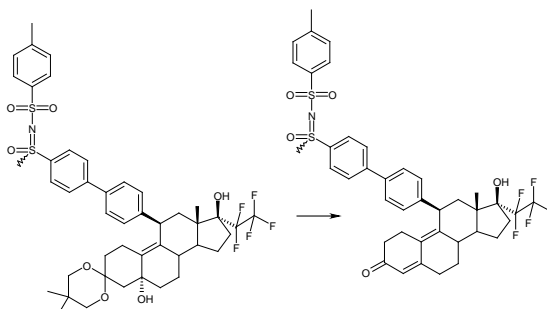
b) N-[[4'-[(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-5',13-trimetil-17-(pentafluoroetil)-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il]bifenil-4-il](RS)(metil)oxido-λ⁶-sulfaniliden]-4-metilbencensulfonamida



10 Análogamente al Ejemplo 7b) se obtuvieron a partir de 709 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 11a) por reacción con solución al 30% de peróxido de hidrógeno y carbonato de sodio en una mezcla de acetonitrilo y metanol 638 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,04 d (2H); 7,87 d (2H); 7,78 d (2H); 7,50 d (2H); 7,35 d (2H); 7,27 d (2H); 4,46 s (1H); 4,40 dbr (1H); 3,40–3,60 m (4H); 3,46 s (3H); 2,39 s (3H); 1,07 s (3H); 0,87 s (3H); 0,56 s (3H) (mezcla de diastereómeros).

c) N-[[4'-[(11β,17β)-17-hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]bifenil-4-il](RS)(metil)-oxido-λ⁶-sulfaniliden]-4-metilbencensulfonamida

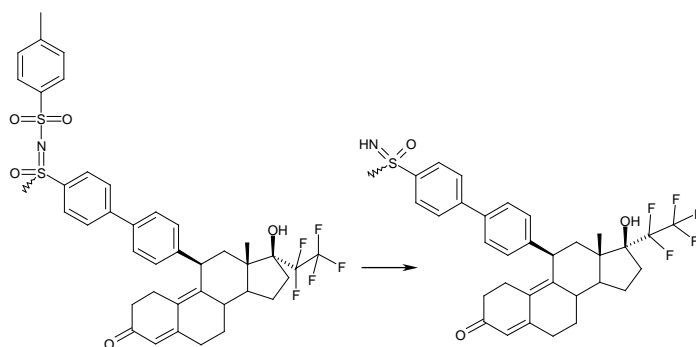


20 Análogamente al Ejemplo 1c) se prepararon a partir de 633 mg del compuesto preparado en 11b) por reacción con ácido sulfúrico semiconcentrado en metanol 523 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 8,06 d (2H); 7,87 d (2H); 7,78 d (2H); 7,52 d (2H); 7,20–7,35 m (4H); 5,80 sbr (1H); 4,51 dbr (1H); 3,45 s (3H); 2,39 s (3H); 0,62 s (3H) (mezcla de diastereómeros).

Ejemplo 12

(11β,17β)-17-hidroxi-11-[4'-(RS-metilsulfonimidoil)bifenil-4-il]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona

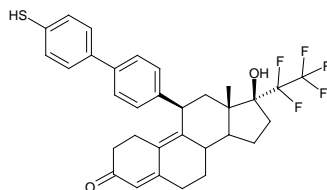


Análogamente al Ejemplo 8, se obtuvieron a partir de 500 mg del compuesto preparado en el Ejemplo 11c) por reacción con ácido sulfúrico concentrado en cloroformo 325 mg del compuesto del título.

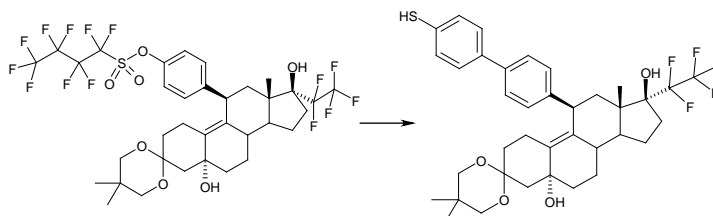
$^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,07$ d (2H); 7,74 d (2H); 7,55 d (2H); 7,30 d (2H); 5,80 sbr (1H); 4,51 dbr (1H); 3,15 s (3H); 0,64 s (3H) (mezcla de diastereómeros).

