

56573

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. 05000566

Solicitud de patente PCT fase nacional

Solicitud internacional No. PCT/EP03/06172

Titular: SCHERING AKTIENGESSELLSCHAFT

Yo, LUIS PATIÑO LEYVA, vecino de Bogotá, D. C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, obrando como apoderado sustituto del solicitante, en la solicitud de patente de la referencia, doy respuesta al Oficio No. 12024, notificado por fijación en lista en Febrero 24 de 2005, cuyo término fue prorrogado mediante memorial radicado el 1 de Abril de 2005, donde se presentaron los documentos en los cuales consta la cesión del derecho a la patente de los inventores al solicitante, en los siguientes términos:

1. De acuerdo con el Óficio arriba citado, estoy presentando, aquí anexos, los siguientes documentos:

a. la traducción al castellano del texto de la solicitud de patente PCT/EPO3/06172, como fue presentada y publicada;

b. la traducción al castellano del texto de la solicitud de patente PCT/EPO3/06172 con las modificaciones bajo el artículo 19;

c. la traducción al castellano del texto de la solicitud de patente PCT/EPO3/06172 con la segunda modificación realizada.

Acompaño al presente memorial la sustitución del Poder a mi favor para este caso.

En vista de lo anterior solicito se sirva continuar con el trámite de esta solicitud de patente.

De la señora Jefe,

Atentamente,


LUIS PATIÑO LEYVA

CC 2.930.616 de Bogotá

T.P. No. 2698

2
221

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

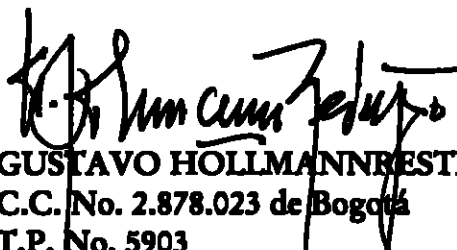
DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

E. S. D.

REF: Expediente No. 05000566
Solicitud de patente PCT fase nacional
Solicitud internacional No. PCT/EP03/06172
Titular: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT.

Yo, GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO, mayor de edad, domiciliado en Santafé de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 5903, atentamente digo a usted, que sustituyo el poder con que obro al doctor LUIS PATIÑO LEYVA, domiciliado en Santafé de Bogotá D.C., portador de la tarjeta profesional No. 2698, con las mismas facultades con que me fue conferido para este caso.

Señor Superintendente,


GUSTAVO HOLLMANN RESTREPO
C.C. No. 2.878.023 de Bogotá
T.P. No. 5903

Acepto la sustitución,


LUIS PATIÑO LEYVA
C.C. No. 2.930.616 de Bogotá
T.P. No. 2698

24 FEB 2004

GILBERTO CASTRO CASTRO Notario (Cuarto)

77. Letter to the Editor

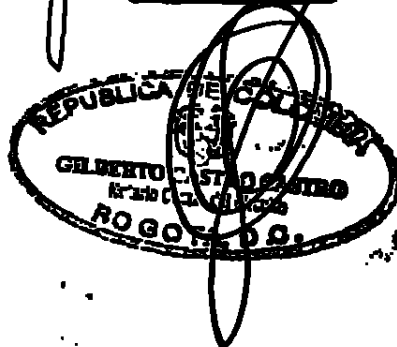
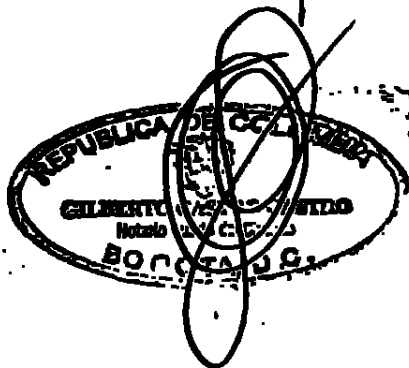
de NOBOTA. TP # 5903 CS.

Que la(s) firma(s) y huella dactilar(es) del presente documento es (son) suya (-) y que es el/los representante(s) de la/o.

En constancia firma(n)

HUELLA (\$)

keputusan



- (12) **Publicación de la solicitud internacional bajo PCT**
 (19) **Organización Mundial de Propiedad Intelectual**
Oficina Internacional
 (43) **Fecha de publicación internacional : 18 de diciembre de 2003**
(18.12.2003)
 (10) **Número de publicación internacional: WO 03/104253 A2**
-

- (51) **Clasificación internacional de patentes: C07J**
 (21) **Número de solicitud internacional: PCT/EP03/06172**
 (22) **Fecha de presentación internacional: 11 de junio de 2003 (11.06.2003)**
 (25) **Idioma de la presentación: alemán**
 (26) **Idioma de la publicación: alemán**
 (30) **Antecedentes de prioridad: 102 26 326.4 11 de junio de 2002**
(11.06.2002) DE
 (71) **Solicitante: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE], Möllers-**
trasse 178, 13353 Berlin (DE).
 (72) **Inventor: KOSEMUND, Dirk; Ulan-Bator-Str. 51, 99091 Erfurt (DE). MÜ-**
LLER, Gerd; Magdelstieg 132, 07745 Jena (DE). HILLISCH, Alexander;
Herderstr. 28, 07743 Jena (DE). FRITZEMEIER, Karl-Heinrich; Rabenstr.
5a, 15503 Berlin (DE). MUHN, Peter; Markgrafenstr. 61, 13465 Berlin
(DE).
 (81) **Estados designados(nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,**
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI,
NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
 (84) **Estados designados(regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW,**
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente euroasiática (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

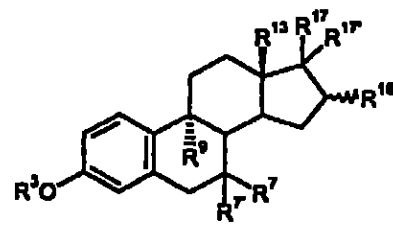
Publicado:

- sin Informe de búsqueda internacional y a ser publicado nuevamente después de recibido el Informe.

Véanse las explicaciones („Guidance Notes on Codes an Abbreviations”) al comienzo de cada edición regular de la Gaceta-PCT para la explicación del código de dos dígitos y de las otras abreviaturas

(54) **Título: Estratrienos 9-alfa-sustituidos como estrógenos de eficacia selectiva**

(57) **Resumen: Nuevos estratrienos 9 α -sustituidos de la fórmula general I**



(I)

donde R^3 , R^7 , $R^{7'}$, R^{13} , R^{16} y R^{17} y $R^{17'}$ tienen los significados indicados en la descripción, así como R^9 es un radical alqueno de cadena lineal o ramificada, opcionalmente halogenado de modo parcial o total con 2 a 6 átomos de carbono, un radical etinilo o prop-1-ino, como ingredientes activos farmacéuticos, que presentan *in vitro* una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata y que presentan *in vivo*, con preferencia, un efecto preferencial en el ovario en comparación con el útero. El invento también se refiere a la preparación de estos estratrienos, a su aplicación terapéutica y a formas de administración farmacéuticas que contienen los nuevos compuestos. La invención se refiere, además, al uso de estos compuestos para el tratamiento de enfermedades y estados originados por deficiencia de estrógenos.

f
2
224

Estratrienos 9-alfa-sustituidos como estrógenos de eficacia selectiva

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos como ingredientes activos farmacéuticos que presentan *in vitro* una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata y que presentan *in vivo* un efecto preferencial en el ovario en comparación con el útero, a su preparación, a su aplicación terapéutica y a formas farmacéuticas que contienen los nuevos compuestos.

En el caso de los compuestos químicos se trata de nuevos estrógenos esteroides selectivos de tejidos.

Antecedentes de la invención

La eficacia de los estrógenos en el tratamiento de síntomas originados por deficiencia hormonal como sofocación, atrofia de los órganos blanco de los estrógenos e incontinencia, así como la aplicación exitosa de terapias con estrógenos para evitar la pérdida de masa ósea en mujeres peri y posmenopáusicas, está bien documentada y goza de aceptación general (Grady et al., 1992, Ann Intern Med 117: 1016-1037). Asimismo está bien documentado el hecho de que la terapia de reemplazo con estrógenos en mujeres posmenopáusicas o en mujeres con disfunción ovárica de otro origen reduce el riesgo de enfermedades cardiocirculatorias respecto de las mujeres no tratadas con estrógenos (Grady et al., loc. cit.).

En la terapia de reemplazo con estrógenos u hormonas convencional (*Hormone Replacement Therapy* = HRT) se aplican estrógenos naturales como estradiol y estrógenos conjugados de orina de caballo ya sea solos o en combinación con un gestágeno. En lugar de los estrógenos naturales también pueden utilizarse derivados obtenidos por esterificación como, por ejemplo, el valerato de 17 β -estradiol.

Debido al efecto estimulante de los estrógenos usados sobre el endometrio, que produce un aumento del riesgo de carcinoma de endometrio (Harlap, S., 1992, *Am J Obstet Gynecol* 166: 1986-1992), se aplican con preferencia en la terapia de reemplazo hormonal preparados combinados de estrógeno/gestágeno. El componente gestágeno en la combinación estrógeno/gestágeno evita una hipertrofia del endometrio, sin embargo, también está ligada con la combinación con contenido de gestágeno la presencia de hemorragias intermenstruales no deseadas.

Los estrógenos selectivos representan una alternativa más novedosa para los preparados combinados de estrógeno/gestágeno. Hasta ahora se entiende por estrógenos selectivos aquellos compuestos que actúan en forma de estrógenos sobre el cerebro, los huesos y el sistema vascular debido a su efecto parcial antiuterotrófico (es decir, antiestrogénico), pero no en forma proliferativa sobre el endometrio.

Una clase de sustancias que satisfacen el perfil desea-

do de un estrógeno selectivo en forma parcial son los llamados "Selective Estrogen Receptor Modulators" (SERM) (R. F. Kauffman, H. U. Bryant, 1995, DNAP 8 (9): 531-539). En este caso se trata de agonistas parciales del subtipo de receptores de estrógenos 'ER α '. Sin embargo, este tipo de sustancias es ineficaz en cuanto a la terapia de trastornos posmenopáusicos agudos como, por ejemplo, las sofocaciones. Como ejemplo de un SERM se hace mención del raloxifeno introducido hace poco tiempo para la indicación osteoporosis.

Para el tratamiento de trastornos de la fertilidad en la mujer, frecuentemente ocasionado por disfunción ovárica quirúrgica, medicamentosa o de otro origen, se abren nuevas posibilidades terapéuticas mediante la aplicación de nuevos estrógenos selectivos. El tratamiento de la fertilidad *in vitro* es un procedimiento establecido desde hace más de 20 años. Se conocen numerosos métodos para el tratamiento de infertilidad de origen ovárico con gonadotropinas exógenas. Administrando gonadotropinas como FSH (FSH = *Follikel Stimulierendes Hormon*, 'hormona estimulante de los folículos) debe provocarse una estimulación de los ovarios para posibilitar una sana maduración de los folículos.

El folículo es la unidad funcional del ovario y tiene dos funciones: aloja a los oocitos y les proporciona la posibilidad de crecimiento y maduración. La foliculogénesis comprende el desarrollo de un folículo ovárico desde el es-

tadio primordial hasta un folículo antral en permanente aumento de tamaño, que representa el último estadio previo a la ovulación. Sólo un folículo antral de óptimo desarrollo puede liberar un óvulo maduro a través de la ovulación.

Las pacientes con infertilidad de origen ovárico (PCOS = *Syndrom der Polycystischen Ovarien*, 'síndrome de ovarios poliquísticos) padecen de una maduración folicular perturbada que está ligada tanto con trastornos hormonales y ovulatorios como con óvulos insuficientemente maduros. La cantidad de folículos primarios y secundarios es, en este caso, unas dos veces más grande que en el ovario normal (Hughesden et al., *Obstet. Gynecol. Survey* 37, 1982, pág. 59-77).

Hay indicios de que los estadios de desarrollo tempranos de la foliculogénesis (implica el desarrollo del folículo primordial hasta el folículo antral) son independientes de las gonadotropinas. No queda claro cuán grande es la influencia de factores paracrinos y autocrinos conocidos sobre la foliculogénesis temprana (Elvin et al., *Mol. Cell Endocrinol.* 13, 1999, pág. 1035-1048; McNatty et al., *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, 54, 1999, pág. 3-16).

Las gonadotropinas como la FSH participan principalmente en los últimos estadios de desarrollo de la foliculogénesis de la maduración folicular, es decir, en el desarrollo desde el folículo antral temprano hasta un folículo maduro capaz de ovular.

La infertilidad *in vivo* e *in vitro* se trata preferentemente con gonadotropinas (FSH y antiestrógenos) (White et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 81, 1996, pág. 3821-3824). En el caso del tratamiento de la fertilidad *in vitro* se extraen oocitos de los folículos antrales preovulatorios, para dejarlos madurar *in vitro* en un óvulo capaz de ser fecundado. Luego de la fecundación y el desarrollo preembrional se implantan uno a tres embriones en el útero de la mujer.

El tratamiento con gonadotropinas exógenas está acompañado en varios aspectos de numerosos riesgos y efectos colaterales. El mayor riesgo consiste en una hiperestimulación de los ovarios que puede representar en casos graves un peligro serio de vida (OHSS = *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*, 'síndrome de hiperestimulación ovárica'). Otros efectos colaterales son los altos costos del tratamiento de la fertilidad *in vitro*, que corren por cuenta de las parejas. Los efectos colaterales negativos como aumento de peso, hinchazón, náuseas, vómitos y un riesgo prolongado de enfermarse de cáncer hasta ahora desconocido, se atribuyen al tratamiento con gonadotropinas.

Un método para evitar las desventajas y los riesgos mencionados consiste en provocar la maduración y la estimulación del crecimiento folicular en caso de infertilidad ovárica *in vivo* con ingredientes activos apropiados, antes de comenzar con un tratamiento con gonadotropinas exógenas.

Receptor de estrógenos beta (ER β)

Hace algunos años se descubrió el receptor de estrógenos β (ER β) como segundo subtipo de receptores de estrógenos (Kuiper et al. (1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 5925-5930; Mosselman, Dijkema (1996) Febs Letters 392: 49-53; Tremblay et al. (1997), Molecular Endocrinology 11: 353-365). El modelo de expresión del ER β se distingue del de ER α (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870). De esta manera, el ER β prepondera sobre el ER α en la próstata de rata, mientras que en el útero de rata prepondera el ER α respecto del ER β . En los ovarios se hallaron las mayores concentraciones de ARNm de ER β (Couse et al., Endocrinology 138, 1997, pág. 4612-4613).

Otros sistemas de órganos con una expresión de ER β comparativamente alta comprenden los huesos (Onoe Y. et al., 1997, Endocrinology 138: 4509-4512), el sistema vascular (Register TC, Adams MR 1998, J Steroid Molec Biol 64: 187-191), el tracto urogenital (Kuiper GJM et al. 1997, Endocrinology 138: 863-870), el tracto gastrointestinal (Campbell-Thompson 1997, BBRC 240: 478-483), así como los testículos (Mosselmann, S. et al. 1996, FEBS Lett. 392, 49-53), incluyendo los espermatozoides (Shugrue et al. 1998, Steroids 63: 498-504). La distribución tisular hace suponer que los estrógenos regulan las funciones orgánicas a través del ER β . El hecho de que el ER β sea funcional en este sentido también

resulta de investigaciones en ratones knockout ER α (ERKO) o ER β (β ERKO): la ovariectomía provoca la pérdida de masa ósea en los ratones ERKO, que puede ser eliminada por sustitución de estrógenos (Kimbrow et al. 1998, Abstract OR⁷-4, Endocrine Society Meeting New Orleans). Asimismo, el estradiol inhibe en los vasos sanguíneos de ratones ERKO hembras la proliferación de las células vasculares y de la musculatura lisa (Iafrati MD et al. 1997, Nature Medicine 3: 545-548). Estos efectos de protección del estradiol se producen probablemente en el ratón ERKO a través del ER β .

Se confirmó que el ER α y el ER β actúan funcionalmente distinto luego de la exitosa producción de ratones α ERKO y β ERKO. Conforme a ello, el ER α desempeña un papel importante en el útero adulto, en los tejidos de las glándulas mamarias, en la regulación negativa de la actividad gonadotrópica, mientras que el ER β está ligado principalmente a los procesos de la fisiología ovárica, sobre todo la foliculogénesis y la ovulación (Couse et al., Endocrine Reviews 20, 1999, pág. 358-417).

Algunas observaciones en ratones β ERKO proporcionan un indicio de una función de ER β en la próstata y la vejiga: en ratones machos mayores aparecen síntomas de hiperplasia de próstata y vejiga (Krege JH et al., 1998, Proc Natl Acad Sci 95: 15677-15682). Además, ratones ERKO hembras (Lubahn DB et al. 1993, Proc Natl Acad Sci 90: 11162-11166) y machos (Hess

12
10 231

RA et al. 1997, Nature 390: 509-512) y ratones β ERKO hembras (Krege JH, 1998, Proc Natl Acad Sci 95: 15677-15682) presentan trastornos en la fertilidad. De esta manera se documenta la importante función de los estrógenos en cuanto a la conservación de la función testicular y ovárica, así como la fertilidad.

Podría lograrse una acción selectiva de estrógenos sobre determinados órganos diana debido a la diversa distribución de tejidos o de órganos de ambos subtipos de ER a través de los ligandos específicos del subtipo. Las sustancias con preferencia por el ER β en comparación el ER α en el ensayo de unión de receptores *in vitro* fueron descritas por Kuiper et al. (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870). Hasta ahora no se ha demostrado una acción selectiva de ligandos de receptores estrogénicos específicos del subtipo sobre parámetros *in vivo* sensibles a los estrógenos.

El objeto de la presente invención consiste en poner a disposición compuestos que presentan *in vitro* una disociación en cuanto a la unión a preparaciones de receptores de estrógenos de próstata y útero de rata. Los compuestos deben presentar *in vitro* una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógenos de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógenos de útero de rata.

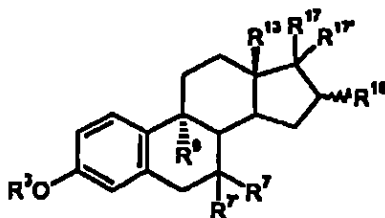
Los compuestos específicos de ER β deben provocar *in vivo* un efecto de profertilidad en el ovario. Al mismo tiempo,

18
232

los compuestos deben presentar una disociación en cuanto a la acción sobre el ovario respecto del útero. Los compuestos de la invención deben poseer cierta acción de protección contra la pérdida de masa ósea producida por la deficiencia hormonal en comparación con la acción estimulante del útero.

En un sentido más amplio, por medio de la presente invención debe ponerse a disposición una relación de estructura-efecto que permite la obtención de compuestos que poseen el perfil farmacológico antes formulado. Los compuestos de la invención deben producir en caso de infertilidad ovárica en el ovario una mejora de la fertilidad con una menor acción simultánea en el útero.

De acuerdo con la invención, el presente objeto se soluciona por medio de la preparación de derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 9 α -sustituídos de la fórmula general (I)



donde los radicales R³, R⁷, R^{7'}, R⁹, R¹³, R¹⁶, así como R¹⁷ y R^{17'} poseen, independientemente entre sí, el siguiente significado:

R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo R¹⁸, donde
R¹⁸ es un radical hidrocarburo de cadena lineal o

ramificada, saturado o no saturado con hasta 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, un radical arilo, heteroarilo o aralquilo opcionalmente sustituido, un radical acilo COR¹⁹, donde R¹⁹ es un radical hidrocarburo opcionalmente sustituido, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta tres veces no saturado, opcionalmente halogenado en forma parcial o total con hasta 10 átomos de carbono, o

R¹⁸ es un grupo R²⁰SO₂, donde

R²⁰ es un grupo R²¹R²²N, donde R²¹ y R²² son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₅, un grupo C(O)R²³, donde R²³ es un radical hidrocarburo opcionalmente sustituido, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta tres veces no saturado, opcionalmente halogenado en forma parcial o total con hasta 10 átomos de carbono, un radical cicloalquilo C₃-C₇, opcionalmente sustituido, un radical cicloalquilalquilo C₄-C₁₅ opcionalmente sustituido o un radical arilo, heteroarilo o aralquilo opcionalmente sustituido o, junto con el

átomo de N, es un radical polimetilени-
mino con 4 a 6 átomos de C o un radical
morfolino,

R' y R'' son en cada caso, independientemente entre
sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de haló-
geno,

R⁹ es un radical alquenilo o alquinilo de cadena
lineal o ramificada con 2 a 6 átomos de car-
bono, que puede estar opcionalmente fluorado
en forma parcial o total,

R¹³ es un grupo metilo o un grupo etilo,

R¹⁶ es un grupo hidroxil o un grupo R¹⁸O-, R²⁰SO₂-
u OC(O)R²³ con R¹⁸, R²⁰ y R²³ con el correspon-
diente significado indicado en R³,

R¹⁷ y R^{17'} son en cada caso, independientemente entre
sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de haló-
geno.

R¹⁶ puede estar, en cada caso, en la posición α o β.

Según una variante de la invención, se prefieren los
derivados de gonatrieno, donde R' y R'' son un átomo de
hidrógeno, R⁹ es un grupo vinilo, etinilo o prop-1-inilo, R¹⁶
es un grupo hidroxil y R¹⁷ y R^{17'} son, en cada caso, un átomo
de hidrógeno.

Además, se prefieren las siguientes combinaciones de
sustitución de halógeno, con preferencia flúor, en el átomo

de C 7 y 17: 7-mono o 7-di y R^{17} y $R^{17'}$ en cada caso un hidrógeno, 17-mono o 17-di y R^7 y $R^{7'}$ en cada caso un hidrógeno y 7-mono/ 17-mono, 7-mono/ 17-di, 7-di/ 17-mono, 7-di/ 17-di. La posición 7 α o 17 β se prefiere en los compuestos monofluorados.

Otra variante de la invención prevé, en especial, aquellos compuestos, donde R^{16} es un grupo $R^{18}O-$ o $R^{20}SO_2-O-$ con R^{18} y R^{20} con el significado indicado en R^3 .

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los siguientes compuestos:

9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

3-metoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

9 α -alil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

18a-homo-3-metoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

18a-homo-9 α -alil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

9 α -(2',2'-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -(2',2'-difluorovinil)-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

16 α -hidroxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato

9 α -alil-16 α -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato

18a-homo-16 α -hidroxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato

18a-homo-9α-alil-16α-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato

9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diil-disulfamato

9α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diil-disulfamato

18a-homo-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diil-disulfamato

18a-homo-9α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diil-disulfamato

16α-hidroxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-acetil)-sulfamato

9α-alil-16α-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-acetil)-sulfamato

18a-homo-16α-hidroxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-acetil)-sulfamato

18a-homo-9α-alil-16α-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-acetil)-sulfamato

9α-(prop-(Z)-enil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

9α-(n-propil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

9α-etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol-diacetato

18a-homo-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol-diacetato

16α-valeroiloxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

16α-acetoxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

18a-homo-16α-acetoxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

7α-fluoro-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7 α -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 17 β -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 18a-homo-7 α -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 18a-homo-7 α -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
 18a-homo-17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -
 diol
 18a-homo-17 β -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -
 diol.

Las demás posibilidades de realización de la presente invención resultan de las subreivindicaciones.

El radical hidrocarburo R¹⁸ es, por ejemplo, un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo.

Los grupos alcoxi OR¹⁸ en los compuestos de la fórmula general I pueden contener en cada caso 1 a 6 átomos de carbono, prefiriéndose los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y t-butiloxi.

Los representantes para los radicales alquilo C₁-C₅, R²¹ y R²² son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo.

Como representantes de radicales de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada R²³ con 1 a 10 átomos de carbono como máximo pueden mencionarse, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo,

isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo y decilo; se prefieren el metilo, el etilo, el propilo y el isopropilo.

Como grupo cicloalquilo C_3-C_7 debe mencionarse un grupo ciclopropilo, -butilo, -pentilo, -hexilo o -heptilo.

Un grupo cicloalquilalquilo C_4-C_{15} presenta 3 a 7 átomos de carbono en la parte cicloalquilo; los representantes típicos son los grupos cicloalquilo recién mencionados. La parte alquilo presenta hasta 8 átomos de carbono.

Como ejemplos para un radical cicloalquilalquilo C_4-C_{15} se mencionan el grupo ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentilpropilo, etc.

En el caso de un radical arilo se trata, en el sentido de la presente invención, de un radical fenilo, 1- o 2-naftilo; se prefiere el radical fenilo.

El arilo siempre comprende un radical heteroarilo. Los ejemplos de un radical heteroarilo son el radical 2-, 3- o 4-piridinilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, pirazinilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo o 3- o 4-piridazinilo.

Como sustituyentes que pueden estar presentes en un radical arilo o heteroarilo, son, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoretilo, trifluorometiltio, metoxi, etoxi, nitro, ciano, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxil, amino, mono(alquil C_{1-8})- o di(alquil C_{1-8})amino, donde ambos grupos alquilo son idénticos o dife-

rentes, di(aralquil)amino, donde ambos grupos aralquilo son idénticos o diferentes, carboxilo, carboxialcoxi, acilo C_1-C_{20} o aciloxi C_1-C_{20} .

En el caso de un radical aralquilo se trata de un radical que contiene en el anillo hasta 14, con preferencia, 6 a 10 átomos de C y en la cadena de alquilo 1 a 8, con preferencia, 1 a 4 átomos de C. De esta manera, se tienen en cuenta como radicales aralquilo, por ejemplo, bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo, piridilpropilo.

Los grupos alquilo o los radicales hidrocarburo pueden estar parcial o totalmente sustituidos por 1-5 átomos de halógeno, grupos hidroxí o alcoxi C_1-C_4 .

Por radical alquenilo C_2-C_6 se entiende, en primer lugar, un radical vinilo o alilo.

Por radical alquinilo C_2-C_6 se entiende, con preferencia, un radical etinilo o prop-1-inilo.

Los radicales acilo C_1-10 implican, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, valeroilo, isovaleroilo, pivaloilo, hexanoilo, octilo, nonilo, decanoilo.

Uno o ambos grupos hidroxilo en los átomos de C 3 y 16 pueden estar esterificados con un ácido mono o policarboxílico C_1-C_{14} alifático, de cadena lineal o ramificada, saturado o no saturado, o un ácido carboxílico aromático.

Como dichos ácidos carboxílicos para esterificar se

21
18
240

tienen en cuenta, por ejemplo:

Ácidos monocarboxílicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valeriánico, ácido isovaleriánico, ácido piválico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido acrílico, ácido propiónico, ácido metacrílico, ácido crotónico, ácido isocrotónico, ácido oleico, ácido elaidico.

Se prefiere la esterificación con ácido acético, ácido valeriánico o ácido piválico.

Ácidos dicarboxílicos: ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sabácico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mucónico, ácido citracónico, ácido mesacónico.

Ácidos carboxílicos aromáticos: ácido benzoico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, ácido naftoico, ácido o-, m- y p-toluico, ácido hidratrópico, ácido atrópico, ácido cinámico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico.

Se prefiere la esterificación con ácido benzoico.

Los ésteres de la invención de los estratrienos 9 α -sustituídos presentan ventajas como prodroga frente a los ingredientes activos no esterificados en lo que respecta a su modo de aplicación, su modo de acción, su potencia y su duración.

22
20
241

Los sulfamatos de los estratrienos 9 α -sustituidos de la invención presentan, en especial, ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas. Los efectos en cuestión ya se han descrito para otros sulfamatos esteroides (J. Steroid Biochem. Molec. Biol, 55, 395 - 403 (1995); Exp. Opinion Invest. Drugs 7, 575 - 589 (1998)).

En la presente solicitud de patente se describen esteroides, los cuales se basan en la estructura de los estra-1,3,5(10)-trienos 9 α -sustituidos, para el tratamiento de trastornos y estados mediados por el receptor de estrógeno β como estrógenos selectivos, que presentan una disociación *in vitro* respecto de su unión con preparaciones de receptores de estrógenos de próstata y útero de rata y, con preferencia, una disociación *in vivo* en cuanto a la acción en el ovario en comparación con el útero. Los compuestos poseen además cierto efecto de protección contra la pérdida de masa ósea provocada por la deficiencia hormonal.

Se halló que los estra-1,3,5(10)-trienos 9 α -sustituidos de acuerdo con la fórmula general I son apropiados como estrógenos selectivos para el tratamiento de diversos estados y trastornos que se caracterizan por un mayor contenido de receptor de estrógeno β que receptor de estrógeno α en el correspondiente tejido u órgano blanco.

La invención se refiere también a preparados farmacéuticos que contienen al menos un compuesto de la fórmula ge-

neral I (o sales de adición de tolerancia fisiológica con sus ácidos orgánicos e inorgánicos) y al uso de los compuestos de la fórmula general I para preparar medicamentos, sobre todo para las indicaciones que figuran a continuación.

Los nuevos estrógenos descritos en la presente pueden aplicarse como componentes aislados en preparaciones farmacéuticas o en combinación sobre todo con gestágenos. Se prefiere en especial la combinación de estrógenos selectivos con antiestrógenos selectivos de ER α , que tienen una eficacia periférica, es decir, que no traspasan la barrera sangre-cerebro, y con moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM). Los compuestos selectivos de ER β de la invención pueden aplicarse especialmente para preparar medicamentos para el tratamiento de trastornos de fertilidad, prevención y terapia de hiperplasia de próstata, prevención y tratamiento de humor depresivo en la mujer y en el hombre originado por la deficiencia hormonal, así como uso en la terapia de reemplazo hormonal (HRT) en el hombre y la mujer.

Un producto terapéutico que contiene un estrógeno y un antiestrógeno puro para un uso simultáneo, consecutivo o separado para la terapia estrogénica selectiva de estados perimenopáusicos o posmenopáusicos ya se ha descrito en la EP-A 0 346 014.

Las sustancias y los fármacos que las contienen son particularmente apropiados, debido a su disociación de ac-

ción en el ovario en comparación con la acción en el útero, para el tratamiento de disfunción ovárica quirúrgica, medicamentosa o de otro origen como infertilidad femenina, para estimular la foliculogénesis, para el solo tratamiento en el sentido de una mejora de la fertilidad, para sustentar el tratamiento de la fertilidad *in vitro* (IVF) en combinación con un tratamiento *in vivo* y para el tratamiento de trastornos de origen ovárico con la edad avanzada ("fertilidad tardía"), así como para el tratamiento de trastornos originados por deficiencia hormonal.

Las sustancias también son apropiadas para la terapia de afecciones ováricas como síndrome de ovario poliquístico, síndrome POF (*Premature Ovarian Failure*, 'insuficiencia ovárica prematura') y trastornos ovulatorios.

Finalmente, los compuestos de la fórmula general I pueden usarse en combinación con moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM), por ejemplo raloxifeno, para ser precisos, sobre todo para usar en la terapia de reemplazo hormonal (HRT) y para el tratamiento de trastornos ginecológicos.

Las sustancias también son apropiadas como componente único para el tratamiento de trastornos peri y posmenopáusicos, sobre todo sofocación, trastornos del sueño, irritabilidad, humor depresivo, incontinencia, atrofia vaginal y afecciones del estado anímico debidas a la deficiencia hor-

25
23
244

monal. Asimismo, el preparado es apropiado para la sustitución hormonal y la terapia de trastornos originados por deficiencia hormonal en caso de disfunción ovárica quirúrgica, medicamentosa o de otro origen.

El preparado también es adecuado para la profilaxis de pérdida de masa ósea originada por deficiencia hormonal y osteoporosis, para prevenir las enfermedades cardiocirculatorias, sobre todo las enfermedades vasculares como la aterosclerosis, hipertensión arterial y para prevenir las enfermedades neurodegenerativas originadas por la deficiencia hormonal como mal de Alzheimer y trastornos de la capacidad de memoria y de aprendizaje originados por deficiencia hormonal.

Además, las sustancias pueden aplicarse como ingredientes activos en preparados para el tratamiento de afecciones inflamatorias y del sistema inmune, sobre todo de enfermedades autoinmunes como, p.ej., artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, lupus, morbus Crohn y otras enfermedades de intestino irritable, afecciones inflamatorias de la piel como, p.ej., psoriasis, así como para el tratamiento de endometriosis.

Por otra parte, las sustancias son activas contra afecciones inflamatorias de las vías respiratorias de pulmón y bronquios como, por ejemplo, asma.

El medicamento es apropiado para la terapia y la profilaxis de afecciones originadas por deficiencia de estróge-

nos, tanto en mujeres como en hombres.

El medicamento es apropiado sobre todo en los hombres para la terapia de pérdida de masa ósea u osteoporosis originadas por deficiencia de hormonas, para la prevención de afecciones cardiocirculatorias, sobre todo enfermedades vasculares como aterosclerosis, hipertensión arterial y para la prevención de afecciones neurodegenerativas originadas por deficiencia hormonal como el mal de Alzheimer, así como la merma de la capacidad de memoria y aprendizaje originada por deficiencia hormonal, así como para la prevención y la terapia de hiperplasia de próstata.

Las sustancias pueden aplicarse para la profilaxis y la terapia de disfunciones o enfermedades dependientes de la edad en el hombre. Pueden aplicarse en especial para la prevención y el tratamiento de una reducción de andrógenos condicionada por la edad, como la testosterona y DHEA, así como la hormona del crecimiento.

Por otra parte, el medicamento es aplicable para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y del sistema inmune, sobre todo enfermedades autoinmunes en el hombre como, por ejemplo, artritis reumatoidea, MS y morbus Crohn y otras enfermedades de intestino irritable, y enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias del pulmón y los bronquios.

La cantidad de un compuesto de la fórmula general I a aplicar varía dentro de un amplio rango y puede cubrir toda

cantidad efectiva. En función del estado a tratar y el tipo de administración, la dosis del compuesto a administrar es de 0,01 µg/kg - 100 mg/kg de peso corporal, con preferencia, de 0,04 µg/kg - 1 mg/kg de peso corporal, por día.

En el ser humano, esto implica una dosis de 0,8 µg a 8 g, con preferencia, de 3,2 µg a 80 mg, por día.

Una unidad de dosis contiene, de acuerdo con la invención, 1,6 µg a 2000 mg de uno o varios compuestos de la fórmula general I.

Los compuestos y las sales de adición ácida de la invención son apropiados para la obtención de compuestos y preparados farmacéuticos. Las composiciones farmacéuticas o los medicamentos contienen como ingrediente activo uno o varios de los compuestos de la invención o sus sales de adición ácida, opcionalmente en mezcla con otras sustancias de eficacia farmacológica o farmacéutica. La preparación de los medicamentos se produce de manera conocida en sí, pudiendo usarse los excipientes farmacéuticos conocidos y usuales, así como otros vehículos y diluyentes convencionales.

Como tales vehículos y excipientes se tienen en cuenta aquellos que se indican o se recomiendan en las siguientes citas bibliográficas como excipientes para farmacia, cosmética y áreas afines: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie, volumen 4 (1953), página 1 a 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, volumen 52 (1963), página 918 ff., H. v.

Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., cuadernillo 2, 1961, página 72 u. ff.: Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg 1971.

Los compuestos pueden administrarse por vía oral o parenteral, por ejemplo, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea o percutánea. Los compuestos también pueden implantarse en el tejido.

Para la administración oral se tienen en cuenta las cápsulas, las píldoras, los comprimidos, las grageas, etc. Las unidades de dosis pueden contener, además del ingrediente activo, un vehículo de tolerancia farmacéutica como, por ejemplo, almidón, azúcar, sorbita, gelatina, lubricantes, ácido silícico, talco, etc.

Para la administración parenteral, los ingredientes activos pueden estar diluidos o suspendidos en un diluyente de tolerancia fisiológica. Como diluyentes se usan muy frecuentemente aceites con o sin aditivo de un solubilizante, una sustancia tensioactiva, un agente de suspensión o un emulsionante. Los ejemplos para los aceites utilizados son aceite de oliva, aceite de maní, aceite de semillas de algodón, aceite de porotos de soja, aceite de ricino y aceite de sésamo.

Los compuestos también pueden utilizarse en forma de

una inyección de liberación retardada o un preparado para implante, que pueden estar formulados de forma tal que se posibilite una liberación retardada del ingrediente activo.

Los implantes pueden contener como materiales inertes, por ejemplo, polímeros biodegradables o siliconas sintéticas como, por ejemplo, caucho de siliconas. Los ingredientes activos también pueden elaborarse para la aplicación percutánea, por ejemplo, en un parche.

Para preparar sistemas intravaginales (por ejemplo, anillos vaginales) o intrauterinos (por ejemplo, pesarios, espirales, DIUs, Mirena®) cargados con compuestos activos de la fórmula general I para la administración local, son apropiados diversos polímeros como, por ejemplo, los polímeros de silicona, etilenvinilacetato, polietileno o polipropileno.

Para lograr una mejor biodisponibilidad del principio activo, los compuestos también pueden formularse como clatratos de ciclodextrina. Para ello, los compuestos se transforman con α , β o γ -ciclodextrina o derivados de las mismas (PCT/EP95/02656).

De acuerdo con la invención, los principios activos también pueden encapsularse con liposomas.

Metodología

Estudios de unión de receptores de estrógeno

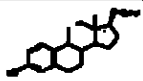
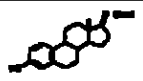
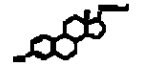
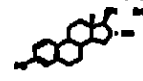
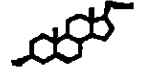
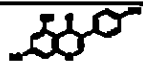
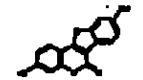
La afinidad de unión de los nuevos estrógenos selectivos fue ensayada en experimentos comparativos usando ^3H -estradiol como ligando en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata y útero de rata. La preparación del citosol de próstata y el ensayo del receptor de estrógeno con el citosol de próstata se llevó a cabo tal como fue descrito por Testas et al. (1981) (Testas J. et al., 1981, Endocrinology 109: 1287-1289).

La preparación del citosol de útero de rata así como el ensayo del receptor con el citosol que contenía ER se llevaron a cabo en principio tal como lo describieron Stack y Gorski (1985) (Stack, Gorski, 1985, Endocrinology 117, 2024-2032) con algunas modificaciones representadas por Fuhrmann et al. (1995) (Fuhrmann U. et al. 1995, Contraception 51:45-52).

Las sustancias descritas en la memoria presentan mayores afinidades de unión con el receptor de estrógeno de próstata de rata que con el receptor de estrógeno de útero de rata. En este caso se parte de la base de que el ER β prepondera sobre el ER α en la próstata de rata, y en el útero de rata prepondera el ER α sobre el ER β . La tabla 1 muestra que la relación de la unión al receptor de la próstata y útero concuerda cualitativamente con el cociente de la afinidad de unión relativa (RBA) en ER β humano y ER α de rata (según Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-

870) (tabla 1).

Tabla 1

Estrógeno	Estructura	hER α RBA*	hER β RBA*	ER β / ER α	ER útero de rata (RBA)	ER próst. de ra- ta (RBA)	ER próst./ ER úte- ro
Estradiol		100	100	1	100	100	1
Estrón		60	37	0,6	3	2	0,8
17 α - estradiol		58	11	0,2	2,4	1,3	0,5
Estriol		14	21	1,5	4	20	5
5-andros- ten-diol		6	17	3	0,1	5	50
Genis- teína		5	36	7	0,1	10	100
Cumestrol		94	185	2	1,3	24	18

*: cita de: Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870.

La tabla 2 muestra los resultados para 4 de los derivados de 9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol de la invención (compuestos 1; 2; 4; 5).

Tabla 2

Compuesto	RBA útero de rata	RBA próstata de rata
9 α -vinil-estra-1,3,5(10)- 3,16 α -diol (1)	1,2	100
9 α -vinil-estra-1,3,5(10)- 17F-3,16 α -diol (2)	2	200
9 α -di-F-vinil-estra- 1,3,5(10)-3,16 α -diol (4)	0,2	4
9 α -di-F-vinil-estra-1,3, 5(10)-13-metil-3,16 α -diol (5)	0,2	6

Los compuestos 1; 2; 4; 5 de la invención muestran una mayor afinidad de unión con el receptor de estrógeno de próstata de rata que en el receptor de estrógeno de útero de rata.

Además, se corroboró la predictividad del ER de próstata versus el sistema de ensayo de ER de útero en cuanto al efecto selectivo de tejidos por medio de investigaciones *in vivo*. Las sustancias con preferencia por el ER de próstata están disociadas *in vivo*, con preferencia, en cuanto al efecto sobre el ovario y el útero, así como la hipófisis a favor del efecto en el ovario.

Investigaciones acerca de la disociación de la acción sobre el ovario/útero e hipófisis

Las investigaciones en cuanto a la acción sobre el cre-

cimiento del útero y la ovulación (efecto indirecto por influencia de la secreción de hormonas hipofisarias) se realizan en ratas hembras adultas (de un peso corporal de 220-250 g). Las sustancias se aplican cuatro veces en cuatro días sucesivos por vía subcutánea. La primera aplicación se realiza en el metestro. Un día después de la última aplicación se realiza la autopsia. Se determina la cantidad de los óvulos en la trompa (efecto sobre la ovulación) y el peso del útero.

Mientras que el estradiol provoca una inhibición de la ovulación en función de la dosis y un aumento del peso del útero con un ED_{50} de 0,004 mg/kg de peso corporal, la sustancia de la invención 1 no ejerce efecto sobre la ovulación y el peso del útero hasta una dosis de 0,4 mg/kg de peso corporal.

Investigaciones en el ovario:

Las sustancias se ensayaron *in vivo* en ratas jóvenes con hipofisectomía. En una modificación de este método operativo se aplica a los animales un antagonista de la GnRH. Se ensaya si la sustancia estimula la proliferación de los folículos (maduración) en el ovario. El parámetro de medición es el peso del ovario.

Se asignan cinco animales (peso corporal de 40-50 g) a cada grupo de tratamiento en forma aleatoria. Los animales se alimentan *ad libitum* en jaulas de macrolon en ambientes

climatizados con un programa de luz (10 hs de oscuridad / 14 hs de luz) con una dieta estándar (altromina) y se les da agua corriente acidificada.

Para la aplicación s.c. se disuelve la sustancia de ensayo y la sustancia de control (estradiol E2) en benzoato de bencilo/aceite de ricino (1+4 v/v).

Se efectúa la hipofisectomía en ratas hembras jóvenes el día 0 y del día 1 al día 4 se trata a los animales con estradiol, el compuesto 1 ó 2 de la invención o un vehículo (aceite de ricino/benzoato de bencilo) por vía subcutánea (aplicación 1 vez por día). En la versión modificada del método, los animales reciben al mismo tiempo con el compuesto 2 ó con el vehículo y la sustancia de control estradiol durante cuatro días de tratamiento 0,5 mg/animal/día de cetrorelax. En ambos casos, los animales se matan 24 horas luego de la última aplicación y se determinan los pesos de los ovarios.

0,5 mg/animal/día del compuesto 1 durante 4 días aplicados por vía subcutánea provocan en animales con hipofisectomía un aumento comparable del peso del ovario con el estradiol con una dosis de 0,1 mg/animal/día. El vehículo no produce efecto alguno.

De esta manera, la sustancia 1 de la invención muestra una disociación del efecto en el ovario en comparación con el efecto en el útero y la hipófisis y, debido a su acción

25
33
254

estimulante de los folículos, es excelente para la indicación de preferencia, el tratamiento de la infertilidad de la mujer.

En los animales tratados con el antagonista de la GnRH, las concentraciones de 0,1 y 0,3 mg/animal/día del compuesto 2 ya mostraron en el ovario el mismo efecto que la dosis aplicada de 1 mg/animal/día de estradiol (figura X). Incluso menores dosis (0,01, 0,03 mg/animal/día) mostraron un efecto sobre el ovario y pudieron eliminar el efecto antagónico del cetrorelix (figura XX).

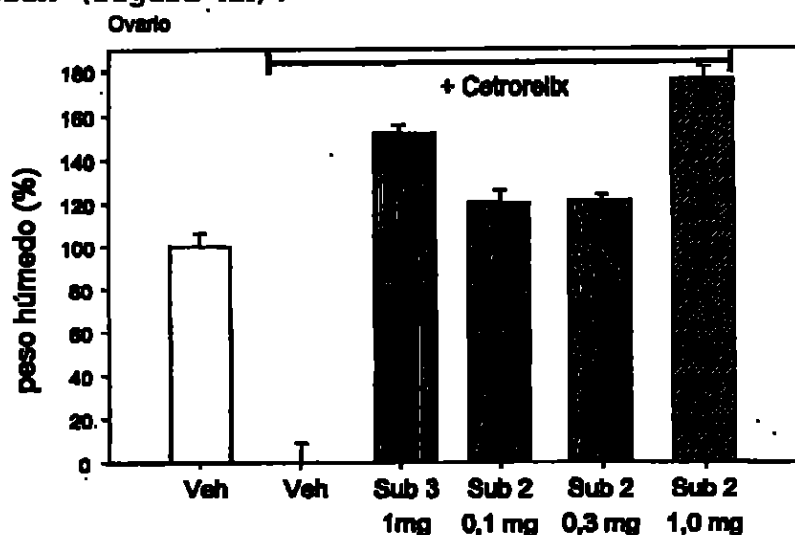


Fig. X: Modificación del peso del ovario bajo la influencia de un antagonista de la GnRH en el tratamiento con estradiol (Sub3) o diversas dosis del compuesto 2

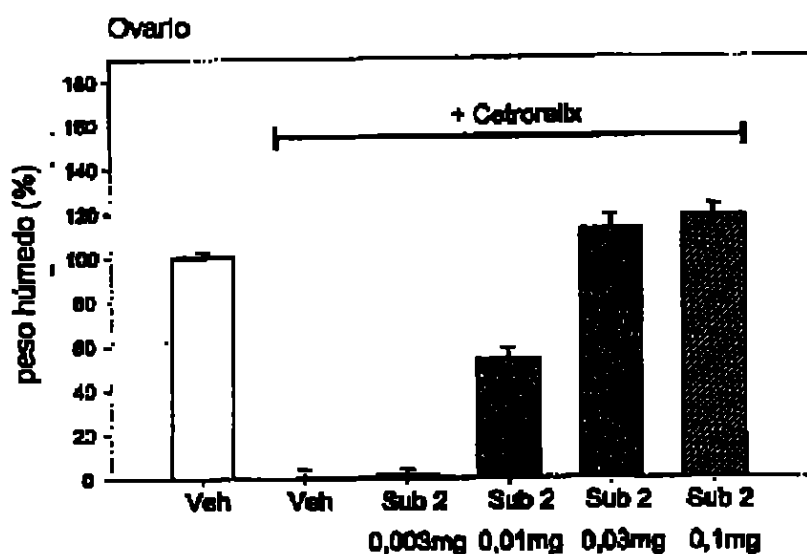


Fig. XX: Efecto positivo del compuesto 2 en menores dosis sobre el peso del ovario durante un tratamiento combinado con el antagonista de la GnRH cetorelix

De esta manera, también la sustancia 2 de la invención muestra un efecto claramente positivo en el ovario, estimulando la maduración de los folículos y, por ello, es apropiada asimismo para el tratamiento de la sub o infertilidad.

Preparación de los compuestos de la invención

Para preparar los compuestos de la fórmula general I de la invención se emplean sobre todo dos estrategias de síntesis de uso general.

Por un lado, se aplican sobre todo derivados 3,16-protectados de los estra-1,3,5(10)-trien-3,16ξ-dioles, pero opcionalmente también los dioles libres, para modificaciones de cada una de las posiciones de la estructura esteroide.

Por otro lado, análogos de estrones correspondientemente modificados que pueden obtenerse en gran cantidad por vías conocidas [para procedimientos de síntesis ilustrativos, véase J. Chem. Soc. Perk. 1, 1973, 2095 para C(9); Steroids 54, 1989, 71 para C(7)], ofrecen por transposición de la funcionalidad del oxígeno (Z. Chem. 1970, 221) de C(17) a C(16) un acceso flexible a los compuestos de la invención.

Para el caso del 3-metiléter, luego de la conversión de la cetona en una sulfonylhidrazona, en el caso más sencillo por transformación con fenilsulfonylhidrazida, se produce en una reacción de degradación la formación de la olefina C(16)-C(17) (Z. Chem. 1970, 10, 221 ff.; Liebigs Ann. Chem. 1981, 1973 ff), donde se acumula hipobromuro en forma regio/estereocontrolada. La deshalogenación por reducción y la eliminación del grupo de protección en C(3) dan como resultado el alcohol 16 β que puede convertirse en el epímero 16 α mediante métodos conocidos.

Otra variante para introducir el grupo hidroxilo en el átomo de C 16 consiste en la hidroboración del enlace doble 16(17) con boranos estéricamente afectados. De esta reacción se sabe que genera productos 16-oxigenados (Indian J. Chem. 1971, 9, 287-8). En consecuencia, la transformación de los estro-1,3,5(10),16-tetraenos con por ejemplo 9-borabicyclo[3.3.1]nonano da como resultado luego de la oxidación con peróxido de hidrógeno alcalino 16 α -hidroxiestratrienos. En

menor escala, en esta reacción se forman los 16 β -hidroxio-esteroides epímeros. Luego de la separación del grupo 3-metoxi se obtienen los estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -dioles. Por inversión de la configuración en el átomo de C 16, por ejemplo, por reacción de Mitsunobu (Síntesis 1980,1) se vuelven a obtener los 16 β -hidroxiestratrienos.

Para otras posibilidades de preparación del intermedio olefínico C(16)-C(17), véase también la DE 199 06 159 A1.

La introducción de sustituyentes de flúor se efectúa a través de reacciones de sustitución nucleófilas de grupos hidroxilo con reactivos de fluoramina (Org. React. 1974, 21, 158-173). Si los grupos hidroxilo se convierten previamente en los correspondientes tosilatos, se obtendrán entonces los compuestos fluorados por conversión con fluoruro de tetra-n-butilamonio (J. Chem. Res. (M) 1979, pág. 4728-4755). Asimismo pueden obtenerse los compuestos de flúor por reacción de los correspondientes alcoholes con trifluoruro dietilaminosulfúrico (DAST) (patente de los Estados Unidos de Norteamérica 3 976 691). Los compuestos de difluoro geminales se preparan, p.ej., por reacción de compuestos de carbonilo con tetrafluoruro de azufre (patente EEUU 3 413 321) o trifluoruro dietilaminosulfúrico (DAST) (patente EEUU 3 979 691).

Para la síntesis de los 17 β -fluoroestra-1,3,5(10)-trien-3,16-dioles 9 α -sustituidos se convierten 17-oxo-estra-1,3,5(10)-trienos en los 17,17-difluoroestra-1,3,5(10)-

trienos (patente EEUU 3 976 691). Los 17,17-difluorestra-1,3,5(10)-trienos que pueden obtenerse de esta manera se convierten por tratamiento con óxido de aluminio en los 17-fluorestra-1,3,5(10),16-tetraenos (patente EEUU 3 413 321). Otra posibilidad para preparar las fluorolefinas consiste en la conversión de las correspondientes cetonas con trifluoruro dietilaminosulfúrico (DAST) en presencia de catalizadores polares, como ácido sulfúrico fumante (patente EEUU 4 212 815). La conversión de los 17-fluorestra-1,3,5(10),16-tetraenos con boranos y la posterior oxidación con peróxido de hidrógeno alcalino proporciona los 17 β -fluorestra-1,3,5(10)-trien-16 α -oles (Org. React. 1963, 13, 1-54).

Los estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -dioles sustituidos con 9 α -alquenilo o 9 α -alquinilo de la invención se obtienen primero a partir de los 3,16-dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trienos protegidos en posición 3 y 16. Por conversión con trimetilsililcianuro en presencia de perclorato de litio se produce la introducción regio y estereoselectiva de un grupo 9 α -ciano (Synlett, 1992, 821-2). Tras clivar los grupos de protección, el compuesto de 9 α -ciano se convierte primero en un compuesto de 9 α -formilo y éste se convierte luego por reacción de Wittig (Org. React. Vol. 14, 270) en el compuesto sustituido por 9 α -alquenilo o 9 α -alquinilo.

Los sulfamatos de estratrieno de la invención pueden obtenerse de una manera conocida en sí a partir de los co-

respondientes hidroxí-esteroides por esterificación con cloruros de sulfamoilo en presencia de una base [Z. Chem. 15, 270-272 (1975); Steroids 61, 710-717(1996)].

La posterior acilación del grupo sulfamato lleva a los (N-acil)sulfamatos de la invención. Para los (N-acil)sulfamatos ya se han comprobado ventajas farmacocinéticas (compárese la patente DE 195 40 233 A1).

Ejemplo 1

9 α -vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas 1

9 α -ciano-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato

A una suspensión de 2,13 g (6,49 mmol) de 3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato, 2,07 ml (16,54 mmol) de trimetilsililcianuro y 0,14 g de perclorato de litio en 100 ml de cloruro de metileno se agrega por goteo agitando una solución de 2,21 g (9,73 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en 80 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se tiñe de color verde. Luego de 1 hora de tiempo de reacción a temperatura ambiente, la mezcla se combina con solución de carbonato ácido de sodio. La fase orgánica separada se lava con agua y se concentra por evaporación al vacío. La mezcla del producto se cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 6/1). Se obtienen 0,44 g (21 %) de 9 α -ciano-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato.

Etapas 2**9 α -ciano-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato**

A una solución de 0,59 g (1,67 mmol) de 9 α -ciano-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato en 30 ml de acetronitrilo se agregan agitando en una atmósfera de argón 7,51 g (50,1 mmol) de yoduro de sodio y 8,87 ml (70,14 mmol) de trimetilclorosilano. Luego de aproximadamente 3 horas a 60-70° C finaliza la reacción. La solución de reacción se vierte en solución de sulfito ácido de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava varias veces con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad.

El producto crudo se cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 4/1). Se obtienen 0,43 g (76 %) de producto.