Ejemplo 13

(11 β ,17 β)-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-(4'-sulfanilbifenil-4-il)estra-4,9-dien-3-ona



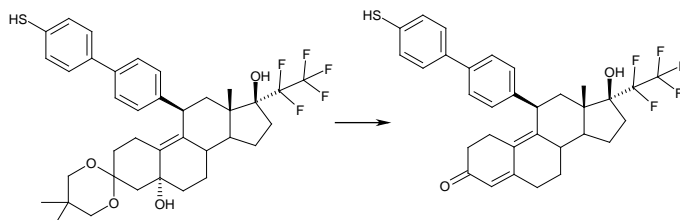
a) (5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5',5',13-trimetil-17-(pentafluoroetil)-11-(4'-sulfanilbifenil-4-il)-1,2,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-dodecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxano]-5,17(4H)-diol



Análogamente al Ejemplo 9d) se prepararon a partir de 1 g del compuesto descrito en el Ejemplo 9c) y ácido (4-mercaptofenil)borónico en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de litio, solución acuosa 2 molar de carbonato de sodio en una mezcla de tolueno y etanol 478 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,14$ -7,32 m (8H); 4,42 s (1H); 4,30 dbr (1H); 3,40-3,60 m (4H); 1,05 s (3H); 0,88 s (3H); 0,54 s (3H).

b) (11 β ,17 β)-17-hidroxi-17-(pentafluoroetil)-11-(4'-sulfanilbifenil-4-il)estra-4,9-dien-3-ona

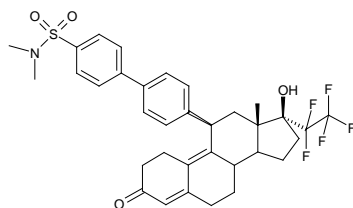


Análogamente al Ejemplo 1c), se prepararon a partir de 200 mg del compuesto preparado en 13a) por reacción con ácido sulfúrico semiconcentrado en metanol 103 mg del compuesto del título.

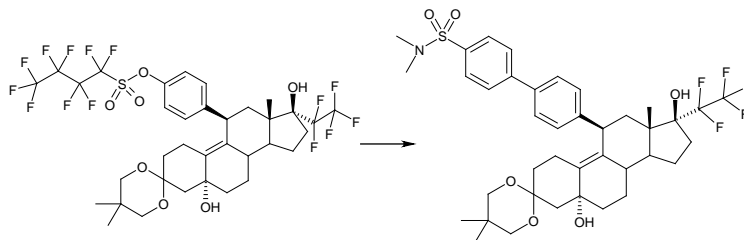
$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,20$ -7,38 m (6H); 7,11d (2H); 5,78 sbr (1H); 4,42 dbr (1H); 0,61 s (3H).

Ejemplo 14

4'-[(11 β ,17 β)-17-hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]-N,N-dimetilbifenil-4-sulfonamida



a) 4'-[(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-5',5',13-trimetil-17-(pentafluoroetil)-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il]-N,N-dimetilbifenil-4-sulfonamida



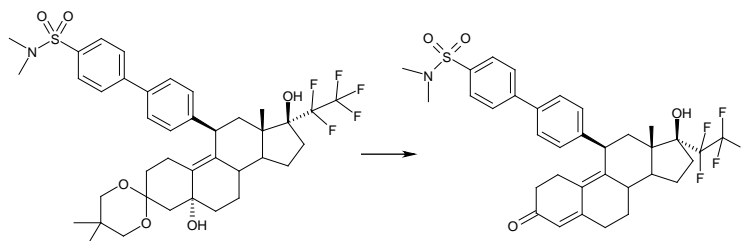
5

Análogamente al Ejemplo 9d), se prepararon a partir de 300 mg del compuesto descrito en el Ejemplo 9c) y ácido [4-[(dimetilamino)sulfonyl]fenil]borónico en presencia de tetrakis(trifenilfosfina)paladio, cloruro de litio, solución acuosa 2 molar de carbonato de sodio en una mezcla de tolueno y etanol 235 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,83 d (2H); 7,73 d (2H); 7,52 d (2H); 7,33 d (2H); 4,47 s (1H); 4,39 dbr (1H); 3,40-3,60 m (4H); 2,75 s (6H); 1,06 s (3H); 0,88 s (3H); 0,57 s (3H).