Etapas 3**3,16 α -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo**

A temperatura ambiente se agitan 0,43 g (1,27 mmol) de 9 α -ciano-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato con 1,0 g (7,24 mmol) de carbonato de potasio en 40 ml de metanol (1 % de agua) durante 2 horas. A continuación se destila el metanol al vacío y el residuo orgánico se disuelve en cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con agua y se concentra por evaporación. Se obtienen 3,5 g (93 %) de 9 α -ciano-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

Etapas 4**3,16 α -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído**

Se enfría una suspensión de 100 mg (0,34 mmol) de 3,16 α -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo en 40 ml de tolueno agitando a aproximadamente -20° C. Tras agregar 0,9 ml (1,35 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio, la reacción se mezcla luego de aproximadamente 10 min con solución de carbonato ácido de sodio, se filtra sobre celita y el auxiliar de filtración se extrae posteriormente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua. Por concentración de la solución al vacío, se obtienen 84,6 mg de una espuma de color amarillo claro. El producto contenido en la mezcla equivale a un rendimiento de aproximadamente el 52 % del teórico y se aplica en la siguiente etapa sin una posterior purificación cromatográfica.

Etapas 5**9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol**

En una atmósfera de gas inerte se hacen reaccionar 3,1 g (7,9 mmol) de yoduro de trifenilmetilfosfonio y 0,24 g (8 mmol) de hidruro de sodio (al 80 % en aceite parafínico) en 20 ml de DMSO en baño de ultrasonido a aproximadamente 55° C. A los 10 min se agregan a la solución 80 mg (0,16 mmol, aproximadamente al 60 %) de 3,16 α -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído y la mezcla se hace reaccionar otros 60 min a aproximadamente 55° C en ultrasonido. Luego de agregar

agua, se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se lavan con agua y la fase orgánica se concentra por evaporación al vacío.

El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 2/1) y posterior recristalización a partir de cloroformo. Rendimiento: 24 mg (50 %). Punto de fusión 88-95°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS): 9,00 (s, 3-OH); 6,98 (d, $J = 8,6$ Hz, H-1); 6,49 (dd, $J = 8,6/2,7$ Hz, H-2); 6,41 (d, $J = 2,7$ Hz, H-4); 6,25 (dd, $J = 17,2/10,5$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,00 (dd, 10,5/1,9 Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,47 (d, 4,69 Hz, $16\alpha\text{-OH}$); 4,45 (dd, 17,2/1,9 Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,24 (m, $16\beta\text{-H}$); 2,68 (m, H-6); 0,69 (s, H-18).

Ejemplo 2

9 α -vinil-18 α -homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas

3,16 α -bis[perhidropiran-2-il)oxi]-18 α -homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

Se colocan 1,03 g (2,26 mmol) de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-18 α -homo-estra-1,3,5(10)-trieno, 48,2 mg (0,45 mmol) de perclorato de litio y 0,71 ml (5,66 mmol) de trimetilsililcianuro en 10 ml de cloruro de metileno (tamiz molar) y se enfría en gas inerte a aproximadamente -70° C bajo agitación. Luego se agregan 0,77 g (3,39 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona disuelta en 65 ml de

cloruro de metileno a lo largo de 1 hora. Luego de aproximadamente 1 hora (calentamiento a temperatura ambiente), la solución de reacción se mezcla con solución de carbonato ácido de sodio y los productos de reacción se extraen con cloruro de metileno. El producto crudo obtenido por concentración de las fases orgánicas se purifica por cromatografía. Luego de la cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4/1) se obtienen 0,74 g (68 % del teórico) de producto.

Etapas 2

3,16 α -dihidroxi-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

Se disuelven 1,3 g (2,7 mmol) de 3,16 α -bis[(perhidropirán-2-il)oxi]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo en 40 ml de tolueno y se mezclan a temperatura ambiente en gas inerte con 7,2 ml (10,8 mmol) de solución de hidruro de diisobutilaluminio (1,5 M en tolueno). Luego de un tiempo de reacción de 30 minutos, se agrega a la solución de reacción una mezcla de 30 ml de metanol y 5 ml de ácido clorhídrico diluido (1/1). La solución de reacción se concentra por evaporación al vacío y el residuo se toma en acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se extrae con agua y se lava con solución de carbonato ácido de sodio. Tras secar la solución y concentrar por evaporación al vacío, se obtienen 0,73 g (86 % del teórico) de cristales de

color amarillo.

Etapas 3

9 α -vinil-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

En una atmósfera de gas inerte se hacen reaccionar 13,7 g (34,8 mmol) de yoduro de trifenilmetilfosfonio y 1,0 g (34,8 mmol) de hidruro de sodio (aproximadamente 80 % en aceite parafínico en 80 ml de DMSO en ultrasonido a aproximadamente 50° C. A los 30 minutos se agregan 0,73 g (2,3 mmol) de 3,16 α -dihidroxi-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído disuelto en 10 ml de DMSO a la solución de reacción y se deja reaccionar a la mezcla durante otros 60 minutos en ultrasonido. Luego de agregar agua, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra por evaporación.

El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 2/1) y cristalización a partir de cloroformo.

Rendimiento: 0,59 g (81 % del teórico) luego de la cromatografía.

Punto de fusión: 214 - 220° C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 9,00 (s, 3-OH); 6,96 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,49 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2); 6,41 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 6,29 (dd, J = 17,2/10,5 Hz, -CH=CH₂); 5,00 (dd, J = 10,5/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,48 (d, J = 4,7 Hz, 16 α -OH); 4,43 (dd, J = 17,2/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,18 (m, 16 β -

H); 2,68 (m, H-6); 0,72 (t, J = 6,8 Hz, H-18a).

Ejemplo 3

9 α -(2',2'-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas 1

3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 1, etapa 1, da como resultado 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo. Rendimiento: 58 % del teórico.

Etapas 2

3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 1, etapa 2, da como resultado 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído.

Rendimiento: 83 % del teórico.

Etapas 3

9 α -(2,2-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

En un matraz de reacción inertizado se colocan 1,5 ml de dimetoxietano (tamiz molar), 0,3 ml de pentano y 0,13 ml (0,77 mmol) de (difluorometil)fosfonato dietílico y se enfrían a aproximadamente -75° C. Tras agregar 0,72 ml (1,07 mmol) de ter-butil-litio (1,5 M en pentano) y 30 minutos de

tiempo de reacción, se agregan a la solución de reacción 0,14 g (0,31 mmol) de 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído disuelto en una mezcla de 1,5 ml de dimetoxietano / 0,3 ml de pentano. La solución de reacción se calienta hasta reflujo hasta la completa transformación. Tras agregar en solución fría de cloruro de amonio, se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se concentra por evaporación al vacío, el residuo se toma en 5 ml de metanol y se mezcla con 0,5 ml de ácido clorhídrico diluido (1 / 1). A la solución de reacción se agrega acetato de etilo, se lava la fase orgánica con solución de carbonato ácido de sodio y se concentra por evaporación al vacío. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 2/1).

Rendimiento: 22 mg (21 % del teórico).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS): 9,08 (s, 3-OH); 7,10 (d, $J = 8,6$ Hz, H-1); 6,51 (dd, $J = 8,6/2,3$ Hz, H-2); 6,41 (d, $J = 2,3$ Hz, H-4); 4,76 (dd, $J = 25,4/10,9$ Hz, $-\text{CH}=\text{CF}_2$); 4,51 (d, $J = 4,69$ Hz, 16 α -OH); 4,25 (m, 16 β -H); 2,68 (m, H-6); 0,68 (s, H-18).

Ejemplo 4

9 α -(2',2'-difluorovinil)-18 α -homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas

3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-18 α -homo-estra-1,3,5(10)-

trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trieno análoga al ejemplo 1, etapa 1, da como resultado 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo.

Rendimiento: 58 % del teórico.

Etapas 2

3,16 α -dihidroxi-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 1, etapa 2, da como resultado 3,16 α -dihidroxi-18a-homo-estra-1,3,5(10)-18a-9-carbaldehído.

Rendimiento: 87 % del teórico.

Etapas 3

9 α -(2,2-difluorovinil)-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

La transformación de 3,16 α -dihidroxi-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído, las condiciones y la realización de la reacción, así como las relaciones molares como en la etapa 3 9 α -(2,2-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo, 2 / 1) y cristalización a partir de acetato de etilo.

Rendimiento: 12 % del teórico.

Punto de fusión: 225-232° C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 9,06 (s, 3-OH); 7,08 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,50 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2), 6,41 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 4,78 (dd, J = 21,5/14,8 Hz, -CH=CF₂); 4,47 (d, J = 4,50 Hz, 16α-OH); 4,18 (m, 16β-H); 2,68 (m, H-6); 0,72 (t, J = 6,8 Hz, H-18a).

Ejemplo 5

17β-fluoro-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Etapas 1

3,16α-bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16α-bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trieno análoga al ejemplo 2, etapa 1, da como resultado 3,16α-bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo.

Rendimiento: 45 % del teórico.

Etapas 2

3,16α-dihidroxi-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16α-bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 2, etapa 2, da como resultado 3,16α-dihidroxi-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído.

Rendimiento: 83 % del teórico.

Etapas 3

17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

La transformación de 3,16 α -dihidroxi-17 β -fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído análoga al ejemplo 2, etapa 3, da como resultado 17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo, 2 / 1) y cristalización a partir de cloroformo.

Rendimiento: 51 % del teórico.

Punto de fusión: 94 - 98° C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS): 9,02 (s, 3-OH); 6,97 (d, J = 8,2 Hz, H-1); 6,51 (dd, J = 8,2/2,7 Hz, H-2); 6,42 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 6,22 (dd, J = 17,2/10,5 Hz, -CH=CH $_2$); 5,09 (d, J = 5,5 Hz, 16 α -OH); 5,01 (dd, J = 10,5/1,9 Hz, -CH=CH $_2$); 4,45 (dd, J = 17,2/1,9 Hz, -CH=CH $_2$); 4,35 (dd, J = 55,1/4,7 Hz, H-17 α); 4,11 (m, 16 β -H); 2,68 (m, H-6); 0,79 (d, J = 1,9 Hz, H-18).

Ejemplo 6

17,17-difluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas 1

3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trieno análoga al

ejemplo 2, etapa 1, da como resultado 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo.

Rendimiento: 46 % del teórico.

Etapla 2

3,16 α -dihidroxi-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 2, etapa 2, da como resultado 3,16 α -dihidroxi-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído.

Rendimiento: 88 % del teórico.

Etapla 3

17,17-difluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

La transformación de 3,16 α -dihidroxi-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído análoga al ejemplo 2, etapa 3, da como resultado 17,17-difluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo, 2 / 1) y cristalización a partir de cloroformo.

Rendimiento: 75 % del teórico.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, TMS): 7,08 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,63 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2); 6,54 (d, J = 2,7 Hz, H-

4); 6,23 (dd, $J = 17,2/10,5$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,08 (dd, $J = 10,5/1,9$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,48 (dd, $J = 17,2/1,9$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,44 (m, 16 β -H); 2,79 (m, H-6); 0,95 (d, $J = 1,9$ Hz, H-18).

Ejemplo 7

9 α -(hex-1'-enil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas

3,16 α -bis-(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trieno análoga al ejemplo 2, etapa 1, da como resultado 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo.

Rendimiento: 61 % del teórico.

Etapas

3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 2, etapa 2, da como resultado 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído.

Rendimiento: 87 % del teórico.

Etapas

9 α -(hex-1-enil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

En un matraz de reacción inertizado se colocan 8,68 g (20 mmol) de bromuro de pentiltrifenilfosfonio + amida de sodio (1 g contiene 2,3 mmol de bromuro de pentiltrifenil-

fosfonio), 0,2 g (0,67 mmol) de 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído y 30 ml de DMSO. La mezcla de reacción se trata aproximadamente durante 2 horas en ultrasonido a 60° C. Luego de la conversión total se agrega agua a la solución de reacción. El producto crudo se aísla por extracción con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua y se concentra por evaporación hasta sequedad.

El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo, 1 / 1) y cristalización a partir de acetato de etilo.

Rendimiento: 0,18 g (75 % del teórico) luego de la cromatografía.

Punto de fusión: 166-168°C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 8,97 (s, 3-OH); 7,08 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,49 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2); 6,41 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 5,73 (d, J = 12,5 Hz, -CH=CH-CH₂-); 5,20 (dt, J = 12,5/7,4 Hz, -CH=CH-CH₂); 4,48 (d, J=4,7 Hz, 16 α -OH); 4,24 (m, 16 β -H); 2,66 (m, H-6); 0,68 (t, J = 7,0 Hz, CH₃-CH₂-); 0,66 (s, H-18).

Ejemplo 8

9 α -(but-1'-enil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas

3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-

il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trieno análoga al ejemplo 2, etapa 1, da como resultado 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo.

Rendimiento: 52 % del teórico.

Etapas 2

3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 2, etapa 2, da como resultado 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído.

Rendimiento: 87 % del teórico.

Etapas 3

9 α -(but-1-enil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

En un matraz de reacción inertizado se colocan 8,68 g (20 mmol) de bromuro de propiltrifenilfosfonio + amida de sodio (1 g contiene 2,3 mmol de bromuro de propiltrifenilfosfonio), 0,2 g (0,67 mmol) de 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído y 30 ml de DMSO. La mezcla de reacción se trata aproximadamente durante 2 horas en ultrasonido a 60° C. Luego de la conversión total se agrega agua a la solución de reacción. El producto crudo se aísla por extracción con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua y se concentra por evaporación hasta sequedad.

El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice (ciclohexano / acetato de

etilo, 1 / 1).

Rendimiento: 0,16 g (73 % del teórico) luego de la cromatografía.

Punto de fusión: 140-148°C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 8,98 (s, 3-OH); 7,09 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,49 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2); 6,41 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 5,70 (d, J = 12,5 Hz, -CH=CH-CH₂-); 5,19 (dt, J = 12,5/7,4 Hz, -CH=CH-CH₂); 4,47 (d, J = 4,7 Hz, 16α-OH); 4,24 (m, 16β-H); 2,66 (m, H-6); 0,66 (s, H-18); 0,57 (t, J = 7,2 Hz, CH₃-CH₂-).

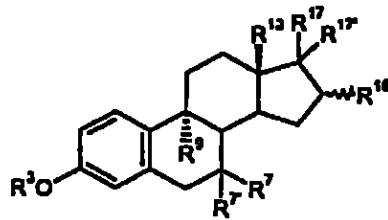
Siguen las reivindicaciones en la hoja número cincuenta y dos.

Continuación de la hoja número cincuenta y uno.

REIVINDICACIONES

Descripta que ha sido la naturaleza de la presente invención y la manera de llevarla a la práctica, se declara que lo que se reivindica como de propiedad exclusiva e invención del solicitante es:

1. Derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 9 α -sustituídos de la fórmula general (I)



(I)

donde los radicales R³, R⁷, R^{7'}, R⁸, R¹³, R¹⁶, así como R¹⁷ y R^{17'} poseen, independientemente entre sí, el siguiente significado:

R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo R¹⁸, donde
 R¹⁸ es un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado o no saturado con hasta 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, un radical arilo, heteroarilo o aralquilo opcionalmente sustituido, un radical acilo COR¹⁹, donde R¹⁹ es un radical hidrocarburo opcionalmente sustituido, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta tres veces no

saturado, opcionalmente halogenado en forma parcial o total con hasta 10 átomos de carbono, o

R^{18} es un grupo $R^{20}SO_2$, donde

R^{20} es un grupo $R^{21}R^{22}N$, donde R^{21} y R^{22} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_5 , un grupo $C(O)R^{23}$, donde R^{23} es un radical hidrocarburo opcionalmente sustituido, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta tres veces no saturado, opcionalmente halogenado en forma parcial o total con hasta 10 átomos de carbono, un radical cicloalquilo C_3-C_7 opcionalmente sustituido, un radical cicloalquilalquilo C_4-C_{15} opcionalmente sustituido o un radical arilo, heteroarilo o aralquilo opcionalmente sustituido o, junto con el átomo de N, es un radical polimetilénimino con 4 a 6 átomos de C o un radical morfolino,

R^7 y $R^{7'}$

son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

R^9

es un radical alquenilo o alquinilo de cadena

lineal o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono, que puede estar opcionalmente fluorado en forma parcial o total, o un radical etinilo o prop-1-inilo,

R^{13} es un grupo metilo o un grupo etilo,

R^{16} es un grupo hidroxil o un grupo $R^{18}O-$, $R^{20}SO_2-$ u $OC(O)R^{23}$ con R^{18} , R^{20} y R^{23} con el correspondiente significado indicado en R^3 ,

R^{17} y $R^{17'}$ son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

2. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^3 es un átomo de hidrógeno.

3. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde R^7 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor en posición α , R^9 es un grupo vinilo, etinilo o prop-1-inilo, R^{16} es un grupo hidroxil y R^{17} es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor en posición α .

4. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde R^{16} es un grupo $R^{18}O-$ o $R^{19}SO_2O-$ con R^{18} y R^{19} en cada caso con el significado indicado en R^3 .

5. Estratrienos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, a saber:

9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
18a-homo-9α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
3-metoxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-16α-ol
9α-alil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16α-ol
18a-homo-3-metoxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-16α-ol
18a-homo-9α-alil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16α-ol
9α-(2',2'-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol
9α-(2',2'-difluorovinil)-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16α-ol
16α-hidroxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato
9α-alil-16α-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato
18a-homo-16α-hidroxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato
18a-homo-9α-alil-16α-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato
9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diil-disulfamato
9α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diil-disulfamato
18a-homo-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diil-disulfamato
18a-homo-9α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diil-disulfamato
16α-hidroxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-acetil)-sulfamato
9α-alil-16α-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-acetil)-sulfamato

18a-homo-16 α -hidroxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-acetil)-sulfamato

18a-homo-9 α -alil-16 α -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-acetil)-sulfamato

9 α -(prop-(Z)-enil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -(n-propil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol-diacetato

18a-homo-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol-diacetato

16 α -valeroiloxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

16 α -acetoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

18a-homo-16 α -acetoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

7 α -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

7 α -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

17 β -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-7 α -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-7 α -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-17 β -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

6. Composiciones farmacéuticas, que contienen al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo de tolerancia farmacéutica.

7. Uso de los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones precedentes 1-5 para preparar medicamentos.

8. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para el tratamiento de enfermedades y estados originados por la deficiencia de estrógenos en el hombre y la mujer.

9. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para el tratamiento de trastornos peri- y posmenopáusicos.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para el tratamiento *in vitro* de la infertilidad femenina.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para el tratamiento *in vivo* de la infertilidad femenina.

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la terapia de trastornos originados por deficiencia hormonal en caso de disfunción ovárica quirúrgica, medicamentosa o de otro origen.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la terapia de reemplazo hormonal (HRT).

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13 en combinación con moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM), por ejemplo, raloxifeno.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la profilaxis y la terapia de una pérdida de masa ósea originada por deficiencia hormonal.

16. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la pro-

85 281

filaxis y la terapia de la osteoporosis.

17. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la profilaxis y la terapia de enfermedades cardiocirculatorias.

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la prevención y el tratamiento de hiperplasia de próstata.

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 18 en combinación con antiestrógenos y moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM) para la profilaxis y la terapia de hiperplasia de próstata.

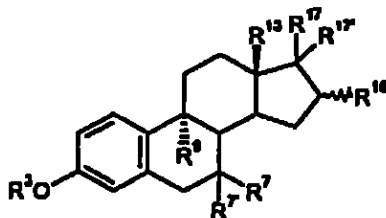
La presente memoria descriptiva consta de cincuenta y ocho hojas escritas de un solo lado.

Buenos Aires, Junio de 2003

p.p.SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

RESUMEN

Nuevos estratrienos 9 α -sustituídos de la fórmula general I



(I)

donde R³, R⁷, R^{7'}, R¹³, R¹⁶ y R¹⁷ y R^{17'} tienen los significados indicados en la descripción, así como R⁹ es un radical alquénilo de cadena lineal o ramificada, opcionalmente halogenado de modo parcial o total con 2 a 6 átomos de carbono, un radical etinilo o prop-1-inilo, como ingredientes activos farmacéuticos, que presentan *in vitro* una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata y que presentan *in vivo*, con preferencia, un efecto preferencial en el ovario en comparación con el útero, a su preparación, su aplicación terapéutica y a formas farmacéuticas que contienen los nuevos compuestos.

La invención describe, además, el uso de estos compuestos para el tratamiento de enfermedades y estados originados por deficiencia de estrógenos.

Estratrienos 9-alfa-sustituidos como estrógenos de eficacia selectiva

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos como ingredientes activos farmacéuticos que presentan *in vitro* una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata y que presentan *in vivo* un efecto preferencial en el ovario en comparación con el útero, a su preparación, a su aplicación terapéutica y a formas farmacéuticas que contienen los nuevos compuestos.

En el caso de los compuestos químicos se trata de nuevos estrógenos esteroides selectivos de tejidos.

Antecedentes de la invención

La eficacia de los estrógenos en el tratamiento de síntomas originados por deficiencia hormonal como sofocación, atrofia de los órganos blanco de los estrógenos e incontinencia, así como la aplicación exitosa de terapias con estrógenos para evitar la pérdida de masa ósea en mujeres peri y posmenopáusicas, está bien documentada y goza de aceptación general (Grady et al., 1992, Ann Intern Med 117: 1016-1037). Asimismo está bien documentado el hecho de que la terapia de reemplazo con estrógenos en mujeres posmenopáusicas o en mujeres con disfunción ovárica de otro origen reduce el riesgo de enfermedades cardiocirculatorias respecto de las mujeres no tratadas con estrógenos (Grady et al., loc. cit.).

En la terapia de reemplazo con estrógenos u hormonas convencional (*Hormone Replacement Therapy* = HRT) se aplican estrógenos naturales como estradiol y estrógenos conjugados de orina de caballo ya sea solos o en combinación con un gestágeno. En lugar de los estrógenos naturales también pueden utilizarse derivados obtenidos por esterificación como, por ejemplo, el valerato de 17 β -estradiol.

Debido al efecto estimulante de los estrógenos usados sobre el endometrio, que produce un aumento del riesgo de carcinoma de endometrio (Harlap, S., 1992, *Am J Obstet Gynecol* 166: 1986-1992), se aplican con preferencia en la terapia de reemplazo hormonal preparados combinados de estrógeno/gestágeno. El componente gestágeno en la combinación estrógeno/gestágeno evita una hipertrofia del endometrio, sin embargo, también está ligada con la combinación con contenido de gestágeno la presencia de hemorragias intermenstruales no deseadas.

Los estrógenos selectivos representan una alternativa más novedosa para los preparados combinados de estrógeno/gestágeno. Hasta ahora se entiende por estrógenos selectivos aquellos compuestos que actúan en forma de estrógenos sobre el cerebro, los huesos y el sistema vascular debido a su efecto parcial antiuterotrófico (es decir, antiestrogénico), pero no en forma proliferativa sobre el endometrio.

Una clase de sustancias que satisfacen el perfil desea-

do de un estrógeno selectivo en forma parcial son los llamados "Selective Estrogen Receptor Modulators" (SERM) (R. F. Kauffman, H. U. Bryant, 1995, DNAP 8 (9): 531-539). En este caso se trata de agonistas parciales del subtipo de receptores de estrógenos 'ER α '. Sin embargo, este tipo de sustancias es ineficaz en cuanto a la terapia de trastornos posmenopáusicos agudos como, por ejemplo, las sofocaciones. Como ejemplo de un SERM se hace mención del raloxifeno introducido hace poco tiempo para la indicación osteoporosis.

La DE-A-19906159 describe compuestos novedosos como agentes farmacéuticos que poseen, *in vitro*, una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata y que presentan, *in vivo*, un efecto preferencial sobre huesos en comparación con el útero, su producción, su utilización terapéutica y formas de administración farmacéutica que contienen tales compuestos novedosos. Tales compuestos novedosos se tratan 16 α - y 16 β -hidroxiestra-1,3,5(10)-estratrienos que portan sustituyentes adicionales en la estructura esteroidea, así como una o más dobles ligaduras describe compuestos novedosos como agentes farmacéuticos que poseen, *in vitro*, una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata y que presentan, *in vivo*, un efecto preferencial sobre huesos

en comparación con el útero y/o efectos marcados con respecto a la estimulación de la expresión del receptor y transportador de 5HT_{2a}. La invención también se refiere a la producción y a la utilización terapéutica de estos compuestos y a la administración farmacéutica de formas que contienen tales compuestos novedosos. Tales compuestos novedosos son 16-alfa- y 16-beta-hidroxiestra-1,3,5(10)-estratrienos que pueden portar otros sustituyentes adicionales en la estructura esteroidea, así como presentar una o más dobles ligaduras adicionales en los anillos B, C y D.

Para el tratamiento de trastornos de la fertilidad en la mujer, frecuentemente ocasionado por disfunción ovárica quirúrgica, medicamentosa o de otro origen, se abren nuevas posibilidades terapéuticas mediante la aplicación de nuevos estrógenos selectivos. El tratamiento de la fertilidad *in vitro* es un procedimiento establecido desde hace más de 20 años. Se conocen numerosos métodos para el tratamiento de infertilidad de origen ovárico con gonadotropinas exógenas. Administrando gonadotropinas como FSH (FSH = *Follikel Stimulierendes Hormon*, 'hormona estimulante de los folículos) debe provocarse una estimulación de los ovarios para posibilitar una sana maduración de los folículos.

El folículo es la unidad funcional del ovario y tiene dos funciones: aloja a los oocitos y les proporciona la posibilidad de crecimiento y maduración. La foliculogénesis

comprende el desarrollo de un folículo ovárico desde el estadio primordial hasta un folículo antral en permanente aumento de tamaño, que representa el último estadio previo a la ovulación. Sólo un folículo antral de óptimo desarrollo puede liberar un óvulo maduro a través de la ovulación.

Las pacientes con infertilidad de origen ovárico (PCOS = *Syndrom der Polycystischen Ovarien*, 'síndrome de ovarios poliquísticos) padecen de una maduración folicular perturbada que está ligada tanto con trastornos hormonales y ovulatorios como con óvulos insuficientemente maduros. La cantidad de folículos primarios y secundarios es, en este caso, unas dos veces más grande que en el ovario normal (Hughesden et al., *Obstet. Gynecol. Survey* 37, 1982, pág. 59-77).

Hay indicios de que los estadios de desarrollo tempranos de la foliculogénesis (implica el desarrollo del folículo primordial hasta el folículo antral) son independientes de las gonadotropinas. No queda claro cuán grande es la influencia de factores paracrinos y autocrinos conocidos sobre la foliculogénesis temprana (Elvin et al., *Mol. Cell Endocrinol.* 13, 1999, pág. 1035-1048; McNatty et al., *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, 54, 1999, pág. 3-16).

Las gonadotropinas como la FSH participan principalmente en los últimos estadios de desarrollo de la foliculogénesis de la maduración folicular, es decir, en el desarrollo desde el folículo antral temprano hasta un folículo maduro

capaz de ovular.

La infertilidad *in vivo* e *in vitro* se trata preferentemente con gonadotropinas (FSH y antiestrógenos) (White et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 81, 1996, pág. 3821-3824). En el caso del tratamiento de la fertilidad *in vitro* se extraen oocitos de los folículos antrales preovulatorios, para dejarlos madurar *in vitro* en un óvulo capaz de ser fecundado. Luego de la fecundación y el desarrollo preembrional se implantan uno a tres embriones en el útero de la mujer.

El tratamiento con gonadotropinas exógenas está acompañado en varios aspectos de numerosos riesgos y efectos colaterales. El mayor riesgo consiste en una hiperestimulación de los ovarios que puede representar en casos graves un peligro serio de vida (OHSS = *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*, 'síndrome de hiperestimulación ovárica'). Otros efectos colaterales son los altos costos del tratamiento de la fertilidad *in vitro*, que corren por cuenta de las parejas. Los efectos colaterales negativos como aumento de peso, hinchazón, náuseas, vómitos y un riesgo prolongado de enfermarse de cáncer hasta ahora desconocido, se atribuyen al tratamiento con gonadotropinas.

Un método para evitar las desventajas y los riesgos mencionados consiste en provocar la maduración y la estimulación del crecimiento folicular en caso de infertilidad ovárica *in vivo* con ingredientes activos apropiados, antes

de comenzar con un tratamiento con gonadotropinas exógenas.

Receptor de estrógenos beta (ER β)

Hace algunos años se descubrió el receptor de estrógenos β (ER β) como segundo subtipo de receptores de estrógenos (Kuiper et al. (1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 5925-5930; Mosselman, Dijkema (1996) Febs Letters 392: 49-53; Tremblay et al. (1997), Molecular Endocrinology 11: 353-365). El modelo de expresión del ER β se distingue del de ER α (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870). De esta manera, el ER β prepondera sobre el ER α en la próstata de rata, mientras que en el útero de rata prepondera el ER α respecto del ER β . En los ovarios se hallaron las mayores concentraciones de ARNm de ER β (Couse et al., Endocrinology 138, 1997, pág. 4612-4613).

Otros sistemas de órganos con una expresión de ER β comparativamente alta comprenden los huesos (Onoe Y. et al., 1997, Endocrinology 138: 4509-4512), el sistema vascular (Register TC, Adams MR 1998, J Steroid Molec Biol 64: 187-191), el tracto urogenital (Kuiper GJM et al. 1997, Endocrinology 138: 863-870), el tracto gastrointestinal (Campbell-Thompson 1997, BBRC 240: 478-483), así como los testículos (Mosselmann, S. et al. 1996, FEBS Lett. 392, 49-53), incluyendo los espermatozoides (Shugrue et al. 1998, Steroids 63: 498-504). La distribución tisular hace suponer que los estrógenos regulan las funciones orgánicas a través del ER β .

El hecho de que el ER β sea funcional en este sentido también resulta de investigaciones en ratones knockout ER α (ERKO) o ER β (β ERKO): la ovariectomía provoca la pérdida de masa ósea en los ratones ERKO, que puede ser eliminada por sustitución de estrógenos (Kimbrow et al. 1998, Abstract OR⁷-4, Endocrine Society Meeting New Orleans). Asimismo, el estradiol inhibe en los vasos sanguíneos de ratones ERKO hembras la proliferación de las células vasculares y de la musculatura lisa (Iafrati MD et al. 1997, Nature Medicine 3: 545-548). Estos efectos de protección del estradiol se producen probablemente en el ratón ERKO a través del ER β .

Se confirmó que el ER α y el ER β actúan funcionalmente distinto luego de la exitosa producción de ratones α ERKO y β ERKO. Conforme a ello, el ER α desempeña un papel importante en el útero adulto, en los tejidos de las glándulas mamarias, en la regulación negativa de la actividad gonadotrópica, mientras que el ER β está ligado principalmente a los procesos de la fisiología ovárica, sobre todo la foliculogénesis y la ovulación (Couse et al., Endocrine Reviews 20, 1999, pág. 358-417).

Algunas observaciones en ratones β ERKO proporcionan un indicio de una función de ER β en la próstata y la vejiga: en ratones machos mayores aparecen síntomas de hiperplasia de próstata y vejiga (Krege JH et al., 1998, Proc Natl Acad Sci 95: 15677-15682). Además, ratones ERKO hembras (Lubahn DB et

al. 1993, Proc Natl Acad Sci 90: 11162-11166) y machos (Hess RA et al. 1997, Nature 390: 509-512) y ratones β ERKO hembras (Krege JH, 1998, Proc Natl Acad Sci 95: 15677-15682) presentan trastornos en la fertilidad. De esta manera se documenta la importante función de los estrógenos en cuanto a la conservación de la función testicular y ovárica, así como la fertilidad.

Podría lograrse una acción selectiva de estrógenos sobre determinados órganos diana debido a la diversa distribución de tejidos o de órganos de ambos subtipos de ER a través de los ligandos específicos del subtipo. Las sustancias con preferencia por el ER β en comparación el ER α en el ensayo de unión de receptores *in vitro* fueron descritas por Kuiper et al. (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870). Hasta ahora no se ha demostrado una acción selectiva de ligandos de receptores estrogénicos específicos del subtipo sobre parámetros *in vivo* sensibles a los estrógenos.

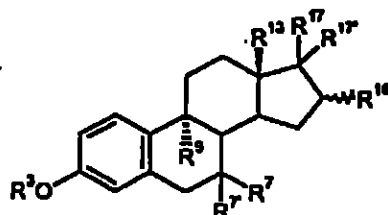
El objeto de la presente invención consiste en poner a disposición compuestos que presentan *in vitro* una disociación en cuanto a la unión a preparaciones de receptores de estrógenos de próstata y útero de rata. Los compuestos deben presentar *in vitro* una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógenos de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógenos de útero de rata.

Los compuestos específicos de ER β deben provocar *in vi-*

vo un efecto de profertilidad en el ovario. Al mismo tiempo, los compuestos deben presentar una disociación en cuanto a la acción sobre el ovario respecto del útero. Los compuestos de la invención deben poseer cierta acción de protección contra la pérdida de masa ósea producida por la deficiencia hormonal en comparación con la acción estimulante del útero.

En un sentido más amplio, por medio de la presente invención debe ponerse a disposición una relación de estructura-efecto que permite la obtención de compuestos que poseen el perfil farmacológico antes formulado. Los compuestos de la invención deben producir en caso de infertilidad ovárica en el ovario una mejora de la fertilidad con una menor acción simultánea en el útero.

De acuerdo con la invención, el presente objeto se soluciona por medio de la preparación de derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 9 α -sustituídos de la fórmula general (I)



donde los radicales R³, R⁷, R^{7'}, R⁹, R¹³, R¹⁶, así como R¹⁷ y R^{17'} poseen, independientemente entre sí, el siguiente significado:

R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo R¹⁸, donde

R^{18} es un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado o no saturado, con hasta 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, un radical arilo, heteroarilo o aralquilo, un resto arilo o heteroarilo con un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, ciano-, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxilo-, amino, C_{1-8} monalquil- C_{1-8} o dialquil- C_{1-8} -amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquil)amino-, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, carboxilo, carboxialcoxilo, C_{1-20} -acilo, o grupos aciloxi- C_{1-20} - como sustituyentes, un radical acilo COR^{19} , donde R^{19} es un radical hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta tres veces no saturado, halogenado en forma parcial o total, con hasta 10 átomos de carbono, o

R^{18} es un grupo $R^{20}SO_2$, donde

R^{20} es un grupo $R^{21}R^{22}N$, donde R^{21} y R^{22} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo- C_{1-5} -, un grupo $C(O)R^{23}$, donde R^{23} es un radical hidrocarburo, de cadena lineal o ramifi-

cada, saturado o hasta tres veces no saturado, halogenado en forma parcial o total, con hasta 10 átomos de carbono, un grupo ciclopropilo, butilo, pentilo, hexilo o heptilo, un radical C₁₋₂₀-cicloalquilalquilo con 3 a 7 átomos de carbono en la parte cíclica y una parte alquilo con hasta 8 átomos de carbono o un radical arilo, heteroarilo o aralquilo o un resto arilo o heteroarilo con un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxilo-, amino, C₁₋₈-monalquil o dialquil-C₁₋₈-amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquil)amino-, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, carboxilo, carboxialcoxilo, acilo C₁₋₂₀, o grupos aciloxi-C₁₋₂₀- como sustituyentes, o, junto con el átomo de N, es un radical polimetilenimino con 4 a 6 átomos de C o un radical morfolino,

R' y R''

son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de haló-

geno,

R^9 es un radical alquenilo o alquinilo de cadena lineal o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono, que puede estar fluorado en forma parcial o total, o un radical etinilo o prop-1-inilo,

R^{13} es un grupo metilo o un grupo etilo,

R^{16} es un grupo hidroxilo o un grupo $R^{18}O-$, $R^{20}SO_2-$ u $OC(O)R^{23}$ con R^{18} , R^{20} y R^{23} con el correspondiente significado indicado en R^3 ,

R^{17} y $R^{17'}$ son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

R^{16} puede estar, en cada caso, en la posición α o β .

Según una variante de la invención, se prefieren los derivados de gonatrieno, donde R^7 y $R^{7'}$ son un átomo de hidrógeno, R^9 es un grupo vinilo, etinilo o prop-1-inilo, R^{16} es un grupo hidroxilo y R^{17} y $R^{17'}$ son, en cada caso, un átomo de hidrógeno.

Además, se prefieren las siguientes combinaciones de sustitución de halógeno, con preferencia flúor, en el átomo de C 7 y 17: 7-mono o 7-di y R^{17} y $R^{17'}$ en cada caso un hidrógeno, 17-mono o 17-di y R^7 y $R^{7'}$ en cada caso un hidrógeno y 7-mono/ 17-mono, 7-mono/ 17-di, 7-di/ 17-mono, 7-di/ 17-di. La posición 7α o 17β se prefiere en los compuestos monofluorados.

Otra variante de la invención prevé, en especial, aquellos compuestos, donde R^{16} es un grupo $R^{18}O-$ o $R^{20}SO_2-O-$ con R^{18} y R^{20} con el significado indicado en R^3 .

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los siguientes compuestos:

9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

3-metoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

9 α -alil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

18a-homo-3-metoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

18a-homo-9 α -alil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

9 α -(2',2'-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -(2',2'-difluorovinil)-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

16 α -hidroxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato

9 α -alil-16 α -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato

18a-homo-16 α -hidroxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato

18a-homo-9 α -alil-16 α -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato

9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diil-disulfamato

9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diil-disulfamato

18a-homo-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diil-

disulfamato

18a-homo-9α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diil-

disulfamato

16α-hidroxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-acetil)-

sulfamato

9α-alil-16α-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-acetil)-

sulfamato

18a-homo-16α-hidroxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-

acetil)-sulfamato

18a-homo-9α-alil-16α-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-

acetil)-sulfamato

9α-(prop-(Z)-enil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

9α-(n-propil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

9α-etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol-diacetato

18a-homo-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol-diacetato

16α-valeroiloxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

16α-acetoxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

18α-homo-16α-acetoxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

7α-fluoro-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

7α-fluoro-9α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

17β-fluoro-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

17β-fluoro-9α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-7α-fluoro-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-7α-fluoro-9α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

18a-homo-17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-17 β -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

Las demás posibilidades de realización de la presente invención resultan de las subreivindicaciones.

El radical hidrocarburo R¹⁸ es, por ejemplo, un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo.

Los grupos alcoxi OR¹⁸ en los compuestos de la fórmula general I pueden contener en cada caso 1 a 6 átomos de carbono, prefiriéndose los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y t-butiloxi.

Los representantes para los radicales alquilo C₁-C₅, R²¹ y R²² son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo.

Como representantes de radicales de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada R²³ con 1 a 10 átomos de carbono como máximo pueden mencionarse, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo y decilo; se prefieren el metilo, el etilo, el propilo y el isopropilo.

Como grupo cicloalquilo C₃-C₇ debe mencionarse un grupo ciclopropilo, -butilo, -pentilo, -hexilo o -heptilo.

Un grupo cicloalquilalquilo C₄-C₁₅ presenta 3 a 7 átomos

de carbono en la parte cicloalquilo; los representantes típicos son los grupos cicloalquilo recién mencionados. La parte alquilo presenta hasta 8 átomos de carbono.

Como ejemplos para un radical cicloalquilalquilo C_4 - C_{15} se mencionan el grupo ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentilpropilo, etc.

En el caso de un radical arilo se trata, en el sentido de la presente invención, de un radical fenilo, 1- o 2-naftilo; se prefiere el radical fenilo.

El arilo siempre comprende un radical heteroarilo. Los ejemplos de un radical heteroarilo son el radical 2-, 3- o 4-piridinilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, pirazinilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo o 3- o 4-piridazinilo.

Como sustituyentes que pueden estar presentes en un radical arilo o heteroarilo, son, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoretilo, trifluorometiltio, metoxi, etoxi, nitro, ciano, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxilo, amino, mono(alquil C_{1-8})- o di(alquil C_{1-8})amino, donde ambos grupos alquilo son idénticos o diferentes, di(aralquil)amino, donde ambos grupos aralquilo son idénticos o diferentes, carboxilo, carboxialcoxi, acilo C_1 - C_{20} o aciloxi C_1 - C_{20} .

En el caso de un radical aralquilo se trata de un radical que contiene en el anillo hasta 14, con preferencia, 6 a

10 átomos de C y en la cadena de alquilo 1 a 8, con preferencia, 1 a 4 átomos de C. De esta manera, se tienen en cuenta como radicales aralquilo, por ejemplo, bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo, piridilpropilo.

Los grupos alquilo o los radicales hidrocarburo pueden estar parcial o totalmente sustituidos por 1-5 átomos de halógeno, grupos hidroxilo o alcoxi C_1-C_4 .

Por radical alquenilo C_2-C_6 se entiende, en primer lugar, un radical vinilo o alilo.

Por radical alquinilo C_2-C_6 se entiende, con preferencia, un radical etinilo o prop-1-ino.

Los radicales acilo C_1-10 implican, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, valeroilo, isovaleroilo, pivaloilo, hexanoilo, octilo, nonilo, decanoilo.

Uno o ambos grupos hidroxilo en los átomos de C 3 y 16 pueden estar esterificados con un ácido mono o policarboxílico C_1-C_{14} alifático, de cadena lineal o ramificada, saturado o no saturado, o un ácido carboxílico aromático.

Como dichos ácidos carboxílicos para esterificar se tienen en cuenta, por ejemplo:

Ácidos monocarboxílicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valeriánico, ácido isovaleriánico, ácido piválico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido acrílico, ácido propiónico,

ácido metacrílico, ácido crotónico, ácido isocrotónico, ácido oleico, ácido elaídico.

Se prefiere la esterificación con ácido acético, ácido valeriánico o ácido pivalico.

Ácidos dicarboxílicos: ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sabácico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mucónico, ácido citracónico, ácido mesacónico.

Ácidos carboxílicos aromáticos: ácido benzoico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, ácido naftoico, ácido o-, m- y p-toluico, ácido hidratrópico, ácido atrópico, ácido cinámico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico.

Se prefiere la esterificación con ácido benzoico.

Los ésteres de la invención de los estratrienos 9 α -sustituídos presentan ventajas como prodroga frente a los ingredientes activos no esterificados en lo que respecta a su modo de aplicación, su modo de acción, su potencia y su duración.

Los sulfamatos de los estratrienos 9 α -sustituídos de la invención presentan, en especial, ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas. Los efectos en cuestión ya se han descrito para otros sulfamatos esteroides (J. Steroid Biochem. Molec. Biol, 55, 395 - 403 (1995); Exp. Opinion Invest.

Drugs 7, 575 - 589 (1998)).

En la presente solicitud de patente se describen esteroides, los cuales se basan en la estructura de los estras-1,3,5(10)-trienos 9α -sustituidos, para el tratamiento de trastornos y estados mediados por el receptor de estrógeno β como estrógenos selectivos, que presentan una disociación *in vitro* respecto de su unión con preparaciones de receptores de estrógenos de próstata y útero de rata y, con preferencia, una disociación *in vivo* en cuanto a la acción en el ovario en comparación con el útero. Los compuestos poseen además cierto efecto de protección contra la pérdida de masa ósea provocada por la deficiencia hormonal.

Se halló que los estras-1,3,5(10)-trienos 9α -sustituidos de acuerdo con la fórmula general I son apropiados como estrógenos selectivos para el tratamiento de diversos estados y trastornos que se caracterizan por un mayor contenido de receptor de estrógeno β que receptor de estrógeno α en el correspondiente tejido u órgano blanco.

La invención se refiere también a preparados farmacéuticos que contienen al menos un compuesto de la fórmula general I (o sales de adición de tolerancia fisiológica con sus ácidos orgánicos e inorgánicos) y al uso de los compuestos de la fórmula general I para preparar medicamentos, sobre todo para las indicaciones que figuran a continuación.

Los nuevos estrógenos descriptos en la presente pueden

aplicarse como componentes aislados en preparaciones farmacéuticas o en combinación sobre todo con gestágenos. Se prefiere en especial la combinación de estrógenos selectivos con antiestrógenos selectivos de ER α , que tienen una eficacia periférica, es decir, que no traspasan la barrera sangre-cerebro, y con moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM). Los compuestos selectivos de ER β de la invención pueden aplicarse especialmente para preparar medicamentos para el tratamiento de trastornos de fertilidad, prevención y terapia de hiperplasia de próstata, prevención y tratamiento de humor depresivo en la mujer y en el hombre originado por la deficiencia hormonal, así como uso en la terapia de reemplazo hormonal (HRT) en el hombre y la mujer.

Un producto terapéutico que contiene un estrógeno y un antiestrógeno puro para un uso simultáneo, consecutivo o separado para la terapia estrogénica selectiva de estados perimenopáusicos o posmenopáusicos ya se ha descrito en la EP-A 0 346 014.

Las sustancias y los fármacos que las contienen son particularmente apropiados, debido a su disociación de acción en el ovario en comparación con la acción en el útero, para el tratamiento de disfunción ovárica quirúrgica, medicamentosa o de otro origen como infertilidad femenina, para estimular la foliculogénesis, para el solo tratamiento en el sentido de una mejora de la fertilidad, para sustentar el

tratamiento de la fertilidad *in vitro* (IVF) en combinación con un tratamiento *in vivo* y para el tratamiento de trastornos de origen ovárico con la edad avanzada ("fertilidad tardía"), así como para el tratamiento de trastornos originados por deficiencia hormonal.

Las sustancias también son apropiadas para la terapia de afecciones ováricas como síndrome de ovario poliquístico, síndrome POF (*Premature Ovarian Failure*, 'insuficiencia ovárica prematura') y trastornos ovulatorios.

Finalmente, los compuestos de la fórmula general I pueden usarse en combinación con moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM), por ejemplo raloxifeno, para ser precisos, sobre todo para usar en la terapia de reemplazo hormonal (HRT) y para el tratamiento de trastornos ginecológicos.

Las sustancias también son apropiadas como componente único para el tratamiento de trastornos peri y posmenopáusicos, sobre todo sofocación, trastornos del sueño, irritabilidad, humor depresivo, incontinencia, atrofia vaginal y afecciones del estado anímico debidas a la deficiencia hormonal. Asimismo, el preparado es apropiado para la sustitución hormonal y la terapia de trastornos originados por deficiencia hormonal en caso de disfunción ovárica quirúrgica, medicamentosa o de otro origen.

El preparado también es adecuado para la profilaxis de

pérdida de masa ósea originada por deficiencia hormonal y osteoporosis, para prevenir las enfermedades cardiocirculatorias, sobre todo las enfermedades vasculares como la aterosclerosis, hipertensión arterial y para prevenir las enfermedades neurodegenerativas originadas por la deficiencia hormonal como mal de Alzheimer y trastornos de la capacidad de memoria y de aprendizaje originados por deficiencia hormonal.

Además, las sustancias pueden aplicarse como ingredientes activos en preparados para el tratamiento de afecciones inflamatorias y del sistema inmune, sobre todo de enfermedades autoinmunes como, p.ej., artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, lupus, morbus Crohn y otras enfermedades de intestino irritable, afecciones inflamatorias de la piel como, p.ej., psoriasis, así como para el tratamiento de endometriosis.

Por otra parte, las sustancias son activas contra afecciones inflamatorias de las vías respiratorias de pulmón y bronquios como, por ejemplo, asma.

El medicamento es apropiado para la terapia y la profilaxis de afecciones originadas por deficiencia de estrógenos, tanto en mujeres como en hombres.

El medicamento es apropiado sobre todo en los hombres para la terapia de pérdida de masa ósea u osteoporosis originadas por deficiencia de hormonas, para la prevención de afecciones cardiocirculatorias, sobre todo enfermedades vas-

culares como aterosclerosis, hipertensión arterial y para la prevención de afecciones neurodegenerativas originadas por deficiencia hormonal como el mal de Alzheimer, así como la merma de la capacidad de memoria y aprendizaje originada por deficiencia hormonal, así como para la prevención y la terapia de hiperplasia de próstata.

Las sustancias pueden aplicarse para la profilaxis y la terapia de disfunciones o enfermedades dependientes de la edad en el hombre. Pueden aplicarse en especial para la prevención y el tratamiento de una reducción de andrógenos condicionada por la edad, como la testosterona y DHEA, así como la hormona del crecimiento.

Por otra parte, el medicamento es aplicable para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y del sistema inmune, sobre todo enfermedades autoinmunes en el hombre como, por ejemplo, artritis reumatoidea, MS y morbus Crohn y otras enfermedades de intestino irritable, y enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias del pulmón y los bronquios.

La cantidad de un compuesto de la fórmula general I a aplicar varía dentro de un amplio rango y puede cubrir toda cantidad efectiva. En función del estado a tratar y el tipo de administración, la dosis del compuesto a administrar es de 0,01 µg/kg - 100 mg/kg de peso corporal, con preferencia, de 0,04 µg/kg - 1 mg/kg de peso corporal, por día.

En el ser humano, esto implica una dosis de 0,8 µg a 8

g, con preferencia, de 3,2 μ g a 80 mg, por día.

Una unidad de dosis contiene, de acuerdo con la invención, 1,6 μ g a 2000 mg de uno o varios compuestos de la fórmula general I.

Los compuestos y las sales de adición ácida de la invención son apropiados para la obtención de compuestos y preparados farmacéuticos. Las composiciones farmacéuticas o los medicamentos contienen como ingrediente activo uno o varios de los compuestos de la invención o sus sales de adición ácida, opcionalmente en mezcla con otras sustancias de eficacia farmacológica o farmacéutica. La preparación de los medicamentos se produce de manera conocida en sí, pudiendo usarse los excipientes farmacéuticos conocidos y usuales, así como otros vehículos y diluyentes convencionales.

Como tales vehículos y excipientes se tienen en cuenta aquellos que se indican o se recomiendan en las siguientes citas bibliográficas como excipientes para farmacia, cosmética y áreas afines: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie, volumen 4 (1953), página 1 a 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, volumen 52 (1963), página 918 ff., H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., cuadernillo 2, 1961, página 72 u. ff.; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg 1971.

Los compuestos pueden administrarse por vía oral o parenteral, por ejemplo, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea o percutánea. Los compuestos también pueden implantarse en el tejido.

Para la administración oral se tienen en cuenta las cápsulas, las píldoras, los comprimidos, las grageas, etc. Las unidades de dosis pueden contener, además del ingrediente activo, un vehículo de tolerancia farmacéutica como, por ejemplo, almidón, azúcar, sorbita, gelatina, lubricantes, ácido silícico, talco, etc.

Para la administración parenteral, los ingredientes activos pueden estar diluidos o suspendidos en un diluyente de tolerancia fisiológica. Como diluyentes se usan muy frecuentemente aceites con o sin aditivo de un solubilizante, una sustancia tensioactiva, un agente de suspensión o un emulsionante. Los ejemplos para los aceites utilizados son aceite de oliva, aceite de maní, aceite de semillas de algodón, aceite de porotos de soja, aceite de ricino y aceite de sésamo.

Los compuestos también pueden utilizarse en forma de una inyección de liberación retardada o un preparado para implante, que pueden estar formulados de forma tal que se posibilite una liberación retardada del ingrediente activo.

Los implantes pueden contener como materiales inertes, por ejemplo, polímeros biodegradables o siliconas sintéticas

como, por ejemplo, caucho de siliconas. Los ingredientes activos también pueden elaborarse para la aplicación percutánea, por ejemplo, en un parche.

Para preparar sistemas intravaginales (por ejemplo, anillos vaginales) o intrauterinos (por ejemplo, pesarios, espirales, DIUs, Mirena®) cargados con compuestos activos de la fórmula general I para la administración local, son apropiados diversos polímeros como, por ejemplo, los polímeros de silicona, etilenvinilacetato, polietileno o polipropileno.

Para lograr una mejor biodisponibilidad del principio activo, los compuestos también pueden formularse como clatratos de ciclodextrina. Para ello, los compuestos se transforman con α , β o γ -ciclodextrina o derivados de las mismas (PCT/EP95/02656).

De acuerdo con la invención, los principios activos también pueden encapsularse con liposomas.

Metodología

Estudios de unión de receptores de estrógeno

La afinidad de unión de los nuevos estrógenos selectivos fue ensayada en experimentos comparativos usando ^3H -estradiol como ligando en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata y útero de rata. La preparación del citosol de próstata y el ensayo del receptor de estrógeno con el citosol de próstata se llevó a cabo tal como fue descrip-

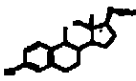
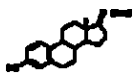
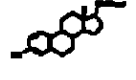
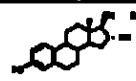
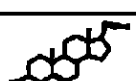
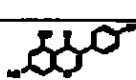
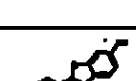
to por Testas et al. (1981) (Testas J. et al., 1981, Endocrinology 109: 1287-1289).

La preparación del citosol de útero de rata así como el ensayo del receptor con el citosol que contenía ER se llevaron a cabo en principio tal como lo describieron Stack y Gorski (1985) (Stack, Gorski, 1985, Endocrinology 117, 2024-2032) con algunas modificaciones representadas por Fuhrmann et al. (1995) (Fuhrmann U. et al. 1995, Contraception 51:45-52).

Las sustancias descritas en la memoria presentan mayores afinidades de unión con el receptor de estrógeno de próstata de rata que con el con el receptor de estrógeno de útero de rata. En este caso se parte de la base de que el ER β prepondera sobre el ER α en la próstata de rata, y en el útero de rata prepondera el ER α sobre el ER β . La tabla 1 muestra que la relación de la unión al receptor de la próstata y útero concuerda cualitativamente con el cociente de la afinidad de unión relativa (RBA) en ER β humano y ER α de rata (según Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870) (tabla 1).

Tabla 1

Estrógeno	Estructura	hER α RBA*	hER β RBA*	ER β / ER α	ER útero de rata (RBA)	ER próst. de ra- ta (RBA)	ER próst./ ER úte- ro

Estradiol		100	100	1	100	100	1
Estrón		60	37	0,6	3	2	0,8
17 α -estradiol		58	11	0,2	2,4	1,3	0,5
Estriol		14	21	1,5	4	20	5
5-andros-ten-diol		6	17	3	0,1	5	50
Genisteína		5	36	7	0,1	10	100
Cumestrol		94	185	2	1,3	24	18

*: cita de: Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870.

La tabla 2 muestra los resultados para 4 de los derivados de 9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol de la invención (compuestos 1; 2; 4; 5).