10

b) 4'-[(11β,17β)-17-hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]-N,N-dimetilbifenil-4-sulfonamida



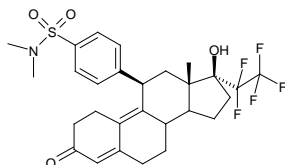
Análogamente al Ejemplo 1c), se prepararon a partir de 230 mg del compuesto preparado en 14a) por reacción con ácido sulfúrico semiconcentrado en metanol 113 mg del compuesto del título.

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,83 d (2H); 7,72 d (2H); 7,55 d (2H); 7,30 d (2H); 5,80 sbr (1H); 4,52 dbr (1H); 2,75 s (6H); 0,64 s (3H).

15

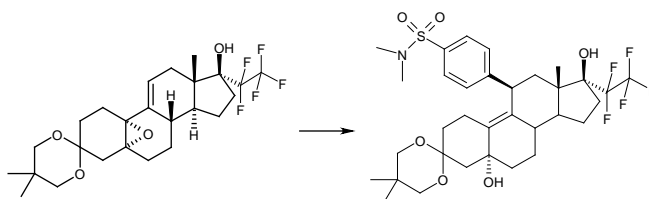
Ejemplo 15

4'-[(11β,17β)-17-hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]-N,N-dimetilbencensulfonamida



a) 4'-[(5R,8S,11R,13S,14S,17S)-5,17-dihidroxi-5',5',13-trimetil-17-(pentafluoroetil)-1,2,4,5,6,7,8,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidroespiro[ciclopenta[a]fenantren-3,2'-[1,3]dioxan]-11-il]-N,N-dimetilbencensulfonamida

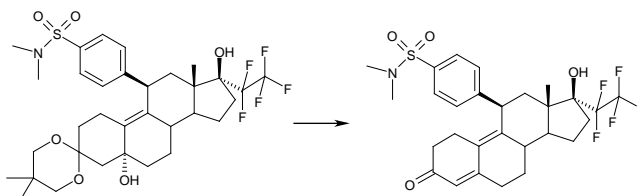
20



5 Se diluyeron 5,1 ml de una solución 2 molar de cloruro de diisopropilmagnesio en éter dietílico bajo enfriamiento ($-10\text{ }^{\circ}\text{C}$) con 10 ml de THF. Luego se añadieron gota a gota 8,12 ml de una solución 2,5 molar de *n*-butil-litio en hexano a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 minutos. Se dejó agitar durante 2 horas y luego se añadieron 15,1 mg de CuCl. Después de haber agitado durante otros 5 minutos, se añadió una solución de 500 mg de la sustancia descrita en el Ejemplo 1a) en 5 ml de THF. Se dejó agitar durante 3 horas a $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ y luego se calentó lentamente hasta $23\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se agitó durante otras 12 horas a $23\text{ }^{\circ}\text{C}$. Luego se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl a la mezcla de reacción bajo enfriamiento externo. Se agitó durante otros 30 minutos y se extrajo luego varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice. Se obtuvieron 214 mg del compuesto del título.

10 $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,65\text{ d}$ (2H); $7,40\text{ d}$ (2H); $4,45\text{ s}$ (1H); $4,38\text{ dbr}$ (1H); $3,40\text{--}3,60\text{ m}$ (4H); $2,69\text{ s}$ (6H); $1,03\text{ s}$ (3H); $0,89\text{ s}$ (3H); $0,49\text{ s}$ (3H).

b) 4-[(11 β ,17 β)-17-hidroxi-3-oxo-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-11-il]-*N,N*-dimetilbencensulfonamida



15 Análogamente al Ejemplo 1c) se prepararon a partir de 100 mg del compuesto preparado en 15a) por reacción con ácido sulfúrico semiconcentrado en metanol 74 mg del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,69\text{ d}$ (2H); $7,38\text{ d}$ (2H); $5,80\text{ sbr}$ (1H); $4,04\text{ dbr}$ (1H); $2,68\text{ s}$ (6H); $0,52\text{ s}$ (3H)

20 **Ejemplo 16 Acción antagonista del receptor de progesterona en transfectandos estables de células de neuroblastoma humano (células SK-N-MC) con el receptor A de progesterona humana o receptor B de progesterona humana y un constructo de informante MTV-LUC**