Tabla 2

Compuesto	RBA útero de rata	RBA próstata de rata
9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-3,16 α -diol (1)	1,2	100
9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-17F-3,16 α -diol (2)	2	200

9 α -di-F-vinil-estra- 1,3,5(10)-3,16 α -diol (4)	0,2	4
9 α -di-F-vinil-estra-1,3, 5(10)-13-metil-3,16 α -diol (5)	0,2	6

Los compuestos 1; 2; 4; 5 de la invención muestran una mayor afinidad de unión con el receptor de estrógeno de próstata de rata que en el receptor de estrógeno de útero de rata.

Además, se corroboró la predictividad del ER de próstata versus el sistema de ensayo de ER de útero en cuanto al efecto selectivo de tejidos por medio de investigaciones *in vivo*. Las sustancias con preferencia por el ER de próstata están disociadas *in vivo*, con preferencia, en cuanto al efecto sobre el ovario y el útero, así como la hipófisis a favor del efecto en el ovario.

Investigaciones acerca de la disociación de la acción sobre el ovario/útero e hipófisis

Las investigaciones en cuanto a la acción sobre el crecimiento del útero y la ovulación (efecto indirecto por influencia de la secreción de hormonas hipofisarias) se realizan en ratas hembras adultas (de un peso corporal de 220-250 g). Las sustancias se aplican cuatro veces en cuatro días sucesivos por vía subcutánea. La primera aplicación se realiza en el metestro. Un día después de la última aplicación se realiza la autopsia. Se determina la cantidad de los óvu-

los en la trompa (efecto sobre la ovulación) y el peso del útero.

Mientras que el estradiol provoca una inhibición de la ovulación en función de la dosis y un aumento del peso del útero con un ED_{50} de 0,004 mg/kg de peso corporal, la sustancia de la invención 1 no ejerce efecto sobre la ovulación y el peso del útero hasta una dosis de 0,4 mg/kg de peso corporal.

Investigaciones en el ovario:

Las sustancias se ensayaron *in vivo* en ratas jóvenes con hipofisectomía. En una modificación de este método operativo se aplica a los animales un antagonista de la GnRH. Se ensaya si la sustancia estimula la proliferación de los folículos (maduración) en el ovario. El parámetro de medición es el peso del ovario.

Se asignan cinco animales (peso corporal de 40-50 g) a cada grupo de tratamiento en forma aleatoria. Los animales se alimentan *ad libitum* en jaulas de macrolon en ambientes climatizados con un programa de luz (10 hs de oscuridad / 14 hs de luz) con una dieta estándar (altromina) y se les da agua corriente acidificada.

Para la aplicación s.c. se disuelve la sustancia de ensayo y la sustancia de control (estradiol E2) en benzoato de bencilo/aceite de ricino (1+4 v/v).

Se efectúa la hipofisectomía en ratas hembras jóvenes

el día 0 y del día 1 al día 4 se trata a los animales con estradiol, el compuesto 1 ó 2 de la invención o un vehículo (aceite de ricino/benzoato de bencilo) por vía subcutánea (aplicación 1 vez por día). En la versión modificada del método, los animales reciben al mismo tiempo con el compuesto 2 ó con el vehículo y la sustancia de control estradiol durante cuatro días de tratamiento 0,5 mg/animal/día de cetrorelix. En ambos casos, los animales se matan 24 horas luego de la última aplicación y se determinan los pesos de los ovarios.

0,5 mg/animal/día del compuesto 1 durante 4 días aplicados por vía subcutánea provocan en animales con hipofisectomía un aumento comparable del peso del ovario con el estradiol con una dosis de 0,1 mg/animal/día. El vehículo no produce efecto alguno.

De esta manera, la sustancia 1 de la invención muestra una disociación del efecto en el ovario en comparación con el efecto en el útero y la hipófisis y, debido a su acción estimulante de los folículos, es excelente para la indicación de preferencia, el tratamiento de la infertilidad de la mujer.

En los animales tratados con el antagonista de la GnRH, las concentraciones de 0,1 y 0,3 mg/animal/día del compuesto 2 ya mostraron en el ovario el mismo efecto que la dosis aplicada de 1 mg/animal/día de estradiol (figura X). Incluso

98
38
315

menores dosis (0,01, 0,03 mg/animal/día) mostraron un efecto sobre el ovario y pudieron eliminar el efecto antagónico del cetorelix (figura XX).

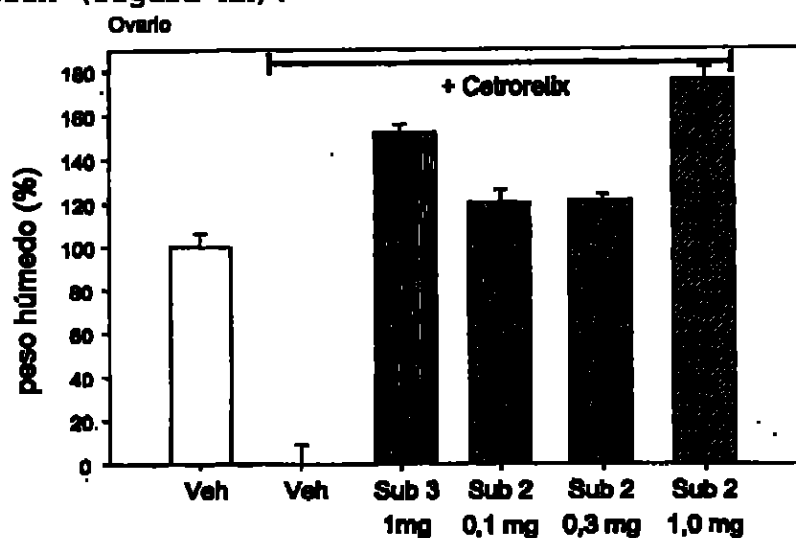


Fig. X: Modificación del peso del ovario bajo la influencia de un antagonista de la GnRH en el tratamiento con estradiol (Sub3) o diversas dosis del compuesto 2

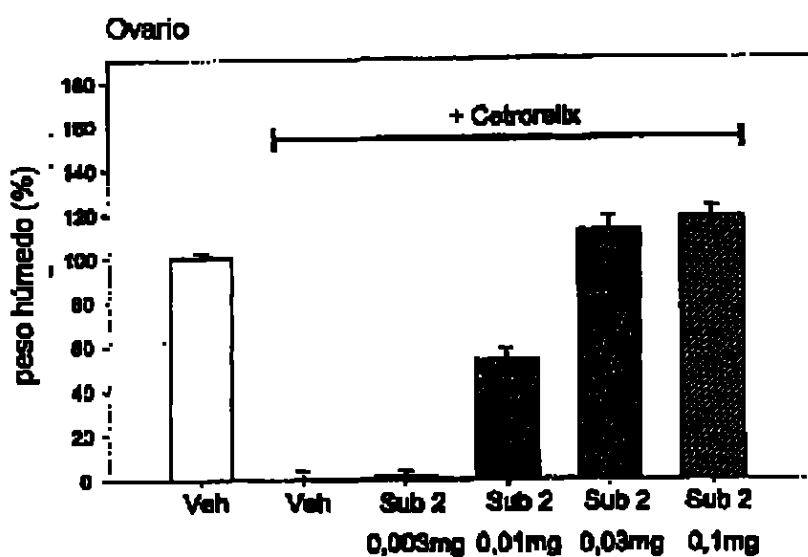


Fig. XX: Efecto positivo del compuesto 2 en menores dosis sobre el peso del ovario durante un tratamiento combinado con el antagonista de la GnRH cetorelix

De esta manera, también la sustancia 2 de la invención muestra un efecto claramente positivo en el ovario, estimulando la maduración de los folículos y, por ello, es apropiada asimismo para el tratamiento de la sub o infertilidad.

Preparación de los compuestos de la invención

Para preparar los compuestos de la fórmula general I de la invención se emplean sobre todo dos estrategias de síntesis de uso general.

Por un lado, se aplican sobre todo derivados 3,16-protectidos de los estra-1,3,5(10)-trien-3,16ξ-dioles, pero opcionalmente también los dioles libres, para modificaciones de cada una de las posiciones de la estructura esteroide.

88
35
317

Por otro lado, análogos de estrones correspondientemente modificados que pueden obtenerse en gran cantidad por vías conocidas [para procedimientos de síntesis ilustrativos, véase J. Chem. Soc. Perk. 1, 1973, 2095 para C(9); Steroids 54, 1989, 71 para C(7)], ofrecen por transposición de la funcionalidad del oxígeno (Z. Chem. 1970, 221) de C(17) a C(16) un acceso flexible a los compuestos de la invención.

Para el caso del 3-metiléter, luego de la conversión de la cetona en una sulfonilhidrazona, en el caso más sencillo por transformación con fenilsulfonilhidrazida, se produce en una reacción de degradación la formación de la olefina C(16)-C(17) (Z. Chem. 1970, 10, 221 ff.; Liebigs Ann. Chem. 1981, 1973 ff), donde se acumula hipobromuro en forma regio/estereocontrolada. La deshalogenación por reducción y la eliminación del grupo de protección en C(3) dan como resultado el alcohol 16 β que puede convertirse en el epímero 16 α mediante métodos conocidos.

Otra variante para introducir el grupo hidroxilo en el átomo de C 16 consiste en la hidroborcación del enlace doble 16(17) con boranos estéricamente afectados. De esta reacción se sabe que genera productos 16-oxigenados (Indian J. Chem. 1971, 9, 287-8). En consecuencia, la transformación de los estra-1,3,5(10),16-tetraenos con por ejemplo 9-borabicyclo[3.3.1]nonano da como resultado luego de la oxidación con peróxido de hidrógeno alcalino 16 α -hidroxiestratrienos. En

menor escala, en esta reacción se forman los 16 β -hidroxio-esteroides epímeros. Luego de la separación del grupo 3-metoxi se obtienen los estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -dioles. Por inversión de la configuración en el átomo de C 16, por ejemplo, por reacción de Mitsunobu (Síntesis 1980,1) se vuelven a obtener los 16 β -hidroxiestratrienos.

Para otras posibilidades de preparación del intermedio olefínico C(16)-C(17), véase también la DE 199 06 159 A1.

La introducción de sustituyentes de flúor se efectúa a través de reacciones de sustitución nucleófilas de grupos hidroxilo con reactivos de fluoramina (Org. React. 1974, 21, 158-173). Si los grupos hidroxilo se convierten previamente en los correspondientes tosilatos, se obtendrán entonces los compuestos fluorados por conversión con fluoruro de tetra-n-butilamonio (J. Chem. Res. (M) 1979, pág. 4728-4755). Asimismo pueden obtenerse los compuestos de flúor por reacción de los correspondientes alcoholes con trifluoruro dietilaminosulfúrico (DAST) (patente de los Estados Unidos de Norteamérica 3 976 691). Los compuestos de difluoro geminales se preparan, p.ej., por reacción de compuestos de carbonilo con tetrafluoruro de azufre (patente EEUU 3 413 321) o trifluoruro dietilaminosulfúrico (DAST) (patente EEUU 3 979 691).

Para la síntesis de los 17 β -fluoroestra-1,3,5(10)-trien-3,16-dioles 9 α -sustituídos se convierten 17-oxo-estra-1,3,5(10)-trienos en los 17,17-difluoroestra-1,3,5(10)-

trienos (patente EEUU 3 976 691). Los 17,17-difluorestra-1,3,5(10)-trienos que pueden obtenerse de esta manera se convierten por tratamiento con óxido de aluminio en los 17-fluoroestra-1,3,5(10),16-tetraenos (patente EEUU 3 413 321). Otra posibilidad para preparar las fluorolefinas consiste en la conversión de las correspondientes cetonas con trifluoruro dietilaminosulfúrico (DAST) en presencia de catalizadores polares, como ácido sulfúrico fumante (patente EEUU 4 212 815). La conversión de los 17-fluoroestra-1,3,5(10),16-tetraenos con boranos y la posterior oxidación con peróxido de hidrógeno alcalino proporciona los 17 β -fluoroestra-1,3,5(10)-trien-16 α -oles (Org. React. 1963, 13, 1-54).

Los estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -dioles sustituidos con 9 α -alquenilo o 9 α -alquinilo de la invención se obtienen primero a partir de los 3,16-dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trienos protegidos en posición 3 y 16. Por conversión con trimetilsililcianuro en presencia de perclorato de litio se produce la introducción regio y estereoselectiva de un grupo 9 α -ciano (Synlett, 1992, 821-2). Tras clivar los grupos de protección, el compuesto de 9 α -ciano se convierte primero en un compuesto de 9 α -formilo y éste se convierte luego por reacción de Wittig (Org. React. Vol. 14, 270) en el compuesto sustituido por 9 α -alquenilo o 9 α -alquinilo.

Los sulfamatos de estratrieno de la invención pueden obtenerse de una manera conocida en sí a partir de los co-

respondientes hidroxí-esteroides por esterificación con cloruros de sulfamoilo en presencia de una base [Z. Chem. 15, 270-272 (1975); Steroids 61, 710-717(1996)].

La posterior acilación del grupo sulfamato lleva a los (N-acil)sulfamatos de la invención. Para los (N-acil)sulfamatos ya se han comprobado ventajas farmacocinéticas (compárese la patente DE 195 40 233 A1).

Ejemplo 1

9 α -vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas 1

9 α -ciano-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato

A una suspensión de 2,13 g (6,49 mmol) de 3-metoxiestra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato, 2,07 ml (16,54 mmol) de trimetilsililcianuro y 0,14 g de perclorato de litio en 100 ml de cloruro de metileno se agrega por goteo agitando una solución de 2,21 g (9,73 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en 80 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se tiñe de color verde. Luego de 1 hora de tiempo de reacción a temperatura ambiente, la mezcla se combina con solución de carbonato ácido de sodio. La fase orgánica separada se lava con agua y se concentra por evaporación al vacío. La mezcla del producto se cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 6/1). Se obtienen 0,44 g (21 %) de 9 α -ciano-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato.

Etapas 2

9 α -ciano-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato

A una solución de 0,59 g (1,67 mmol) de 9 α -ciano-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato en 30 ml de acetonitrilo se agregan agitando en una atmósfera de argón 7,51 g (50,1 mmol) de yoduro de sodio y 8,87 ml (70,14 mmol) de trimetilclorosilano. Luego de aproximadamente 3 horas a 60-70° C finaliza la reacción. La solución de reacción se vierte en solución de sulfito ácido de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava varias veces con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad.

El producto crudo se cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 4/1). Se obtienen 0,43 g (76 %) de producto.

Etapas 3

3,16 α -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

A temperatura ambiente se agitan 0,43 g (1,27 mmol) de 9 α -ciano-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato con 1,0 g (7,24 mmol) de carbonato de potasio en 40 ml de metanol (1 % de agua) durante 2 horas. A continuación se destila el metanol al vacío y el residuo orgánico se disuelve en cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con agua y se concentra por evaporación. Se obtienen 3,5 g (93 %) de 9 α -ciano-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

Etapas 4**3,16 α -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído**

Se enfría una suspensión de 100 mg (0,34 mmol) de 3,16 α -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo en 40 ml de tolueno agitando a aproximadamente -20° C. Tras agregar 0,9 ml (1,35 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio, la reacción se mezcla luego de aproximadamente 10 min con solución de carbonato ácido de sodio, se filtra sobre celita y el auxiliar de filtración se extrae posteriormente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua. Por concentración de la solución al vacío, se obtienen 84,6 mg de una espuma de color amarillo claro. El producto contenido en la mezcla equivale a un rendimiento de aproximadamente el 52 % del teórico y se aplica en la siguiente etapa sin una posterior purificación cromatográfica.

Etapas 5**9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol**

En una atmósfera de gas inerte se hacen reaccionar 3,1 g (7,9 mmol) de yoduro de trifenilmetilfosfonio y 0,24 g (8 mmol) de hidruro de sodio (al 80 % en aceite parafínico) en 20 ml de DMSO en baño de ultrasonido a aproximadamente 55° C. A los 10 min se agregan a la solución 80 mg (0,16 mmol, aproximadamente al 60 %) de 3,16 α -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído y la mezcla se hace reaccionar otros 60 min a aproximadamente 55° C en ultrasonido. Luego de agregar

agua, se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se lavan con agua y la fase orgánica se concentra por evaporación al vacío.

El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 2/1) y posterior recristalización a partir de cloroformo. Rendimiento: 24 mg (50 %). Punto de fusión 88-95°C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 9,00 (s, 3-OH); 6,98 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,49 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2); 6,41 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 6,25 (dd, J = 17,2/10,5 Hz, -CH=CH₂); 5,00 (dd, 10,5/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,47 (d, 4,69 Hz, 16α-OH); 4,45 (dd, 17,2/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,24 (m, 16β-H); 2,68 (m, H-6); 0,69 (s, H-18).

Ejemplo 2

9α-vinil-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Etapas 1

3,16α-bis[perhidropirán-2-il)oxi]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

Se colocan 1,03 g (2,26 mmol) de 3,16α-bis[(perhidropirán-2-il)oxi]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trieno, 48,2 mg (0,45 mmol) de perclorato de litio y 0,71 ml (5,66 mmol) de trimetilsililcianuro en 10 ml de cloruro de metileno (tamiz molar) y se enfría en gas inerte a aproximadamente -70° C bajo agitación. Luego se agregan 0,77 g (3,39 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona disuelta en 65 ml de

cloruro de metileno a lo largo de 1 hora. Luego de aproximadamente 1 hora (calentamiento a temperatura ambiente), la solución de reacción se mezcla con solución de carbonato ácido de sodio y los productos de reacción se extraen con cloruro de metileno. El producto crudo obtenido por concentración de las fases orgánicas se purifica por cromatografía. Luego de la cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4/1) se obtienen 0,74 g (68 % del teórico) de producto.

Etapas 2

3,16 α -dihidroxi-18 α -homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

Se disuelven 1,3 g (2,7 mmol) de 3,16 α -bis[(perhidropirán-2-il)oxi]-18 α -homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo en 40 ml de tolueno y se mezclan a temperatura ambiente en gas inerte con 7,2 ml (10,8 mmol) de solución de hidruro de diisobutilaluminio (1,5 M en tolueno). Luego de un tiempo de reacción de 30 minutos, se agrega a la solución de reacción una mezcla de 30 ml de metanol y 5 ml de ácido clorhídrico diluido (1/1). La solución de reacción se concentra por evaporación al vacío y el residuo se toma en acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se extrae con agua y se lava con solución de carbonato ácido de sodio. Tras secar la solución y concentrar por evaporación al vacío, se obtienen 0,73 g (86 % del teórico) de cristales de

color amarillo.

Etapas 3

9 α -vinil-18 α -homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

En una atmósfera de gas inerte se hacen reaccionar 13,7 g (34,8 mmol) de yoduro de trifenilmetilfosfonio y 1,0 g (34,8 mmol) de hidruro de sodio (aproximadamente 80 % en aceite parafínico en 80 ml de DMSO en ultrasonido a aproximadamente 50° C. A los 30 minutos se agregan 0,73 g (2,3 mmol) de 3,16 α -dihidroxi-18 α -homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído disuelto en 10 ml de DMSO a la solución de reacción y se deja reaccionar a la mezcla durante otros 60 minutos en ultrasonido. Luego de agregar agua, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra por evaporación.

El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 2/1) y cristalización a partir de cloroformo.

Rendimiento: 0,59 g (81 % del teórico) luego de la cromatografía.

Punto de fusión: 214 - 220° C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 9,00 (s, 3-OH); 6,96 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,49 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2); 6,41 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 6,29 (dd, J = 17,2/10,5 Hz, -CH=CH₂); 5,00 (dd, J = 10,5/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,48 (d, J = 4,7 Hz, 16 α -OH); 4,43 (dd, J = 17,2/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,18 (m, 16 β -

107
34
326

H); 2,68 (m, H-6); 0,72 (t, J = 6,8 Hz, H-18a).

Ejemplo 3

9 α -(2',2'-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas

3,16 α -bis[(perhidropirán-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropirán-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien análoga al ejemplo 1, etapa 1, da como resultado 3,16 α -bis[(perhidropirán-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo. Rendimiento: 58 % del teórico.

Etapas

3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropirán-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 1, etapa 2, da como resultado 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído.

Rendimiento: 83 % del teórico.

Etapas

9 α -(2,2-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

En un matraz de reacción inertizado se colocan 1,5 ml de dimetoxietano (tamiz molar), 0,3 ml de pentano y 0,13 ml (0,77 mmol) de (difluorometil)fosfonato dietílico y se enfrían a aproximadamente -75° C. Tras agregar 0,72 ml (1,07 mmol) de ter-butil-litio (1,5 M en pentano) y 30 minutos de

tiempo de reacción, se agregan a la solución de reacción 0,14 g (0,31 mmol) de 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído disuelto en una mezcla de 1,5 ml de dioxietano / 0,3 ml de pentano. La solución de reacción se calienta hasta reflujo hasta la completa transformación. Tras agregar en solución fría de cloruro de amonio, se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se concentra por evaporación al vacío, el residuo se toma en 5 ml de metanol y se mezcla con 0,5 ml de ácido clorhídrico diluido (1 / 1). A la solución de reacción se agrega acetato de etilo, se lava la fase orgánica con solución de carbonato ácido de sodio y se concentra por evaporación al vacío. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 2/1).

Rendimiento: 22 mg (21 % del teórico).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS): 9,08 (s, 3-OH); 7,10 (d, $J = 8,6$ Hz, H-1); 6,51 (dd, $J = 8,6/2,3$ Hz, H-2); 6,41 (d, $J = 2,3$ Hz, H-4); 4,76 (dd, $J = 25,4/10,9$ Hz, $-\text{CH}=\text{CF}_2$); 4,51 (d, $J = 4,69$ Hz, 16 α -OH); 4,25 (m, 16 β -H); 2,68 (m, H-6); 0,68 (s, H-18).

Ejemplo 4

9 α -(2',2'-difluorovinil)-18 α -homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas

3,16 α -bis[(perhidropirano-2-il)oxi]-18 α -homo-estra-1,3,5(10)-

trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trieno análoga al ejemplo 1, etapa 1, da como resultado 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo.

Rendimiento: 58 % del teórico.

Etapla 2

3,16 α -dihidroxi-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 1, etapa 2, da como resultado 3,16 α -dihidroxi-18a-homo-estra-1,3,5(10)-18a-9-carbaldehído.

Rendimiento: 87 % del teórico.

Etapla 3

9 α -(2,2-difluorovinil)-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

La transformación de 3,16 α -dihidroxi-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído, las condiciones y la realización de la reacción, así como las relaciones molares como en la etapa 3 9 α -(2,2-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo, 2 / 1) y cristalización a partir de acetato de etilo.

Rendimiento: 12 % del teórico.

Punto de fusión: 225-232° C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 9,06 (s, 3-OH); 7,08 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,50 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2), 6,41 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 4,78 (dd, J = 21,5/14,8 Hz, -CH=CF₂); 4,47 (d, J = 4,50 Hz, 16α-OH); 4,18 (m, 16β-H); 2,68 (m, H-6); 0,72 (t, J = 6,8 Hz, H-18a).

Ejemplo 5

17β-fluoro-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Etapas 1

3,16α-bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16α-bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trieno análoga al ejemplo 2, etapa 1, da como resultado 3,16α-bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo.

Rendimiento: 45 % del teórico.

Etapas 2

3,16α-dihidroxi-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16α-bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 2, etapa 2, da como resultado 3,16α-dihidroxi-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído.

Rendimiento: 83 % del teórico.

Etapa 3

17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

La transformación de 3,16 α -dihidroxi-17 β -fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído análoga al ejemplo 2, etapa 3, da como resultado 17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo, 2 / 1) y cristalización a partir de cloroformo.

Rendimiento: 51 % del teórico.

Punto de fusión: 94 - 98° C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 9,02 (s, 3-OH); 6,97 (d, J = 8,2 Hz, H-1); 6,51 (dd, J = 8,2/2,7 Hz, H-2); 6,42 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 6,22 (dd, J = 17,2/10,5 Hz, -CH=CH₂); 5,09 (d, J = 5,5 Hz, 16 α -OH); 5,01 (dd, J = 10,5/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,45 (dd, J = 17,2/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,35 (dd, J = 55,1/4,7 Hz, H-17 α); 4,11 (m, 16 β -H); 2,68 (m, H-6); 0,79 (d, J = 1,9 Hz, H-18).

Ejemplo 6

17,17-difluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapa 1

3,16 α -bis[(perhidropirán-2-il)oxi]-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropirán-2-il)oxi]-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trieno análoga al

ejemplo 2, etapa 1, da como resultado 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo.

Rendimiento: 46 % del teórico.

Etapas 2

3,16 α -dihidroxi-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 2, etapa 2, da como resultado 3,16 α -dihidroxi-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído.

Rendimiento: 88 % del teórico.

Etapas 3

17,17-difluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

La transformación de 3,16 α -dihidroxi-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído análoga al ejemplo 2, etapa 3, da como resultado 17,17-difluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo, 2 / 1) y cristalización a partir de cloroformo.

Rendimiento: 75 % del teórico.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): 7,08 (d, $J = 8,6$ Hz, H-1); 6,63 (dd, $J = 8,6/2,7$ Hz, H-2); 6,54 (d, $J = 2,7$ Hz, H-

4); 6,23 (dd, $J = 17,2/10,5$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,08 (dd, $J = 10,5/1,9$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,48 (dd, $J = 17,2/1,9$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,44 (m, $16\beta\text{-H}$); 2,79 (m, H-6); 0,95 (d, $J = 1,9$ Hz, H-18).

Ejemplo 7

9 α -(hex-1'-enil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas 1

3,16 α -bis-(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 2, etapa 1, da como resultado 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo.

Rendimiento: 61 % del teórico.

Etapas 2

3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 2, etapa 2, da como resultado 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído.

Rendimiento: 87 % del teórico.

Etapas 3

9 α -(hex-1-enil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

En un matraz de reacción inertizado se colocan 8,68 g (20 mmol) de bromuro de pentiltrifenilfosfonio + amida de sodio (1 g contiene 2,3 mmol de bromuro de pentiltrifenil-

fosfonio), 0,2 g (0,67 mmol) de 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído y 30 ml de DMSO. La mezcla de reacción se trata aproximadamente durante 2 horas en ultrasonido a 60° C. Luego de la conversión total se agrega agua a la solución de reacción. El producto crudo se aísla por extracción con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua y se concentra por evaporación hasta sequedad.

El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo, 1 / 1) y cristalización a partir de acetato de etilo.

Rendimiento: 0,18 g (75 % del teórico) luego de la cromatografía.

Punto de fusión: 166-168°C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS): 8,97 (s, 3-OH); 7,08 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,49 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2); 6,41 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 5,73 (d, J = 12,5 Hz, -CH=CH-CH₂-); 5,20 (dt, J = 12,5/7,4 Hz, -CH=CH-CH₂); 4,48 (d, J =4,7 Hz, 16 α -OH); 4,24 (m, 16 β -H); 2,66 (m, H-6); 0,68 (t, J = 7,0 Hz, CH₃-CH₂-); 0,66 (s, H-18).

Ejemplo 8

9 α -(but-1'-enil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas

3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-

11)oxi]-estra-1,3,5(10)-trieno análoga al ejemplo 2, etapa 1, da como resultado 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-11)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo.

Rendimiento: 52 % del teórico.

Etapas 2

3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-11)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 2, etapa 2, da como resultado 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído.

Rendimiento: 87 % del teórico.

Etapas 3

9 α -(but-1-enil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

En un matraz de reacción inertizado se colocan 8,68 g (20 mmol) de bromuro de propiltrifenilfosfonio + amida de sodio (1 g contiene 2,3 mmol de bromuro de propiltrifenilfosfonio), 0,2 g (0,67 mmol) de 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)trien-9-carbaldehído y 30 ml de DMSO. La mezcla de reacción se trata aproximadamente durante 2 horas en ultrasonido a 60° C. Luego de la conversión total se agrega agua a la solución de reacción. El producto crudo se aísla por extracción con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua y se concentra por evaporación hasta sequedad.

El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice (ciclohexano / acetato de

etilo, 1 / 1).

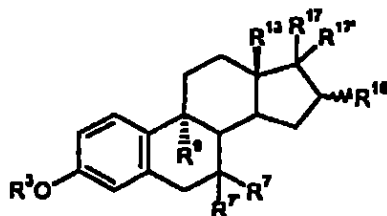
Rendimiento: 0,16 g (73 % del teórico) luego de la cromatografía.

Punto de fusión: 140-148°C

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS): 8,98 (s, 3-OH); 7,09 (d, $J = 8,6$ Hz, H-1); 6,49 (dd, $J = 8,6/2,7$ Hz, H-2); 6,41 (d, $J = 2,7$ Hz, H-4); 5,70 (d, $J = 12,5$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$); 5,19 (dt, $J = 12,5/7,4$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$); 4,47 (d, $J = 4,7$ Hz, 16 α -OH); 4,24 (m, 16 β -H); 2,66 (m, H-6); 0,66 (s, H-18); 0,57 (t, $J = 7,2$ Hz, CH_3-CH_2-).

REIVINDICACIONES

1. Derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 9 α -sustituídos de la fórmula general (I)



(I)

donde los radicales R^3 , R^7 , $R^{7'}$, R^9 , R^{13} , R^{16} , así como R^{17} y $R^{17'}$ poseen, independientemente entre sí, el siguiente significado:

R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo R^{18} , donde
 R^{18} es un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado o no saturado, con hasta 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, un radical arilo, heteroarilo o aralquilo, un resto arilo o heteroarilo con un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, ciano-, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxí-, amino, monalquil- C_{1-8} - o dialquil- C_{1-8} -amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquil)amino-, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, carboxilo, carboxialcoxilo, acilo-

C₁₋₂₀, o grupos aciloxi-C₁₋₂₀- como sustituyentes, un radical COR¹⁹-acilo, donde R¹⁹ es un radical hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta tres veces no saturado, halogenado en forma parcial o total, con hasta 10 átomos de carbono, o

R¹⁸ es un grupo R²⁰SO₂, donde

R²⁰ es un grupo R²¹R²²N, donde R²¹ y R²² son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C₁₋₅, un grupo C(O)R²³, donde R²³ es un radical hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta tres veces no saturado, opcionalmente halogenado en forma parcial o total, con hasta 10 átomos de carbono, un grupo ciclopropilo, butilo, pentilo, hexilo o heptilo, un radical cicloalquilalquilo C₄₋₁₅ con 3 a 7 átomos de carbono en la parte cíclica y una parte alquilo con hasta 8 átomos de carbono o un radical arilo, heteroarilo o aralquilo o un resto arilo o heteroarilo con un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, halógeno

(flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxí-, amino, monalquil-C₁₋₈- o dialquil-C₁₋₈- amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquil)amino-, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, carboxilo, carboxialcoxilo, acilo C₁₋₂₀, o grupos aciloxi- C₁₋₂₀ como sustituyentes, o, junto con el átomo de N, es un radical polimetileniminó con 4 a 6 átomos de C o un radical morfolino,

R' y R'' son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,

R⁹ es un radical alquénilo o alquínilo de cadena lineal o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono, que puede estar fluorado en forma parcial o total, o un radical etínilo o prop-1-ínilo,

R¹³ es un grupo metilo o un grupo etilo,

R¹⁶ es un grupo hidroxí o un grupo R¹⁸O-, R²⁰SO₂- u OC(O)R²³ con R¹⁸, R²⁰ y R²³ con el correspondiente significado indicado en R³,

R¹⁷ y R^{17'} son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno. .

2. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, donde R^3 es un átomo de hidrógeno.

3. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde R^7 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor en posición α , R^9 es un grupo vinilo, etinilo o prop-1-inilo, R^{16} es un grupo hidroxilo y R^{17} es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor en posición α .

4. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde R^{16} es un grupo $R^{18}-O-$ o $R^{19}SO_2-O-$ con R^{18} y R^{19} en cada caso con el significado indicado en R^3 .

5. Estratrienos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, a saber:

9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

3-metoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

9 α -alil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

18a-homo-3-metoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

18a-homo-9 α -alil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

9 α -(2',2'-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -(2',2'-difluorovinil)-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

16 α -hidroxil-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato

9 α -alil-16 α -hidroxil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato

121
58 340

18a-homo-16 α -hidroxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-
sulfamato

18a-homo-9 α -alil-16 α -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-
sulfamato

9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diil-disulfamato

9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diil-disulfamato

18a-homo-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diil-
disulfamato

18a-homo-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diil-
disulfamato

16 α -hidroxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-acetil)-
sulfamato

9 α -alil-16 α -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-acetil)-
sulfamato

18a-homo-16 α -hidroxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-
acetil)-sulfamato

18a-homo-9 α -alil-16 α -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-
acetil)-sulfamato

9 α -(prop-(Z)-enil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -(n-propil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol-diacetato

18a-homo-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol-diacetato

16 α -valeroiloxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

16 α -acetoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

18a-homo-16 α -acetoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol
7 α -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
17 β -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
18a-homo-7 α -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
18a-homo-7 α -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
18a-homo-17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -
diol
18a-homo-17 β -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -
diol.

6. Composiciones farmacéuticas, que contienen al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo de tolerancia farmacéutica.

7. Uso de los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones precedentes 1-5 para preparar medicamentos.

8. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para el tratamiento de enfermedades y estados originados por la deficiencia de estrógenos en el hombre y la mujer.

9. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para el tratamiento de trastornos peri- y posmenopáusicos.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para el tratamiento *in vitro* de la infertilidad femenina.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para el tra-

tamiento *in vivo* de la infertilidad femenina.

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la terapia de trastornos originados por deficiencia hormonal en caso de disfunción ovárica quirúrgica, medicamentosa o de otro origen.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la terapia de reemplazo hormonal (HRT).

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13 en combinación con moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM), por ejemplo, raloxifeno.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la profilaxis y la terapia de una pérdida de masa ósea originada por deficiencia hormonal.

16. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la profilaxis y la terapia de la osteoporosis.

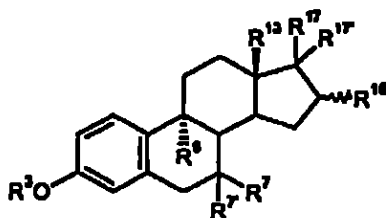
17. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la profilaxis y la terapia de enfermedades cardiocirculatorias.

18. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la prevención y el tratamiento de hiperplasia de próstata.

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 18 en combinación con antiestrógenos y moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM) para la profilaxis y la terapia de hiperplasia de próstata.

RESUMEN

Nuevos estratrienos 9 α -sustituídos de la fórmula general I



(I)

donde R^3 , R^7 , R^{13} , R^{16} y R^{17} y $R^{17'}$ tienen los significados indicados en la descripción, así como R^9 es un radical alquénilo de cadena lineal o ramificada, opcionalmente halogenado de modo parcial o total con 2 a 6 átomos de carbono, un radical etinilo o prop-1-inilo, como ingredientes activos farmacéuticos, que presentan *in vitro* una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata y que presentan *in vivo*, con preferencia, un efecto preferencial en el ovario en comparación con el útero, a su preparación, su aplicación terapéutica y a formas farmacéuticas que contienen los nuevos compuestos.

La invención describe, además, el uso de estos compuestos para el tratamiento de enfermedades y estados originados por deficiencia de estrógenos.

Estratrienos 9-alfa-sustituidos como estrógenos de eficacia selectiva

Campo de la invención.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos como ingredientes activos farmacéuticos que presentan *in vitro* una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata y que presentan *in vivo* un efecto preferencial en el ovario en comparación con el útero, a su preparación, a su aplicación terapéutica y a formas farmacéuticas que contienen los nuevos compuestos.

En el caso de los compuestos químicos se trata de nuevos estrógenos esteroides selectivos de tejidos.

Antecedentes de la invención

La eficacia de los estrógenos en el tratamiento de síntomas originados por deficiencia hormonal como sofocación, atrofia de los órganos blanco de los estrógenos e incontinencia, así como la aplicación exitosa de terapias con estrógenos para evitar la pérdida de masa ósea en mujeres peri y posmenopáusicas, está bien documentada y goza de aceptación general (Grady et al., 1992, Ann Intern Med 117: 1016-1037). Asimismo está bien documentado el hecho de que la terapia de reemplazo con estrógenos en mujeres posmenopáusicas o en mujeres con disfunción ovárica de otro origen reduce el riesgo de enfermedades cardiocirculatorias respecto de las mujeres no tratadas con estrógenos (Grady et al., loc. cit.).

En la terapia de reemplazo con estrógenos u hormonas convencional (*Hormone Replacement Therapy* = HRT) se aplican estrógenos naturales como estradiol y estrógenos conjugados de orina de caballo ya sea solos o en combinación con un gestágeno. En lugar de los estrógenos naturales también pueden utilizarse derivados obtenidos por esterificación como, por ejemplo, el valerato de 17 β -estradiol.

Debido al efecto estimulante de los estrógenos usados sobre el endometrio, que produce un aumento del riesgo de carcinoma de endometrio (Harlap, S., 1992, *Am J Obstet Gynecol* 166: 1986-1992), se aplican con preferencia en la terapia de reemplazo hormonal preparados combinados de estrógeno/gestágeno. El componente gestágeno en la combinación estrógeno/gestágeno evita una hipertrofia del endometrio, sin embargo, también está ligada con la combinación con contenido de gestágeno la presencia de hemorragias intermenstruales no deseadas.

Los estrógenos selectivos representan una alternativa más novedosa para los preparados combinados de estrógeno/gestágeno. Hasta ahora se entiende por estrógenos selectivos aquellos compuestos que actúan en forma de estrógenos sobre el cerebro, los huesos y el sistema vascular debido a su efecto parcial antiuterotrófico (es decir, antiestrogénico), pero no en forma proliferativa sobre el endometrio.

Una clase de sustancias que satisfacen el perfil desea-

do de un estrógeno selectivo en forma parcial son los llamados "Selective Estrogen Receptor Modulators" (SERM) (R. F. Kauffman, H. U. Bryant, 1995, DNAP 8 (9): 531-539). En este caso se trata de agonistas parciales del subtipo de receptores de estrógenos 'ER α '. Sin embargo, este tipo de sustancias es ineficaz en cuanto a la terapia de trastornos posmenopáusicos agudos como, por ejemplo, las sofocaciones. Como ejemplo de un SERM se hace mención del raloxifeno introducido hace poco tiempo para la indicación osteoporosis.

La DE-A-19906159 describe compuestos novedosos como agentes farmacéuticos que poseen, *in vitro*, una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata y que presentan, *in vivo*, un efecto preferencial sobre huesos en comparación con el útero, su producción, su utilización terapéutica y formas de administración farmacéutica que contienen tales compuestos novedosos. Tales compuestos novedosos se tratan 16 α - y 16 β -hidroxiestra-1,3,5(10)-estratrienos que portan sustituyentes adicionales en la estructura esteroidea, así como una o más dobles ligaduras describe compuestos novedosos como agentes farmacéuticos que poseen, *in vitro*, una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata y que presentan, *in vivo*, un efecto preferencial sobre huesos

en comparación con el útero y/o efectos marcados con respecto a la estimulación de la expresión del receptor y transportador de 5HT_{2a}. La invención también se refiere a la producción y a la utilización terapéutica de estos compuestos y a la administración farmacéutica de formas que contienen tales compuestos novedosos. Tales compuestos novedosos son 16-alfa- y 16-beta-hidroxiestra-1,3,5(10)-estratrienos que pueden portar otros sustituyentes adicionales en la estructura esteroidea, así como presentar una o más dobles ligaduras adicionales en los anillos B, C y D.

Para el tratamiento de trastornos de la fertilidad en la mujer, frecuentemente ocasionado por disfunción ovárica quirúrgica, medicamentosa o de otro origen, se abren nuevas posibilidades terapéuticas mediante la aplicación de nuevos estrógenos selectivos. El tratamiento de la fertilidad *in vitro* es un procedimiento establecido desde hace más de 20 años. Se conocen numerosos métodos para el tratamiento de infertilidad de origen ovárico con gonadotropinas exógenas. Administrando gonadotropinas como FSH (FSH = *Follikel Stimulierendes Hormon*, 'hormona estimulante de los folículos) debe provocarse una estimulación de los ovarios para posibilitar una sana maduración de los folículos.

El folículo es la unidad funcional del ovario y tiene dos funciones: aloja a los oocitos y les proporciona la posibilidad de crecimiento y maduración. La foliculogénesis

comprende el desarrollo de un folículo ovárico desde el estadio primordial hasta un folículo antral en permanente aumento de tamaño, que representa el último estadio previo a la ovulación. Sólo un folículo antral de óptimo desarrollo puede liberar un óvulo maduro a través de la ovulación.

Las pacientes con infertilidad de origen ovárico (PCOS = *Syndrom der Polycystischen Ovarien*, 'síndrome de ovarios poliquísticos) padecen de una maduración folicular perturbada que está ligada tanto con trastornos hormonales y ovulatorios como con óvulos insuficientemente maduros. La cantidad de folículos primarios y secundarios es, en este caso, unas dos veces más grande que en el ovario normal (Hughesden et al., *Obstet. Gynecol. Survey* 37, 1982, pág. 59-77).

Hay indicios de que los estadios de desarrollo tempranos de la foliculogénesis (implica el desarrollo del folículo primordial hasta el folículo antral) son independientes de las gonadotropinas. No queda claro cuán grande es la influencia de factores paracrinos y autocrinos conocidos sobre la foliculogénesis temprana (Elvin et al., *Mol. Cell Endocrinol.* 13, 1999, pág. 1035-1048; McNatty et al., *J. Reprod. Fertil. Suppl.*, 54, 1999, pág. 3-16).

Las gonadotropinas como la FSH participan principalmente en los últimos estadios de desarrollo de la foliculogénesis de la maduración folicular, es decir, en el desarrollo desde el folículo antral temprano hasta un folículo maduro

capaz de ovular.

La infertilidad *in vivo* e *in vitro* se trata preferentemente con gonadotropinas (FSH y antiestrógenos) (White et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 81, 1996, pág. 3821-3824). En el caso del tratamiento de la fertilidad *in vitro* se extraen oocitos de los folículos antrales preovulatorios, para dejarlos madurar *in vitro* en un óvulo capaz de ser fecundado. Luego de la fecundación y el desarrollo preembrional se implantan uno a tres embriones en el útero de la mujer.

El tratamiento con gonadotropinas exógenas está acompañado en varios aspectos de numerosos riesgos y efectos colaterales. El mayor riesgo consiste en una hiperestimulación de los ovarios que puede representar en casos graves un peligro serio de vida (OHSS = *Ovarian Hyperstimulation Syndrome*, 'síndrome de hiperestimulación ovárica'). Otros efectos colaterales son los altos costos del tratamiento de la fertilidad *in vitro*, que corren por cuenta de las parejas. Los efectos colaterales negativos como aumento de peso, hinchazón, náuseas, vómitos y un riesgo prolongado de enfermarse de cáncer hasta ahora desconocido, se atribuyen al tratamiento con gonadotropinas.

Un método para evitar las desventajas y los riesgos mencionados consiste en provocar la maduración y la estimulación del crecimiento folicular en caso de infertilidad ovárica *in vivo* con ingredientes activos apropiados, antes

de comenzar con un tratamiento con gonadotropinas exógenas.

Receptor de estrógenos beta (ER β)

Hace algunos años se descubrió el receptor de estrógenos β (ER β) como segundo subtipo de receptores de estrógenos (Kuiper et al. (1996), Proc. Natl. Acad. Sci. 93: 5925-5930; Mosselman, Dijkema (1996) Febs Letters 392: 49-53; Tremblay et al. (1997), Molecular Endocrinology 11: 353-365). El modelo de expresión del ER β se distingue del de ER α (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870). De esta manera, el ER β prepondera sobre el ER α en la próstata de rata, mientras que en el útero de rata prepondera el ER α respecto del ER β . En los ovarios se hallaron las mayores concentraciones de ARNm de ER β (Couse et al., Endocrinology 138, 1997, pág. 4612-4613).

Otros sistemas de órganos con una expresión de ER β comparativamente alta comprenden los huesos (Onoe Y. et al., 1997, Endocrinology 138: 4509-4512), el sistema vascular (Register TC, Adams MR 1998, J Steroid Molec Biol 64: 187-191), el tracto urogenital (Kuiper GJM et al. 1997, Endocrinology 138: 863-870), el tracto gastrointestinal (Campbell-Thompson 1997, BBRC 240: 478-483), así como los testículos (Mosselmann, S. et al. 1996, FEBS Lett. 392, 49-53), incluyendo los espermatozoides (Shugrue et al. 1998, Steroids 63: 498-504). La distribución tisular hace suponer que los estrógenos regulan las funciones orgánicas a través del ER β .

El hecho de que el ER β sea funcional en este sentido también resulta de investigaciones en ratones knockout ER α (ERKO) o ER β (β ERKO): la ovariectomía provoca la pérdida de masa ósea en los ratones ERKO, que puede ser eliminada por sustitución de estrógenos (Kimbrow et al. 1998, Abstract OR⁷-4, Endocrine Society Meeting New Orleans). Asimismo, el estradiol inhibe en los vasos sanguíneos de ratones ERKO hembras la proliferación de las células vasculares y de la musculatura lisa (Iafrati MD et al. 1997, Nature Medicine 3: 545-548). Estos efectos de protección del estradiol se producen probablemente en el ratón ERKO a través del ER β .

Se confirmó que el ER α y el ER β actúan funcionalmente distinto luego de la exitosa producción de ratones α ERKO y β ERKO. Conforme a ello, el ER α desempeña un papel importante en el útero adulto, en los tejidos de las glándulas mamarias, en la regulación negativa de la actividad gonadotrópica, mientras que el ER β está ligado principalmente a los procesos de la fisiología ovárica, sobre todo la foliculogénesis y la ovulación (Couse et al., Endocrine Reviews 20, 1999, pág. 358-417).

Algunas observaciones en ratones β ERKO proporcionan un indicio de una función de ER β en la próstata y la vejiga: en ratones machos mayores aparecen síntomas de hiperplasia de próstata y vejiga (Krege JH et al., 1998, Proc Natl Acad Sci 95: 15677-15682). Además, ratones ERKO hembras (Lubahn DB et

al. 1993, Proc Natl Acad Sci 90: 11162-11166) y machos (Hess RA et al. 1997, Nature 390: 509-512) y ratones β ERKO hembras (Krege JH, 1998, Proc Natl Acad Sci 95: 15677-15682) presentan trastornos en la fertilidad. De esta manera se documenta la importante función de los estrógenos en cuanto a la conservación de la función testicular y ovárica, así como la fertilidad.

Podría lograrse una acción selectiva de estrógenos sobre determinados órganos diana debido a la diversa distribución de tejidos o de órganos de ambos subtipos de ER a través de los ligandos específicos del subtipo. Las sustancias con preferencia por el ER β en comparación el ER α en el ensayo de unión de receptores *in vitro* fueron descritas por Kuiper et al. (Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870). Hasta ahora no se ha demostrado una acción selectiva de ligandos de receptores estrogénicos específicos del subtipo sobre parámetros *in vivo* sensibles a los estrógenos.

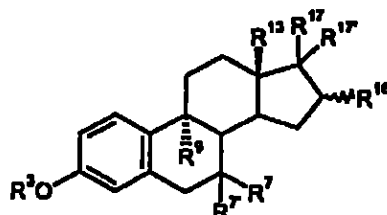
El objeto de la presente invención consiste en poner a disposición compuestos que presentan *in vitro* una disociación en cuanto a la unión a preparaciones de receptores de estrógenos de próstata y útero de rata. Los compuestos deben presentar *in vitro* una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógenos de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógenos de útero de rata.

Los compuestos específicos de ER β deben provocar *in vi-*

vo un efecto de profertilidad en el ovario. Al mismo tiempo, los compuestos deben presentar una disociación en cuanto a la acción sobre el ovario respecto del útero. Los compuestos de la invención deben poseer cierta acción de protección contra la pérdida de masa ósea producida por la deficiencia hormonal en comparación con la acción estimulante del útero.

En un sentido más amplio, por medio de la presente invención debe ponerse a disposición una relación de estructura-efecto que permite la obtención de compuestos que poseen el perfil farmacológico antes formulado. Los compuestos de la invención deben producir en caso de infertilidad ovárica en el ovario una mejora de la fertilidad con una menor acción simultánea en el útero.

De acuerdo con la invención, el presente objeto se soluciona por medio de la preparación de derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 9 α -sustituídos de la fórmula general (I)



donde los radicales R^3 , R^7 , $R^{7'}$, R^9 , R^{13} , R^{16} , así como R^{17} y $R^{17'}$ poseen, independientemente entre sí, el siguiente significado:

R^3 es un átomo de hidrógeno o un grupo R^{18} , donde

R^{18} es un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado o no saturado, con hasta 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, un radical arilo, heteroarilo o aralquilo, un resto arilo o heteroarilo con un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, ciano-, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxilo-, amino, C_{1-8} monalquil- C_{1-8} o dialquil- C_{1-8} -amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquil)amino-, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, carboxilo, carboxialcoxilo, C_{1-20} -acilo, o grupos aciloxi- C_{1-20} - como sustituyentes, un radical acilo COR^{19} , donde R^{19} es un radical hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta tres veces no saturado, halogenado en forma parcial o total, con hasta 10 átomos de carbono, o

R^{18} es un grupo $R^{20}SO_2$, donde

R^{20} es un grupo $R^{21}R^{22}N$, donde R^{21} y R^{22} son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo- C_{1-5} -, un grupo $C(O)R^{23}$, donde R^{23} es un radical hidrocarburo, de cadena lineal o ramifi-

cada, saturado o hasta tres veces no saturado, halogenado en forma parcial o total, con hasta 10 átomos de carbono, un grupo ciclopropilo, butilo, pentilo, hexilo o heptilo, un radical C_{1-20} -cicloalquilalquilo con 3 a 7 átomos de carbono en la parte cíclica y una parte alquilo con hasta 8 átomos de carbono o un radical arilo, heteroarilo o aralquilo o un resto arilo o heteroarilo con un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxilo-, amino, C_{1-8} -monalquil o dialquil- C_{1-8} -amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquil)amino-, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, carboxilo, carboxialcoxilo, acilo C_{1-20} , o grupos aciloxi- C_{1-20} - como sustituyentes, o, junto con el átomo de N, es un radical polimetilenimino con 4 a 6 átomos de C o un radical morfolino,

R' y R''

son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de haló-

geno,

R^9 es un radical alquenilo o alquinilo de cadena lineal o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono, que puede estar fluorado en forma parcial o total, o un radical etinilo o prop-1-inilo,

R^{13} es un grupo metilo o un grupo etilo,

R^{16} es un grupo hidroxí o un grupo $R^{18}O-$, $R^{20}SO_2-$ u $OC(O)R^{23}$ con R^{18} , R^{20} y R^{23} con el correspondiente significado indicado en R^3 ,

R^{17} y $R^{17'}$ son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

R^{16} puede estar, en cada caso, en la posición α o β .

Según una variante de la invención, se prefieren los derivados de gonatrieno, donde R^7 y $R^{7'}$ son un átomo de hidrógeno, R^9 es un grupo vinilo, etinilo o prop-1-inilo, R^{16} es un grupo hidroxí y R^{17} y $R^{17'}$ son, en cada caso, un átomo de hidrógeno.

Además, se prefieren las siguientes combinaciones de sustitución de halógeno, con preferencia flúor, en el átomo de C 7 y 17: 7-mono o 7-di y R^{17} y $R^{17'}$ en cada caso un hidrógeno, 17-mono o 17-di y R^7 y $R^{7'}$ en cada caso un hidrógeno y 7-mono/ 17-mono, 7-mono/ 17-di, 7-di/ 17-mono, 7-di/ 17-di. La posición 7 α o 17 β se prefiere en los compuestos monofluorados.

Otra variante de la invención prevé, en especial, aquellos compuestos, donde R^{16} es un grupo $R^{18}O-$ o $R^{20}SO_2-O-$ con R^{18} y R^{20} con el significado indicado en R^3 .

De acuerdo con la presente invención, se prefieren los siguientes compuestos:

9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

3-metoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

9 α -alil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

18a-homo-3-metoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

18a-homo-9 α -alil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

9 α -(2',2'-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -(2',2'-difluorovinil)-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

16 α -hidroxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato

9 α -alil-16 α -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato

18a-homo-16 α -hidroxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato

18a-homo-9 α -alil-16 α -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato

9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diil-disulfamato

9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diil-disulfamato

18a-homo-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diil-

disulfamato

18a-homo-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diil-

disulfamato

16 α -hidroxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-acetil)-
sulfamato

9 α -alil-16 α -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-acetil)-
sulfamato

18a-homo-16 α -hidroxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-
acetil)-sulfamato

18a-homo-9 α -alil-16 α -hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-
acetil)-sulfamato

9 α -(prop-(Z)-enil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -(n-propil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol-diacetato

18a-homo-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol-diacetato

16 α -valerolloxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

16 α -acetoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

18 α -homo-16 α -acetoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

7 α -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

7 α -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

17 β -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-7 α -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-7 α -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-17 β -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

Las demás posibilidades de realización de la presente invención resultan de las subreivindicaciones.

El radical hidrocarburo R¹⁸ es, por ejemplo, un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo.

Los grupos alcoxi OR¹⁸ en los compuestos de la fórmula general I pueden contener en cada caso 1 a 6 átomos de carbono, prefiriéndose los grupos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y t-butiloxi.

Los representantes para los radicales alquilo C₁-C₅ R²¹ y R²² son metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo.

Como representantes de radicales de hidrocarburos de cadena lineal o ramificada R²³ con 1 a 10 átomos de carbono como máximo pueden mencionarse, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, ter-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo y decilo; se prefieren el metilo, el etilo, el propilo y el isopropilo.

Como grupo cicloalquilo C₃-C₇ debe mencionarse un grupo ciclopropilo, -butilo, -pentilo, -hexilo o -heptilo.

Un grupo cicloalquilalquilo C₄-C₁₅ presenta 3 a 7 átomos

de carbono en la parte cicloalquilo; los representantes típicos son los grupos cicloalquilo recién mencionados. La parte alquilo presenta hasta 8 átomos de carbono.

Como ejemplos para un radical cicloalquilalquilo C_4 - C_{15} se mencionan el grupo ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopentilmetilo, ciclopentilpropilo, etc.