Se incubaron células SK-N-MC (células de neuroblastoma humano), que están transfectadas de modo estable con plásmidos, que expresan en receptor de progesterona-B humana (pRChPR-B-neo) o el receptor de progesterona-A humana (pRChPR-A-neo) y un constructo de informante (pMMTV-LUC), durante 24 horas ya sea en ausencia (control negativo) o en presencia de crecientes cantidades del correspondiente compuesto de ensayo (0,01 nmol/l, 0,1 nmol/l, 1 nmol/l, 10 nmol/l, 100 nmol/l y $1\text{ }\mu\text{mol/l}$), a fin de determinar la eficacia agonista. Como control positivo de la inducción del gen informante, se trataron las células con el gestágeno sintético promegestona (0,01 nmol/l, 0,1 nmol/l, 1 nmol/l, 10 nmol/l, 100 nmol/l y $1\text{ }\mu\text{mol/l}$). Para determinar la actividad antagonista, se trataron las células con 0,1 nmol/l de promegestona y adicionalmente con crecientes cantidades del correspondiente compuesto de ensayo (0,01 nmol/l, 0,1 nmol/l, 1 nmol/l, 10 nmol/l, 100 nmol/l y $1\text{ }\mu\text{mol/l}$). La actividad del gen informante LUC (LUC = luciferasa) se determinó en lisados celulares y se midió como RLU (relative light units). Todos los valores de medición se indican como % de eficacia y como concentraciones EC_{50} o IC_{50} .

Además del compuesto de ensayo, se ensayaron como compuestos comparativos 11 β -(4-acetilfenil)-20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-ona y 20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-11 β -[4-(hidroxiacetil)fenil]-19-nor-17 α -pregna-4,9-dien-3-ona, ejemplos muy potentes y por ello preferidos de los documentos WO 98/34947 y WO 2008/058767.

a) actividad agonista:

Ninguno de los compuestos de ensayo mencionados muestra una actividad agonista.

b) actividad antagonista:

40 Todos los compuestos mencionados muestran una eficacia antagonista del 100%. La potencia de acción antagonista de los compuestos se resume en la tabla 1.

Compuesto	Receptor de progesterona-A (PR-A)		Receptor de progesterona-B (PR-B)	
	Potencia	Eficacia	Potencia	Eficacia
	IC ₅₀ [nmol/l]	[%]	IC ₅₀ [nmol/l]	[%]
11β-(4-acetilfenil)-20,20, 21,21, 21-pentafluoro-17-hidroxi-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-3-ona	0,014	100	0,02	100
20,20,21,21,21-pentafluoro-17-hidroxi-11β-[4-(hidroxiacatil)fenil]-19-nor-17α-pregna-4,9-dien-3-ona	0,18	100	0,28	100
Ejemplo 1	0,011	100	0,012	100
Ejemplo 2	0,01	100	0,01	100
Ejemplo 3	0,11	100	0,12	100
Ejemplo 4	0,096	100	0,087	100
Ejemplo 5	0,1	100	0,09	100
Ejemplo 6	0,2	100	0,23	100
Ejemplo 7	1,0	100	0,8	100
Ejemplo 8	0,9	100	0,9	100
Ejemplo 9	0,01	100	0,01	100
Ejemplo 10	0,011	100	0,013	100
Ejemplo 11	0,01	100	0,01	100
Ejemplo 12	0,08	100	0,08	100
Ejemplo 13	0,072	100	0,072	100
Ejemplo 14	0,01	100	0,01	100
Ejemplo 15	0,1	100	0,2	100

Ejemplo 17 Ensayo abortivo en ratas hembras

5 La acción de la progesterona y del receptor de progesterona son una premisa básica para un embarazo o preñez exitosos en animales mamíferos. La acción antagonista de progesterona del compuesto según la invención y de los compuestos de los ejemplos comparativos 1 y 8 se ensayó en ratas preñadas (6 ratas por grupo) del día 5 a 7 post coitum en condiciones convencionales de mantenimiento y alimentación. Después de un exitoso apareamiento, se aleatorizaron los animales preñados (presencia de esperma en frotis vaginal el día 1 de embarazo = d1 p.c.) y se asignaron al grupo de tratamiento y al grupo de control. Los animales recibieron luego por vía subcutánea u oral 10 0,15, 0,5, 1,5 o 5 mg/kg del compuesto de ensayo o 1,0 ml/kg de vehículo (benzoato de bencilo/aceite de ricino: 1+4 [v/v]) diariamente del día 5 al día 7 (d5 - d7 p.c.).