En el caso de un radical arilo se trata, en el sentido de la presente invención, de un radical fenilo, 1- o 2-naftilo; se prefiere el radical fenilo.

El arilo siempre comprende un radical heteroarilo. Los ejemplos de un radical heteroarilo son el radical 2-, 3- o 4-piridinilo, 2- o 3-furilo, 2- o 3-tienilo, 2- o 3-pirrolilo, 2-, 4- o 5-imidazolilo, pirazinilo, 2-, 4- o 5-pirimidinilo o 3- o 4-piridazinilo.

Como sustituyentes que pueden estar presentes en un radical arilo o heteroarilo, son, por ejemplo, un grupo metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoretilo, trifluorometiltio, metoxi, etoxi, nitro, ciano, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxilo, amino, mono(alquil C_{1-8})- o di(alquil C_{1-8})amino, donde ambos grupos alquilo son idénticos o diferentes, di(aralquil)amino, donde ambos grupos aralquilo son idénticos o diferentes, carboxilo, carboxialcoxi, acilo C_1 - C_{20} o aciloxi C_1 - C_{20} .

En el caso de un radical aralquilo se trata de un radical que contiene en el anillo hasta 14, con preferencia, 6 a

10 átomos de C y en la cadena de alquilo 1 a 8, con preferencia, 1 a 4 átomos de C. De esta manera, se tienen en cuenta como radicales aralquilo, por ejemplo, bencilo, feniletilo, naftilmetilo, naftiletilo, furilmetilo, tieniletilo, piridilpropilo.

Los grupos alquilo o los radicales hidrocarburo pueden estar parcial o totalmente sustituidos por 1-5 átomos de halógeno, grupos hidroxilo o alcoxi C_1-C_4 .

Por radical alqueno C_2-C_6 se entiende, en primer lugar, un radical vinilo o alilo.

Por radical alquino C_2-C_6 se entiende, con preferencia, un radical etinilo o prop-1-ino.

Los radicales acilo C_1-10 implican, por ejemplo, acetilo, propionilo, butirilo, valeroilo, isovaleroilo, pivaloilo, hexanoilo, octilo, nonilo, decanoilo.

Uno o ambos grupos hidroxilo en los átomos de C 3 y 16 pueden estar esterificados con un ácido mono o policarboxílico C_1-C_{14} alifático, de cadena lineal o ramificada, saturado o no saturado, o un ácido carboxílico aromático.

Como dichos ácidos carboxílicos para esterificar se tienen en cuenta, por ejemplo:

Ácidos monocarboxílicos: ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido valeriánico, ácido isovaleriánico, ácido pivalico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido acrílico, ácido propiónico,

ácido metacrílico, ácido crotónico, ácido isocrotónico, ácido oleico, ácido elaídico.

Se prefiere la esterificación con ácido acético, ácido valeriánico o ácido pivalico.

Ácidos dicarboxílicos: ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido glutárico, ácido adípico, ácido pimélico, ácido subérico, ácido azelaico, ácido sabácico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mucónico, ácido citracónico, ácido mesacónico.

Ácidos carboxílicos aromáticos: ácido benzoico, ácido ftálico, ácido isoftálico, ácido tereftálico, ácido naftoico, ácido o-, m- y p-toluico, ácido hidratrópico, ácido atrópico, ácido cinámico, ácido nicotínico, ácido isonicotínico.

Se prefiere la esterificación con ácido benzoico.

Los ésteres de la invención de los estratrienos 9 α -sustituídos presentan ventajas como prodroga frente a los ingredientes activos no esterificados en lo que respecta a su modo de aplicación, su modo de acción, su potencia y su duración.

Los sulfamatos de los estratrienos 9 α -sustituídos de la invención presentan, en especial, ventajas farmacocinéticas y farmacodinámicas. Los efectos en cuestión ya se han descrito para otros sulfamatos esteroides (J. Steroid Biochem. Molec. Biol, 55, 395 - 403 (1995); Exp. Opinion Invest.

449
20
363

Drugs 7, 575 - 589 (1998)).

En la presente solicitud de patente se describen esteroides, los cuales se basan en la estructura de los estro-1,3,5(10)-trienos 9α -sustituídos, para el tratamiento de trastornos y estados mediados por el receptor de estrógeno β como estrógenos selectivos, que presentan una disociación *in vitro* respecto de su unión con preparaciones de receptores de estrógenos de próstata y útero de rata y, con preferencia, una disociación *in vivo* en cuanto a la acción en el ovario en comparación con el útero. Los compuestos poseen además cierto efecto de protección contra la pérdida de masa ósea provocada por la deficiencia hormonal.

Se halló que los estro-1,3,5(10)-trienos 9α -sustituídos de acuerdo con la fórmula general I son apropiados como estrógenos selectivos para el tratamiento de diversos estados y trastornos que se caracterizan por un mayor contenido de receptor de estrógeno β que receptor de estrógeno α en el correspondiente tejido u órgano blanco.

La invención se refiere también a preparados farmacéuticos que contienen al menos un compuesto de la fórmula general I (o sales de adición de tolerancia fisiológica con sus ácidos orgánicos e inorgánicos) y al uso de los compuestos de la fórmula general I para preparar medicamentos, sobre todo para las indicaciones que figuran a continuación.

Los nuevos estrógenos descritos en la presente pueden

aplicarse como componentes aislados en preparaciones farmacéuticas o en combinación sobre todo con gestágenos. Se prefiere en especial la combinación de estrógenos selectivos con antiestrógenos selectivos de ER α , que tienen una eficacia periférica, es decir, que no traspasan la barrera sangre-cerebro, y con moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM). Los compuestos selectivos de ER β de la invención pueden aplicarse especialmente para preparar medicamentos para el tratamiento de trastornos de fertilidad, prevención y terapia de hiperplasia de próstata, prevención y tratamiento de humor depresivo en la mujer y en el hombre originado por la deficiencia hormonal, así como uso en la terapia de reemplazo hormonal (HRT) en el hombre y la mujer.

Un producto terapéutico que contiene un estrógeno y un antiestrógeno puro para un uso simultáneo, consecutivo o separado para la terapia estrogénica selectiva de estados perimenopáusicos o posmenopáusicos ya se ha descrito en la EP-A 0 346 014.

Las sustancias y los fármacos que las contienen son particularmente apropiados, debido a su disociación de acción en el ovario en comparación con la acción en el útero, para el tratamiento de disfunción ovárica quirúrgica, medicamentosa o de otro origen como infertilidad femenina, para estimular la foliculogénesis, para el solo tratamiento en el sentido de una mejora de la fertilidad, para sustentar el

tratamiento de la fertilidad *in vitro* (IVF) en combinación con un tratamiento *in vivo* y para el tratamiento de trastornos de origen ovárico con la edad avanzada ("fertilidad tardía"), así como para el tratamiento de trastornos originados por deficiencia hormonal.

Las sustancias también son apropiadas para la terapia de afecciones ováricas como síndrome de ovario poliquístico, síndrome POF (*Premature Ovarian Failure*, 'insuficiencia ovárica prematura') y trastornos ovulatorios.

Finalmente, los compuestos de la fórmula general I pueden usarse en combinación con moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM), por ejemplo raloxifeno, para ser precisos, sobre todo para usar en la terapia de reemplazo hormonal (HRT) y para el tratamiento de trastornos ginecológicos.

Las sustancias también son apropiadas como componente único para el tratamiento de trastornos peri y posmenopáusicos, sobre todo sofocación, trastornos del sueño, irritabilidad, humor depresivo, incontinencia, atrofia vaginal y afecciones del estado anímico debidas a la deficiencia hormonal. Asimismo, el preparado es apropiado para la sustitución hormonal y la terapia de trastornos originados por deficiencia hormonal en caso de disfunción ovárica quirúrgica, medicamentosa o de otro origen.

El preparado también es adecuado para la profilaxis de

pérdida de masa ósea originada por deficiencia hormonal y osteoporosis, para prevenir las enfermedades cardiocirculatorias, sobre todo las enfermedades vasculares como la aterosclerosis, hipertensión arterial y para prevenir las enfermedades neurodegenerativas originadas por la deficiencia hormonal como mal de Alzheimer y trastornos de la capacidad de memoria y de aprendizaje originados por deficiencia hormonal.

Además, las sustancias pueden aplicarse como ingredientes activos en preparados para el tratamiento de afecciones inflamatorias y del sistema inmune, sobre todo de enfermedades autoinmunes como, p.ej., artritis reumatoidea, esclerosis múltiple, lupus, morbus Crohn y otras enfermedades de intestino irritable, afecciones inflamatorias de la piel como, p.ej., psoriasis, así como para el tratamiento de endometriosis.

Por otra parte, las sustancias son activas contra afecciones inflamatorias de las vías respiratorias de pulmón y bronquios como, por ejemplo, asma.

El medicamento es apropiado para la terapia y la profilaxis de afecciones originadas por deficiencia de estrógenos, tanto en mujeres como en hombres.

El medicamento es apropiado sobre todo en los hombres para la terapia de pérdida de masa ósea u osteoporosis originadas por deficiencia de hormonas, para la prevención de afecciones cardiocirculatorias, sobre todo enfermedades vas-

culares como aterosclerosis, hipertensión arterial y para la prevención de afecciones neurodegenerativas originadas por deficiencia hormonal como el mal de Alzheimer, así como la merma de la capacidad de memoria y aprendizaje originada por deficiencia hormonal, así como para la prevención y la terapia de hiperplasia de próstata.

Las sustancias pueden aplicarse para la profilaxis y la terapia de disfunciones o enfermedades dependientes de la edad en el hombre. Pueden aplicarse en especial para la prevención y el tratamiento de una reducción de andrógenos condicionada por la edad, como la testosterona y DHEA, así como la hormona del crecimiento.

Por otra parte, el medicamento es aplicable para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y del sistema inmune, sobre todo enfermedades autoinmunes en el hombre como, por ejemplo, artritis reumatoidea, MS y morbus Crohn y otras enfermedades de intestino irritable, y enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias del pulmón y los bronquios.

La cantidad de un compuesto de la fórmula general I a aplicar varía dentro de un amplio rango y puede cubrir toda cantidad efectiva. En función del estado a tratar y el tipo de administración, la dosis del compuesto a administrar es de 0,01 µg/kg - 100 mg/kg de peso corporal, con preferencia, de 0,04 µg/kg - 1 mg/kg de peso corporal, por día.

En el ser humano, esto implica una dosis de 0,8 µg a 8

g, con preferencia, de 3,2 µg a 80 mg, por día.

Una unidad de dosis contiene, de acuerdo con la invención, 1,6 µg a 2000 mg de uno o varios compuestos de la fórmula general I.

Los compuestos y las sales de adición ácida de la invención son apropiados para la obtención de compuestos y preparados farmacéuticos. Las composiciones farmacéuticas o los medicamentos contienen como ingrediente activo uno o varios de los compuestos de la invención o sus sales de adición ácida, opcionalmente en mezcla con otras sustancias de eficacia farmacológica o farmacéutica. La preparación de los medicamentos se produce de manera conocida en sí, pudiendo usarse los excipientes farmacéuticos conocidos y usuales, así como otros vehículos y diluyentes convencionales.

Como tales vehículos y excipientes se tienen en cuenta aquellos que se indican o se recomiendan en las siguientes citas bibliográficas como excipientes para farmacia, cosmética y áreas afines: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie, volumen 4 (1953), página 1 a 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, volumen 52 (1963), página 918 ff., H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., cuadernillo 2, 1961, página 72 u. ff.; Dr. H. P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Württemberg 1971.

Los compuestos pueden administrarse por vía oral o parenteral, por ejemplo, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea o percutánea. Los compuestos también pueden implantarse en el tejido.

Para la administración oral se tienen en cuenta las cápsulas, las píldoras, los comprimidos, las grageas, etc. Las unidades de dosis pueden contener, además del ingrediente activo, un vehículo de tolerancia farmacéutica como, por ejemplo, almidón, azúcar, sorbita, gelatina, lubricantes, ácido silícico, talco, etc.

Para la administración parenteral, los ingredientes activos pueden estar diluidos o suspendidos en un diluyente de tolerancia fisiológica. Como diluyentes se usan muy frecuentemente aceites con o sin aditivo de un solubilizante, una sustancia tensioactiva, un agente de suspensión o un emulsionante. Los ejemplos para los aceites utilizados son aceite de oliva, aceite de maní, aceite de semillas de algodón, aceite de porotos de soja, aceite de ricino y aceite de sésamo.

Los compuestos también pueden utilizarse en forma de una inyección de liberación retardada o un preparado para implante, que pueden estar formulados de forma tal que se posibilite una liberación retardada del ingrediente activo.

Los implantes pueden contener como materiales inertes, por ejemplo, polímeros biodegradables o siliconas sintéticas

como, por ejemplo, caucho de siliconas. Los ingredientes activos también pueden elaborarse para la aplicación percutánea, por ejemplo, en un parche.

Para preparar sistemas intravaginales (por ejemplo, anillos vaginales) o intrauterinos (por ejemplo, pesarios, espirales, DIUs, Mirena®) cargados con compuestos activos de la fórmula general I para la administración local, son apropiados diversos polímeros como, por ejemplo, los polímeros de silicona, etilenvinilacetato, polietileno o polipropileno.

Para lograr una mejor biodisponibilidad del principio activo, los compuestos también pueden formularse como clatratos de ciclodextrina. Para ello, los compuestos se transforman con α , β o γ -ciclodextrina o derivados de las mismas (PCT/EP95/02656).

De acuerdo con la invención, los principios activos también pueden encapsularse con liposomas.

Metodología

Estudios de unión de receptores de estrógeno

La afinidad de unión de los nuevos estrógenos selectivos fue ensayada en experimentos comparativos usando ^3H -estradiol como ligando en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata y útero de rata. La preparación del citosol de próstata y el ensayo del receptor de estrógeno con el citosol de próstata se llevó a cabo tal como fue descrip-

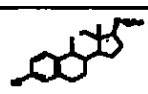
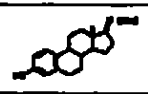
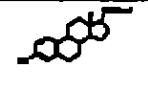
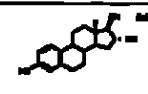
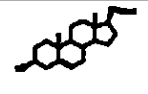
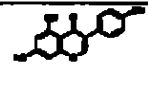
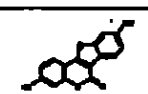
to por Testas et al. (1981) (Testas J. et al., 1981, Endocrinology 109: 1287-1289).

La preparación del citosol de útero de rata así como el ensayo del receptor con el citosol que contenía ER se llevaron a cabo en principio tal como lo describieron Stack y Gorski (1985) (Stack, Gorski, 1985, Endocrinology 117, 2024-2032) con algunas modificaciones representadas por Fuhrmann et al. (1995) (Fuhrmann U. et al. 1995, Contraception 51:45-52).

Las sustancias descriptas en la memoria presentan mayores afinidades de unión con el receptor de estrógeno de próstata de rata que con el con el receptor de estrógeno de útero de rata. En este caso se parte de la base de que el ER β prepondera sobre el ER α en la próstata de rata, y en el útero de rata prepondera el ER α sobre el ER β . La tabla 1 muestra que la relación de la unión al receptor de la próstata y útero concuerda cualitativamente con el cociente de la afinidad de unión relativa (RBA) en ER β humano y ER α de rata (según Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870) (tabla 1).

Tabla 1

Estrógeno	Estructura	hER α RBA*	hER β RBA*	ER β / ER α	ER útero de rata (RBA)	ER próst. de ra- ta (RBA)	ER próst./ ER úte- ro
-----------	------------	----------------------	---------------------	-----------------------------	------------------------------------	---------------------------------------	--------------------------------

Estradiol		100	100	1	100	100	1
Estrón		60	37	0,6	3	2	0,8
17α- estradiol		58	11	0,2	2,4	1,3	0,5
Estriol		14	21	1,5	4	20	5
5-andros- ten-diol		6	17	3	0,1	5	50
Genis- tefna		5	36	7	0,1	10	100
Cumestrol		94	185	2	1,3	24	18

*: cita de: Kuiper et al. (1996), Endocrinology 138: 863-870.

La tabla 2 muestra los resultados para 4 de los derivados de 9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol de la invención (compuestos 1; 2; 4; 5).

Tabla 2

Compuesto	RBA útero de rata	RBA próstata de rata
9α-vinil-estra-1,3,5(10)- 3,16α-diol (1)	1,2	100
9α-vinil-estra-1,3,5(10)- 17F-3,16α-diol (2)	2	200

484

30

373

9 α -di-F-vinil-estra- 1,3,5(10)-3,16 α -diol (4)	0,2	4
9 α -di-F-vinil-estra-1,3, 5(10)-13-metil-3,16 α -diol (5)	0,2	6

Los compuestos 1; 2; 4; 5 de la invención muestran una mayor afinidad de unión con el receptor de estrógeno de próstata de rata que en el receptor de estrógeno de útero de rata.

Además, se corroboró la predictividad del ER de próstata versus el sistema de ensayo de ER de útero en cuanto al efecto selectivo de tejidos por medio de investigaciones in vivo. Las sustancias con preferencia por el ER de próstata están disociadas in vivo, con preferencia, en cuanto al efecto sobre el ovario y el útero, así como la hipófisis a favor del efecto en el ovario.

Investigaciones acerca de la disociación de la acción sobre el ovario/útero e hipófisis

Las investigaciones en cuanto a la acción sobre el crecimiento del útero y la ovulación (efecto indirecto por influencia de la secreción de hormonas hipofisarias) se realizan en ratas hembras adultas (de un peso corporal de 220-250 g). Las sustancias se aplican cuatro veces en cuatro días sucesivos por vía subcutánea. La primera aplicación se realiza en el metestro. Un día después de la última aplicación se realiza la autopsia. Se determina la cantidad de los óvu-

+R-
31
374

los en la trompa (efecto sobre la ovulación) y el peso del útero.

Mientras que el estradiol provoca una inhibición de la ovulación en función de la dosis y un aumento del peso del útero con un ED_{50} de 0,004 mg/kg de peso corporal, la sustancia de la invención 1 no ejerce efecto sobre la ovulación y el peso del útero hasta una dosis de 0,4 mg/kg de peso corporal.

Investigaciones en el ovario:

Las sustancias se ensayaron *in vivo* en ratas jóvenes con hipofisectomía. En una modificación de este método operativo se aplica a los animales un antagonista de la GnRH. Se ensaya si la sustancia estimula la proliferación de los folículos (maduración) en el ovario. El parámetro de medición es el peso del ovario.

Se asignan cinco animales (peso corporal de 40-50 g) a cada grupo de tratamiento en forma aleatoria. Los animales se alimentan *ad libitum* en jaulas de macrolon en ambientes climatizados con un programa de luz (10 hs de oscuridad / 14 hs de luz) con una dieta estándar (altromina) y se les da agua corriente acidificada.

Para la aplicación s.c. se disuelve la sustancia de ensayo y la sustancia de control (estradiol E2) en benzoato de bencilo/aceite de ricino (1+4 v/v).

Se efectúa la hipofisectomía en ratas hembras jóvenes

el día 0 y del día 1 al día 4 se trata a los animales con estradiol, el compuesto 1 ó 2 de la invención o un vehículo (aceite de ricino/benzoato de bencilo) por vía subcutánea (aplicación 1 vez por día). En la versión modificada del método, los animales reciben al mismo tiempo con el compuesto 2 ó con el vehículo y la sustancia de control estradiol durante cuatro días de tratamiento 0,5 mg/animal/día de cetrorelix. En ambos casos, los animales se matan 24 horas luego de la última aplicación y se determinan los pesos de los ovarios.

0,5 mg/animal/día del compuesto 1 durante 4 días aplicados por vía subcutánea provocan en animales con hipofisectomía un aumento comparable del peso del ovario con el estradiol con una dosis de 0,1 mg/animal/día. El vehículo no produce efecto alguno.

De esta manera, la sustancia 1 de la invención muestra una disociación del efecto en el ovario en comparación con el efecto en el útero y la hipófisis y, debido a su acción estimulante de los folículos, es excelente para la indicación de preferencia, el tratamiento de la infertilidad de la mujer.

En los animales tratados con el antagonista de la GnRH, las concentraciones de 0,1 y 0,3 mg/animal/día del compuesto 2 ya mostraron en el ovario el mismo efecto que la dosis aplicada de 1 mg/animal/día de estradiol (figura X). Incluso

menores dosis (0,01, 0,03 mg/animal/día) mostraron un efecto sobre el ovario y pudieron eliminar el efecto antagónico del cetorelix (figura XX).

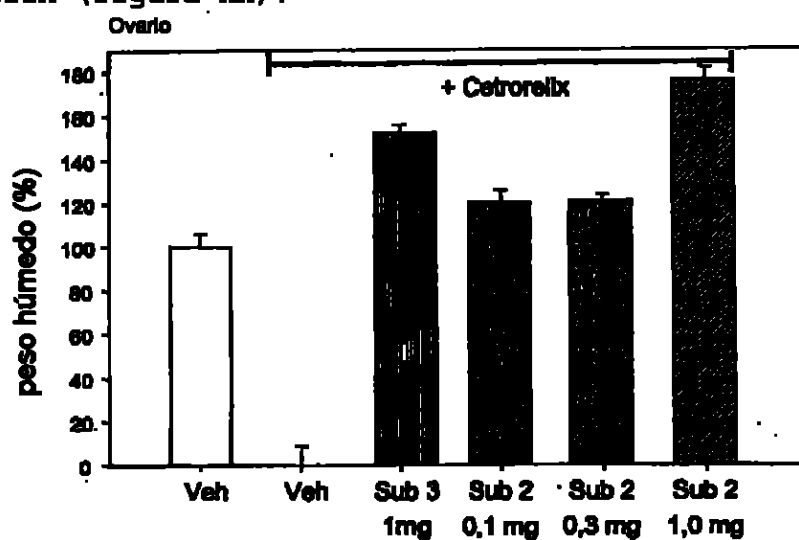


Fig. X: Modificación del peso del ovario bajo la influencia de un antagonista de la GnRH en el tratamiento con estradiol (Sub3) o diversas dosis del compuesto 2

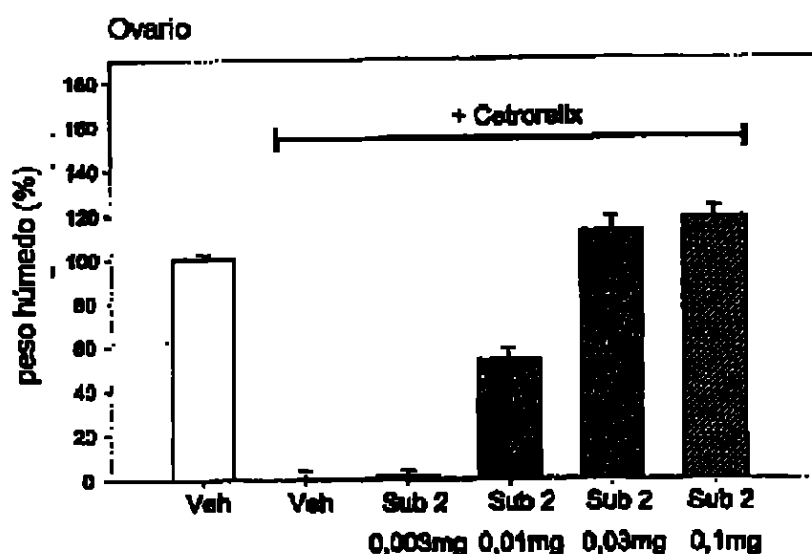


Fig. XX: Efecto positivo del compuesto 2 en menores dosis sobre el peso del ovario durante un tratamiento combinado con el antagonista de la GnRH cetrorelix

De esta manera, también la sustancia 2 de la invención muestra un efecto claramente positivo en el ovario, estimulando la maduración de los folículos y, por ello, es apropiada asimismo para el tratamiento de la sub o infertilidad.

Preparación de los compuestos de la invención

Para preparar los compuestos de la fórmula general I de la invención se emplean sobre todo dos estrategias de síntesis de uso general.

Por un lado, se aplican sobre todo derivados 3,16-protectidos de los estra-1,3,5(10)-trien-3,16 ξ -dioles, pero opcionalmente también los dioles libres, para modificaciones de cada una de las posiciones de la estructura esteroide.

Por otro lado, análogos de estrones correspondientemente modificados que pueden obtenerse en gran cantidad por vías conocidas [para procedimientos de síntesis ilustrativos, véase J. Chem. Soc. Perk. 1, 1973, 2095 para C(9); Steroids 54, 1989, 71 para C(7)], ofrecen por transposición de la funcionalidad del oxígeno (Z. Chem. 1970, 221) de C(17) a C(16) un acceso flexible a los compuestos de la invención.

Para el caso del 3-metiléter, luego de la conversión de la cetona en una sulfonylhidrazona, en el caso más sencillo por transformación con fenilsulfonylhidrazida, se produce en una reacción de degradación la formación de la olefina C(16)-C(17) (Z. Chem. 1970, 10, 221 ff.; Liebigs Ann. Chem. 1981, 1973 ff), donde se acumula hipobromuro en forma regio/estereocontrolada. La deshalogenación por reducción y la eliminación del grupo de protección en C(3) dan como resultado el alcohol 16 β que puede convertirse en el epímero 16 α mediante métodos conocidos.

Otra variante para introducir el grupo hidroxilo en el átomo de C 16 consiste en la hidrobromación del enlace doble 16(17) con boranos estéricamente afectados. De esta reacción se sabe que genera productos 16-oxigenados (Indian J. Chem. 1971, 9, 287-8). En consecuencia, la transformación de los estra-1,3,5(10),16-tetraenos con por ejemplo 9-borabicyclo[3.3.1]nonano da como resultado luego de la oxidación con peróxido de hidrógeno alcalino 16 α -hidroxiestratrienos. En

menor escala, en esta reacción se forman los 16 β -hidroxio-esteroides epímeros. Luego de la separación del grupo 3-metoxi se obtienen los estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -dioles. Por inversión de la configuración en el átomo de C 16, por ejemplo, por reacción de Mitsunobu (Síntesis 1980,1) se vuelven a obtener los 16 β -hidroxiestratrienos.

Para otras posibilidades de preparación del intermedio olefínico C(16)-C(17), véase también la DE 199 06 159 A1.

La introducción de sustituyentes de flúor se efectúa a través de reacciones de sustitución nucleófilas de grupos hidroxilo con reactivos de fluoramina (Org. React. 1974, 21, 158-173). Si los grupos hidroxilo se convierten previamente en los correspondientes tosilatos, se obtendrán entonces los compuestos fluorados por conversión con fluoruro de tetra-n-butilamonio (J. Chem. Res. (M) 1979, pág. 4728-4755). Asimismo pueden obtenerse los compuestos de flúor por reacción de los correspondientes alcoholes con trifluoruro dietilaminosulfúrico (DAST) (patente de los Estados Unidos de Norteamérica 3 976 691). Los compuestos de difluoro geminales se preparan, p.ej., por reacción de compuestos de carbonilo con tetrafluoruro de azufre (patente EEUU 3 413 321) o trifluoruro dietilaminosulfúrico (DAST) (patente EEUU 3 979 691).