La autopsia se realizó el día 9 (d9 p.c.). Como magnitud identificatoria de la acción antagonista del receptor de progesterona, se ensayó el útero respecto de la presencia de sitios de anidación. En este caso, se evaluó como aborto la ausencia completa, pero también la presencia de sitios de anidación patológicos, hemorrágicos o, caso contrario, anormales el día 9 (d9 p.c.). Los resultados de los ensayos están representados en la tabla 3.

Tabla 3: Resultados en la rata (terminación de la preñez precoz)

Compuesto de ensayo según	Dosis diaria [mg/kg] s.c. o p.o.	Tasa de aborto [%]
Vehículo		0
Ejemplo 1 (11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-[4-(metilsulfanil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona	0,5	80
	1,5	100
	5,0	100
Ejemplo 4 (11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona	0,15	40
	0,5	100
	1,5	100
	5,0	100
Ejemplo 8 (11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-[4-(RS-metilsulfonimidoil)-fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona	0,15	40
	0,5	100
	1,5	100
	5,0	100

Ejemplo 18) Estabilidad metabólica de (11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona y (11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-[4'-(metilsulfonil)-bifenil-4-il]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona en microsomas hepáticos humanos (HLM)

Se emplearon microsomas hepáticos humanos aislados (HLM) para evaluar la estabilidad metabólica de compuestos de los ejemplos.

Las incubaciones se realizaron con 2,4 ml de solución de HLM (0,5 mg/ml de contenido proteico), 30 μ l del compuesto de ensayo (concentración final 1 μ M) y 0,6 ml de la mezcla de cofactor (= sistema generador de NADPH de 3 UI de glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa, 14,6 mg de glucosa-6-fosfato, 1,2 mg de NADP) a 37 °C en 100 mM de tampón de fosfato a pH 7,4. Se extrajeron muestras en 6 momentos (2 – 60 min), se precipitaron con igual volumen de metanol y se calculó el rehallazgo de las sustancias de ensayo empleadas en el sobrenadante por medio de análisis de LC-MS/MS. Del tiempo de vida media de la degradación de la sustancia calculado, se puede calcular la clearance intrínseca de la sustancia en la preparación de microsomas hepáticos. Con su ayuda, se puede pronosticar una clearance in vivo (metabólica) respecto de las reacciones de fase I, tomando como base distintas magnitudes fisiológicas según el modelo bien agitado. La clearance in vivo (metabólica) pronosticada correspondientemente para los compuestos de ensayo (11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona y (11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona en el ser humano era muy baja con 0,1 L/h/kg o < 0,01 L/h/kg.

Ejemplo 19) Permeación de (11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona en células Caco-2

Para los estudios de permeación, se cultivaron las células Caco2 con una cantidad celular de 300000 células/ml en cartuchos de filtro Transwell Clear (poliéster; tamaño del poro 0,4 μ m) en una placa de cultivo celular de 12 cavidades durante al menos 14 días en medio de cultivo celular (1,5 ml) a 37 °C, 5% de CO₂ y 95% de humedad ambiente. Antes del ensayo, se determinó, para la verificación de la "estanqueidad" de la monocapa celular, la resistencia transepitelial (valor TEER), que debe ser mayor que 300 Ω cm². Luego se intercambió el medio de cultivo celular por tampón de transporte caliente (0,5 ml apical, 1,5 ml basolateral) y se equilibraron las células allí durante 5 min. El ensayo de permeabilidad se realizó con doble determinación con una concentración de sustancia de 2 μ M. Al comienzo del experimento, se extrajeron 100 μ l (Ap0min) del compartimiento apical y se mezclaron de inmediato con 100 μ l de solución helada de detención. Los filtros se incubaron luego a 37 °C bajo suave agitación durante 90 min, luego nuevamente se extrajeron 100 μ l del lado apical (Ap90min) y 400 μ l del lado basolateral (Bas90min) y se mezclaron con el mismo volumen de solución de detención. Después de una ulterior dilución de las muestras con cuatro veces el volumen de solución de detención/tampón de transporte (1+1), precipitaron durante la noche a -20 °C y el sobrenadante se midió analíticamente por medio de LCMS/MS. Por medio de la fórmula mencionada más abajo, se calculó el valor Papp de las sustancias.

$$P_{app} = \frac{V_{res}}{A \cdot C_{t0, don}} \cdot \frac{\Delta C_{res}}{\Delta t}$$

V_{res} : volumen del tampón del lado del receptor; A : superficie de filtro = 1 cm²; $C_{t0, don}$: concentración de la sustancia del lado del donante; $\Delta C_{res}/\Delta t$: modificación de la concentración de sustancia respecto del tiempo del lado del receptor

- 5 La (11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona mostró en este ensayo una permeación muy alta de 104 nm/s.

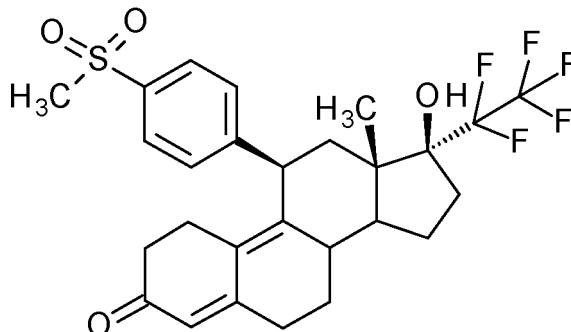
Ejemplo 20) Ensayo de la acción sobre el sistema cardiocirculatorio (incl. ECG) de perros Beagle narcotizados

- 10 Se disolvió (11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona en una mezcla de PEG 400 y se administró HP- β -CD (60% de PEG 400, 40% de HP- β -CD al 30%) por vía intravenosa a perras Beagle narcotizadas. El peso corporal de las perras era > 9 kg. Por grupo se trataron 3 perras y adicionalmente 3 perras en el grupo de control. Se administraron en 3 infusiones consecutivas durante 30 minutos cada vez 0,1; 0,33 y 1 mg/kg de sustancia. La cantidad máxima de vehículo era de 0,4 ml por kg durante 30 minutos.
- 15 A los animales se extrajeron muestras de sangre en distintos momentos. Los máximos niveles en plasma (promedio de los tres animales) eran al final de la tercera infusión de 1650 ng/ml.

En el rango de dosis ensayado, no se observó en comparación con el control ningún efecto biológicamente relevante sobre el sistema cardiocirculatorio (presión sanguínea arterial pulmonar, presión sanguínea arterial sistémica, frecuencia cardíaca, ECG).

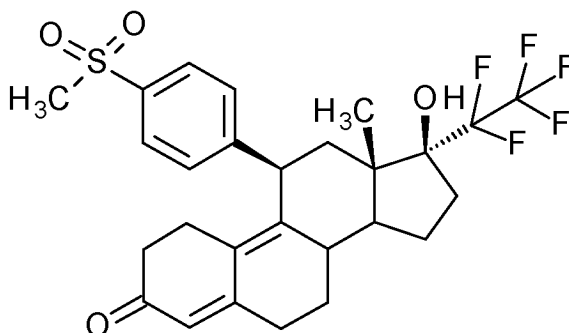
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto (11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona



para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades.

- 5 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para el tratamiento y la profilaxis de fibroides uterinos, endometriosis, sangrados menstruales severos, meningiomas, carcinomas de mama hormonodependientes y de trastornos asociados a la menopausia o para el control de fertilidad y anticoncepción en caso de emergencia.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 para el tratamiento y la profilaxis de fibroides uterinos o endometriosis.
- 10 4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 para el tratamiento y la profilaxis de fibroides uterinos.
5. Uso del compuesto (11 β ,17 β)-17-hidroxi-11-[4-(metilsulfonil)fenil]-17-(pentafluoroetil)estra-4,9-dien-3-ona



para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades.

- 15 6. Uso del compuesto según la reivindicación 5 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de fibroides uterinos, endometriosis, sangrados menstruales severos, meningiomas, carcinomas de mama hormonodependientes y de trastornos asociados a la menopausia o para el control de fertilidad y anticoncepción en caso de emergencia.
7. Uso del compuesto según la reivindicación 6 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y la profilaxis de fibroides uterinos o endometriosis.
- 20 8. Uso del compuesto según la reivindicación 7 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y la profilaxis de fibroides uterinos.
9. Medicamento que contiene el compuesto como se define en la reivindicación 1 en combinación con un adyuvante inerte, no tóxico, farmacéuticamente apropiado para el tratamiento y/o la profilaxis de fibroides uterinos, endometriosis, sangrados menstruales severos, meningiomas, carcinomas de mama hormonodependientes y de trastornos asociados con la menopausia o para el control de fertilidad y anticoncepción en caso de emergencia.
- 25 10. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 9 para el tratamiento y la profilaxis de fibroides uterinos o endometriosis.
11. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 10 para el tratamiento y la profilaxis de fibroides uterinos.