Para la síntesis de los 17 β -fluoroestra-1,3,5(10)-trien-3,16-dioles 9 α -sustituídos se convierten 17-oxo-estra-1,3,5(10)-trienos en los 17,17-difluoroestra-1,3,5(10)-

trienos (patente EEUU 3 976 691). Los 17,17-difluorestra-1,3,5(10)-trienos que pueden obtenerse de esta manera se convierten por tratamiento con óxido de aluminio en los 17-fluorestra-1,3,5(10),16-tetraenos (patente EEUU 3 413 321). Otra posibilidad para preparar las fluorolefinas consiste en la conversión de las correspondientes cetonas con trifluoruro dietilaminosulfúrico (DAST) en presencia de catalizadores polares, como ácido sulfúrico fumante (patente EEUU 4 212 815). La conversión de los 17-fluorestra-1,3,5(10),16-tetraenos con boranos y la posterior oxidación con peróxido de hidrógeno alcalino proporciona los 17 β -fluorestra-1,3,5(10)-trien-16 α -oles (Org. React. 1963, 13, 1-54).

Los estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -dioles sustituidos con 9 α -alquenoilo o 9 α -alquinoilo de la invención se obtienen primero a partir de los 3,16-dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trienos protegidos en posición 3 y 16. Por conversión con trimetilsililcianuro en presencia de perclorato de litio se produce la introducción regio y estereoselectiva de un grupo 9 α -ciano (Synlett, 1992, 821-2). Tras clivar los grupos de protección, el compuesto de 9 α -ciano se convierte primero en un compuesto de 9 α -formilo y éste se convierte luego por reacción de Wittig (Org. React. Vol. 14, 270) en el compuesto sustituido por 9 α -alquenoilo o 9 α -alquinoilo.

Los sulfamatos de estratrieno de la invención pueden obtenerse de una manera conocida en sí a partir de los co-

respondientes hidroxí-esteroides por esterificación con cloruros de sulfamoilo en presencia de una base [Z. Chem. 15, 270-272 (1975); Steroids 61, 710-717(1996)].

La posterior acilación del grupo sulfamato lleva a los (N-acil)sulfamatos de la invención. Para los (N-acil)sulfamatos ya se han comprobado ventajas farmacocinéticas (compárese la patente DE 195 40 233 A1).

Ejemplo 1

9 α -vinilestra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas 1

9 α -ciano-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato

A una suspensión de 2,13 g (6,49 mmol) de 3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato, 2,07 ml (16,54 mmol) de trimetilsililcianuro y 0,14 g de perclorato de litio en 100 ml de cloruro de metileno se agrega por goteo agitando una solución de 2,21 g (9,73 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona en 80 ml de cloruro de metileno. La mezcla de reacción se tinte de color verde. Luego de 1 hora de tiempo de reacción a temperatura ambiente, la mezcla se combina con solución de carbonato ácido de sodio. La fase orgánica separada se lava con agua y se concentra por evaporación al vacío. La mezcla del producto se cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 6/1). Se obtienen 0,44 g (21 %) de 9 α -ciano-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato.

Etapas 2

9 α -ciano-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato

A una solución de 0,59 g (1,67 mmol) de 9 α -ciano-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato en 30 ml de acetonitrilo se agregan agitando en una atmósfera de argón 7,51 g (50,1 mmol) de yoduro de sodio y 8,87 ml (70,14 mmol) de trimetilclorosilano. Luego de aproximadamente 3 horas a 60-70° C finaliza la reacción. La solución de reacción se vierte en solución de sulfito ácido de sodio y se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se lava varias veces con agua, se seca sobre MgSO₄ y se concentra por evaporación al vacío hasta sequedad.

El producto crudo se cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 4/1). Se obtienen 0,43 g (76 %) de producto.

Etapas 3

3,16 α -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

A temperatura ambiente se agitan 0,43 g (1,27 mmol) de 9 α -ciano-3-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -il-acetato con 1,0 g (7,24 mmol) de carbonato de potasio en 40 ml de metanol (1 % de agua) durante 2 horas. A continuación se destila el metanol al vacío y el residuo orgánico se disuelve en cloruro de metileno. La fase orgánica se lava con agua y se concentra por evaporación. Se obtienen 3,5 g (93 %) de 9 α -ciano-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

Etapas 4

3,16 α -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

Se enfría una suspensión de 100 mg (0,34 mmol) de 3,16 α -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo en 40 ml de tolueno agitando a aproximadamente -20° C. Tras agregar 0,9 ml (1,35 mmol) de hidruro de diisobutilaluminio, la reacción se mezcla luego de aproximadamente 10 min con solución de carbonato ácido de sodio, se filtra sobre celita y el auxiliar de filtración se extrae posteriormente con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua. Por concentración de la solución al vacío, se obtienen 84,6 mg de una espuma de color amarillo claro. El producto contenido en la mezcla equivale a un rendimiento de aproximadamente el 52 % del teórico y se aplica en la siguiente etapa sin una posterior purificación cromatográfica.

Etapas 5

9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

En una atmósfera de gas inerte se hacen reaccionar 3,1 g (7,9 mmol) de yoduro de trifenilmetilfosfonio y 0,24 g (8 mmol) de hidruro de sodio (al 80 % en aceite parafínico) en 20 ml de DMSO en baño de ultrasonido a aproximadamente 55° C. A los 10 min se agregan a la solución 80 mg (0,16 mmol, aproximadamente al 60 %) de 3,16 α -dihidroxiestra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído y la mezcla se hace reaccionar otros 60 min a aproximadamente 55° C en ultrasonido. Luego de agregar

agua, se extrae con acetato de etilo. Las fases orgánicas recogidas se lavan con agua y la fase orgánica se concentra por evaporación al vacío.

El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 2/1) y posterior recristalización a partir de cloroformo. Rendimiento: 24 mg (50 %). Punto de fusión 88-95°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS): 9,00 (s, 3-OH); 6,98 (d, $J = 8,6$ Hz, H-1); 6,49 (dd, $J = 8,6/2,7$ Hz, H-2); 6,41 (d, $J = 2,7$ Hz, H-4); 6,25 (dd, $J = 17,2/10,5$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,00 (dd, 10,5/1,9 Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,47 (d, 4,69 Hz, 16 α -OH); 4,45 (dd, 17,2/1,9 Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,24 (m, 16 β -H); 2,68 (m, H-6); 0,69 (s, H-18).

Ejemplo 2

9 α -vinil-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas

3,16 α -bis[perhidropiran-2-il)oxi]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

Se colocan 1,03 g (2,26 mmol) de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trieno, 48,2 mg (0,45 mmol) de perclorato de litio y 0,71 ml (5,66 mmol) de trimetilsililcianuro en 10 ml de cloruro de metileno (tamiz molar) y se enfría en gas inerte a aproximadamente -70° C bajo agitación. Luego se agregan 0,77 g (3,39 mmol) de 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona disuelta en 65 ml de

cloruro de metileno a lo largo de 1 hora. Luego de aproximadamente 1 hora (calentamiento a temperatura ambiente), la solución de reacción se mezcla con solución de carbonato ácido de sodio y los productos de reacción se extraen con cloruro de metileno. El producto crudo obtenido por concentración de las fases orgánicas se purifica por cromatografía. Luego de la cromatografía en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4/1) se obtienen 0,74 g (68 % del teórico) de producto.

Etapas 2

3,16 α -dihidroxi-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

Se disuelven 1,3 g (2,7 mmol) de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo en 40 ml de tolueno y se mezclan a temperatura ambiente en gas inerte con 7,2 ml (10,8 mmol) de solución de hidruro de diisobutilaluminio (1,5 M en tolueno). Luego de un tiempo de reacción de 30 minutos, se agrega a la solución de reacción una mezcla de 30 ml de metanol y 5 ml de ácido clorhídrico diluido (1/1). La solución de reacción se concentra por evaporación al vacío y el residuo se toma en acetato de etilo. La fase orgánica obtenida se extrae con agua y se lava con solución de carbonato ácido de sodio. Tras secar la solución y concentrar por evaporación al vacío, se obtienen 0,73 g (86 % del teórico) de cristales de

487
306

color amarillo.

Etapas 3

9 α -vinil-18 α -homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

En una atmósfera de gas inerte se hacen reaccionar 13,7 g (34,8 mmol) de yoduro de trifenilmetilfosfonio y 1,0 g (34,8 mmol) de hidruro de sodio (aproximadamente 80 % en aceite parafínico en 80 ml de DMSO en ultrasonido a aproximadamente 50° C. A los 30 minutos se agregan 0,73 g (2,3 mmol) de 3,16 α -dihidroxi-18 α -homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído disuelto en 10 ml de DMSO a la solución de reacción y se deja reaccionar a la mezcla durante otros 60 minutos en ultrasonido. Luego de agregar agua, se extrae con acetato de etilo, la fase orgánica se lava con agua, se seca y se concentra por evaporación.

El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 2/1) y cristalización a partir de cloroformo.

Rendimiento: 0,59 g (81 % del teórico) luego de la cromatografía.

Punto de fusión: 214 - 220° C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 9,00 (s, 3-OH); 6,96 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,49 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2); 6,41 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 6,29 (dd, J = 17,2/10,5 Hz, -CH=CH₂); 5,00 (dd, J = 10,5/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,48 (d, J = 4,7 Hz, 16 α -OH); 4,43 (dd, J = 17,2/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,18 (m, 16 β -

762
987

H); 2,68 (m, H-6); 0,72 (t, J = 6,8 Hz, H-18a).

Ejemplo 3

9 α -(2',2'-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas 1

3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 1, etapa 1, da como resultado 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo. Rendimiento: 58 % del teórico.

Etapas 2

3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 1, etapa 2, da como resultado 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído.

Rendimiento: 83 % del teórico.

Etapas 3

9 α -(2,2-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

En un matraz de reacción inertizado se colocan 1,5 ml de dimetoxietano (tamiz molar), 0,3 ml de pentano y 0,13 ml (0,77 mmol) de (difluorometil)fosfonato dietílico y se enfrían a aproximadamente -75° C. Tras agregar 0,72 ml (1,07 mmol) de ter-butil-litio (1,5 M en pentano) y 30 minutos de

tiempo de reacción, se agregan a la solución de reacción 0,14 g (0,31 mmol) de 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído disuelto en una mezcla de 1,5 ml de dimetoxietano / 0,3 ml de pentano. La solución de reacción se calienta hasta reflujo hasta la completa transformación. Tras agregar en solución fría de cloruro de amonio, se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se concentra por evaporación al vacío, el residuo se toma en 5 ml de metanol y se mezcla con 0,5 ml de ácido clorhídrico diluido (1 / 1). A la solución de reacción se agrega acetato de etilo, se lava la fase orgánica con solución de carbonato ácido de sodio y se concentra por evaporación al vacío. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo, 2/1).

Rendimiento: 22 mg (21 % del teórico).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS): 9,08 (s, 3-OH); 7,10 (d, $J = 8,6$ Hz, H-1); 6,51 (dd, $J = 8,6/2,3$ Hz, H-2); 6,41 (d, $J = 2,3$ Hz, H-4); 4,76 (dd, $J = 25,4/10,9$ Hz, $-\text{CH}=\text{CF}_2$); 4,51 (d, $J = 4,69$ Hz, 16 α -OH); 4,25 (m, 16 β -H); 2,68 (m, H-6); 0,68 (s, H-18).

Ejemplo 4

9 α -(2',2'-difluorovinil)-18 α -homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas 1

3,16 α -bis[(perhidropirán-2-il)oxi]-18 α -homo-estra-1,3,5(10)-

172
306

trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropirán-2-il)oxi]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trieno análoga al ejemplo 1, etapa 1, da como resultado 3,16 α -bis[(perhidropirán-2-il)oxi]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo.

Rendimiento: 58 % del teórico.

Etapas 2

3,16 α -dihidroxi-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropirán-2-il)oxi]-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 1, etapa 2, da como resultado 3,16 α -dihidroxi-18a-homo-estra-1,3,5(10)-18a-9-carbaldehído.

Rendimiento: 87 % del teórico.

Etapas 3

9 α -(2,2-difluorovinil)-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

La transformación de 3,16 α -dihidroxi-18a-homo-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído, las condiciones y la realización de la reacción, así como las relaciones molares como en la etapa 3 9 α -(2,2-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo, 2 / 1) y cristalización a partir de acetato de etilo.

77
390

Rendimiento: 12 % del teórico.

Punto de fusión: 225-232° C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 9,06 (s, 3-OH); 7,08 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,50 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2), 6,41 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 4,78 (dd, J = 21,5/14,8 Hz, -CH=CF₂); 4,47 (d, J = 4,50 Hz, 16α-OH); 4,18 (m, 16β-H); 2,68 (m, H-6); 0,72 (t, J = 6,8 Hz, H-18a).

Ejemplo 5

17β-fluoro-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

Etapas

3,16α-bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16α-bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trieno análoga al ejemplo 2, etapa 1, da como resultado 3,16α-bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo.

Rendimiento: 45 % del teórico.

Etapas

3,16α-dihidroxi-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16α-bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 2, etapa 2, da como resultado 3,16α-dihidroxi-17β-fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído.

Rendimiento: 83 % del teórico.

172
341

Etapas 3

17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

La transformación de 3,16 α -dihidroxi-17 β -fluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído análoga al ejemplo 2, etapa 3, da como resultado 17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo, 2 / 1) y cristalización a partir de cloroformo.

Rendimiento: 51 % del teórico.

Punto de fusión: 94 - 98° C.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 9,02 (s, 3-OH); 6,97 (d, J = 8,2 Hz, H-1); 6,51 (dd, J = 8,2/2,7 Hz, H-2); 6,42 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 6,22 (dd, J = 17,2/10,5 Hz, -CH=CH₂); 5,09 (d, J = 5,5 Hz, 16 α -OH); 5,01 (dd, J = 10,5/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,45 (dd, J = 17,2/1,9 Hz, -CH=CH₂); 4,35 (dd, J = 55,1/4,7 Hz, H-17 α); 4,11 (m, 16 β -H); 2,68 (m, H-6); 0,79 (d, J = 1,9 Hz, H-18).

Ejemplo 6

17,17-difluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas 1

3,16 α -bis[(perhidropirán-2-il)oxi]-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropirán-2-il)oxi]-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trieno análoga al

173
49 342

ejemplo 2, etapa 1, da como resultado 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo.

Rendimiento: 46 % del teórico.

Etapla 2

3,16 α -dihidroxi-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 2, etapa 2, da como resultado 3,16 α -dihidroxi-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído.

Rendimiento: 88 % del teórico.

Etapla 3

17,17-difluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

La transformación de 3,16 α -dihidroxi-17,17-difluoro-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído análoga al ejemplo 2, etapa 3, da como resultado 17,17-difluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol.

El producto crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo, 2 / 1) y cristalización a partir de cloroformo.

Rendimiento: 75 % del teórico.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , TMS): 7,08 (d, $J = 8,6$ Hz, H-1); 6,63 (dd, $J = 8,6/2,7$ Hz, H-2); 6,54 (d, $J = 2,7$ Hz, H-

774
50 343

4); 6,23 (dd, $J = 17,2/10,5$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 5,08 (dd, $J = 10,5/1,9$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,48 (dd, $J = 17,2/1,9$ Hz, $-\text{CH}=\text{CH}_2$); 4,44 (m, $16\beta\text{-H}$); 2,79 (m, H-6); 0,95 (d, $J = 1,9$ Hz, H-18).

Ejemplo 7

9 α -(hex-1'-enil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas 1

3,16 α -bis-(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trieno análoga al ejemplo 2, etapa 1, da como resultado 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo.

Rendimiento: 61 % del teórico.

Etapas 2

3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 2, etapa 2, da como resultado 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído.

Rendimiento: 87 % del teórico.

Etapas 3

9 α -(hex-1-enil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

En un matraz de reacción inertizado se colocan 8,68 g (20 mmol) de bromuro de pentiltrifenilfosfonio + amida de sodio (1 g contiene 2,3 mmol de bromuro de pentiltrifenil-

#25
SI 264

fosfonio), 0,2 g (0,67 mmol) de 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído y 30 ml de DMSO. La mezcla de reacción se trata aproximadamente durante 2 horas en ultrasonido a 60° C. Luego de la conversión total se agrega agua a la solución de reacción. El producto crudo se aísla por extracción con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua y se concentra por evaporación hasta sequedad.

El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice (ciclohexano / acetato de etilo, 1 / 1) y cristalización a partir de acetato de etilo.

Rendimiento: 0,18 g (75 % del teórico) luego de la cromatografía.

Punto de fusión: 166-168°C

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆, TMS): 8,97 (s, 3-OH); 7,08 (d, J = 8,6 Hz, H-1); 6,49 (dd, J = 8,6/2,7 Hz, H-2); 6,41 (d, J = 2,7 Hz, H-4); 5,73 (d, J = 12,5 Hz, -CH=CH-CH₂-); 5,20 (dt, J = 12,5/7,4 Hz, -CH=CH-CH₂); 4,48 (d, J=4,7 Hz, 16 α -OH); 4,24 (m, 16 β -H); 2,66 (m, H-6); 0,68 (t, J = 7,0 Hz, CH₃-CH₂-); 0,66 (s, H-18).

Ejemplo 8

9 α -(but-1'-enil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

Etapas

3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-

176
52
345

il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trieno análoga al ejemplo 2, etapa 1, da como resultado 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo.

Rendimiento: 52 % del teórico.

Etapas 2

3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído

La transformación de 3,16 α -bis[(perhidropiran-2-il)oxi]-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbonitrilo análoga al ejemplo 2, etapa 2, da como resultado 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído.

Rendimiento: 87 % del teórico.

Etapas 3

9 α -(but-1-enil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

En un matraz de reacción inertizado se colocan 8,68 g (20 mmol) de bromuro de propiltrifenilfosfonio + amida de sodio (1 g contiene 2,3 mmol de bromuro de propiltrifenilfosfonio), 0,2 g (0,67 mmol) de 3,16 α -dihidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-9-carbaldehído y 30 ml de DMSO. La mezcla de reacción se trata aproximadamente durante 2 horas en ultrasonido a 60° C. Luego de la conversión total se agrega agua a la solución de reacción. El producto crudo se aísla por extracción con acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua y se concentra por evaporación hasta sequedad.

El producto crudo obtenido se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice (ciclohexano / acetato de

etilo, 1 / 1).

Rendimiento: 0,16 g (73 % del teórico) luego de la cromatografía.

Punto de fusión: 140-148°C

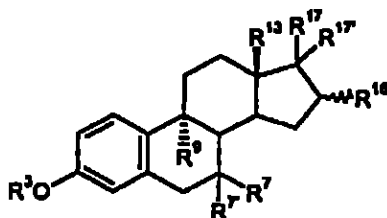
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS): 8,98 (s, 3-OH); 7,09 (d, $J = 8,6$ Hz, H-1); 6,49 (dd, $J = 8,6/2,7$ Hz, H-2); 6,41 (d, $J = 2,7$ Hz, H-4); 5,70 (d, $J = 12,5$ Hz, -CH=CH-CH₂-); 5,19 (dt, $J = 12,5/7,4$ Hz, -CH=CH-CH₂); 4,47 (d, $J = 4,7$ Hz, 16 α -OH); 4,24 (m, 16 β -H); 2,66 (m, H-6); 0,66 (s, H-18); 0,57 (t, $J = 7,2$ Hz, CH₃-CH₂-).

178

54
JFR

REIVINDICACIONES

1. Derivados de estra-1,3,5(10)-trieno 9 α -sustituídos de la fórmula general (I)



(I)

donde los radicales R³, R⁷, R^{7'}, R⁹, R¹³, R¹⁶, así como R¹⁷ y R^{17'} poseen, independientemente entre sí, el siguiente significado:

R³ es un átomo de hidrógeno o un grupo R¹⁸, donde
 R¹⁸ es un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada, saturado o no saturado, con hasta 6 átomos de carbono, un grupo trifluorometilo, un radical arilo, heteroarilo o aralquilo, un resto arilo o heteroarilo con un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, ciano-, halógeno (flúor, cloro, bromo, yodo), hidroxilo-, amino, monalquil-C₁₋₈- o dialquil-C₁₋₈-amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquil)amino-, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, carboxilo, carboxialcoxilo, acilo-

C₁₋₂₀, o grupos aciloxi-C₁₋₂₀- como sustituyentes, un radical COR¹⁹-acilo, donde R¹⁹ es un radical hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta tres veces no saturado, halogenado en forma parcial o total, con hasta 10 átomos de carbono, o

R¹⁸ es un grupo R²⁰SO₂, donde

R²⁰ es un grupo R²¹R²²N, donde R²¹ y R²² son, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C₁₋₅, un grupo C(O)R²³, donde R²³ es un radical hidrocarburo, de cadena lineal o ramificada, saturado o hasta tres veces no saturado, halogenado en forma parcial o total, con hasta 10 átomos de carbono, un grupo ciclopropilo, butilo, pentilo, hexilo o heptilo, un radical cicloalquilalquilo C₄₋₁₅ con 3 a 7 átomos de carbono en la parte cíclica y una parte alquilo con hasta 8 átomos de carbono o un radical arilo, heteroarilo o aralquilo o un resto arilo o heteroarilo con un metilo, etilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio-, metoxi-, etoxi-, nitro-, halógeno (flúor, cloro,

~~50~~
3991

- bromo, yodo), hidroxí-, amino, monalquil-C₁₋₈- o dialquil-C₁₋₈-amino, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, di(aralquil)amino-, donde los dos grupos alquilo son idénticos o distintos, carboxilo, carboxialcoxilo, acilo C₁₋₂₀, o grupos aciloxi- C₁₋₂₀ como sustituyentes, o, junto con el átomo de N, es un radical polimetilenimino con 4 a 6 átomos de C o un radical morfolino,
- R' y R'' son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno,
- R⁹ es un radical alquénilo o alquínilo de cadena lineal o ramificada con 2 a 6 átomos de carbono, que puede estar fluorado en forma parcial o total, o un radical etínilo o prop-1-ínilo,
- R¹³ es un grupo metilo o un grupo etilo,
- R¹⁶ es un grupo hidroxí o un grupo R¹⁸O-, R²⁰SO₂- u OC(O)R²³ con R¹⁸, R²⁰ y R²³ con el correspondiente significado indicado en R¹,
- R¹⁷ y R^{17'} son en cada caso, independientemente entre sí, un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno.

2. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la

reivindicación 1, donde R^3 es un átomo de hidrógeno.

3. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde R^7 es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor en posición α , R^9 es un grupo vinilo, etinilo o prop-1-inilo, R^{16} es un grupo hidroxil y R^{17} es un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor en posición α .

4. Compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, donde R^{16} es un grupo $R^{18}-O-$ o $R^{19}SO_2-O-$ con R^{18} y R^{19} en cada caso con el significado indicado en R^3 .

5. Estratrienos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, a saber:

9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

18a-homo-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

3-metoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

9 α -alil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

18a-homo-3-metoxi-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

18a-homo-9 α -alil-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

9 α -(2',2'-difluorovinil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol

9 α -(2',2'-difluorovinil)-3-metoxi-estra-1,3,5(10)-trien-16 α -ol

16 α -hidroxil-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato

9 α -alil-16 α -hidroxil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-sulfamato

18a-homo-16 α -hidroxil-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-

sulfamato

18a-homo-9α-alil-16α-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-

sulfamato

9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diil-disulfamato

9α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diil-disulfamato

18a-homo-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diil-

disulfamato

18a-homo-9α-alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diil-

disulfamato

16α-hidroxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-acetil)-

sulfamato

9α-alil-16α-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-acetil)-

sulfamato

18a-homo-16α-hidroxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-

acetil)-sulfamato

18a-homo-9α-alil-16α-hidroxi-estra-1,3,5(10)-trien-3-il-(N-

acetil)-sulfamato

9α-(prop-(Z)-enil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

9α-(n-propil)-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

9α-etinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol

9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol-diacetato

18a-homo-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16α-diol-diacetato

16α-valeroiloxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

16α-acetoxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

18a-homo-16α-acetoxi-9α-vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3-ol

183
55
402

7 α -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
7 α -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
17 β -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
18a-homo-7 α -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
18a-homo-7 α -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -diol
18a-homo-17 β -fluoro-9 α -vinil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -
diol
18a-homo-17 β -fluoro-9 α -alil-estra-1,3,5(10)-trien-3,16 α -
diol.

6. Composiciones farmacéuticas, que contienen al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5 y un vehículo de tolerancia farmacéutica.

7. Uso de los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con las reivindicaciones precedentes 1-5 para preparar medicamentos.

8. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para el tratamiento de enfermedades y estados originados por la deficiencia de estrógenos en el hombre y la mujer.

9. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para el tratamiento de trastornos peri- y posmenopáusicos.

10. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para el tratamiento *in vitro* de la infertilidad femenina.

11. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para el tratamiento *in vivo* de la infertilidad femenina.

12. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la terapia de trastornos originados por deficiencia hormonal en caso de disfunción ovárica quirúrgica, medicamentosa o de otro origen.

13. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la terapia de reemplazo hormonal (HRT).

14. Uso de acuerdo con la reivindicación 13 en combinación con moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM), por ejemplo, raloxifeno.

15. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la profilaxis y la terapia de una pérdida de masa ósea originada por deficiencia hormonal.

16. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la profilaxis y la terapia de la osteoporosis.

17. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la profilaxis y la terapia de enfermedades cardiocirculatorias.

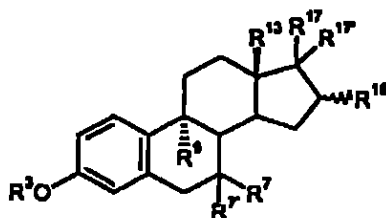
18. Uso de acuerdo con la reivindicación 7 para la prevención y el tratamiento de hiperplasia de próstata.

19. Uso de acuerdo con la reivindicación 18 en combinación con antiestrógenos y moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERM) para la profilaxis y la terapia de hiperplasia de próstata.

588
404

RESUMEN

Nuevos estratrienos 9 α -sustituídos de la fórmula general I



(I)

donde R^3 , R^7 , R^7' , R^{13} , R^{16} y R^{17} y $R^{17'}$ tienen los significados indicados en la descripción, así como R^9 es un radical alquénilo de cadena lineal o ramificada, opcionalmente halogenado de modo parcial o total con 2 a 6 átomos de carbono, un radical etinilo o prop-1-inilo, como ingredientes activos farmacéuticos, que presentan *in vitro* una mayor afinidad en preparaciones de receptores de estrógeno de próstata de rata que en preparaciones de receptores de estrógeno de útero de rata y que presentan *in vivo*, con preferencia, un efecto preferencial en el ovario en comparación con el útero, a su preparación, su aplicación terapéutica y a formas farmacéuticas que contienen los nuevos compuestos.

La invención describe, además, el uso de estos compuestos para el tratamiento de enfermedades y estados originados por deficiencia de estrógenos.

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 405

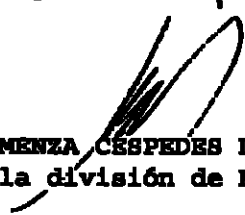
2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
HOLLMANN RESTREPO GUSTAVO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT

REFERENCIA	Radicación No.	05 566
	Solicitud internacional	EP03/06172
	Fecha inicio fase nacional	11/01/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	758
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 5 JUL. 2006


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10