

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Titulo de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

PROFÁRMACOS DE FORMACIÓN DE COMPUESTOS

2 Datos del Solicitante / Titular

Nombre:

EVESTRA, INC.

**Dirección
Electrónica:**

clientes@cavelier.com

Dirección:

14805 Omicron Drive
San Antonio, Texas
78245, Estados
Unidos de América

**Domicilio/País de
constitución:**

ESTADOS UNIDOS DE
AMERICA - TEXAS - SAN
ANTONIO

Identificación:

☐ CEDULA DE
CIUDADANIA

☐ CEDULA DE
EXTRANJERIA

☒ EMPRESA
EXTRANJERA

☐ NIT

☐ PASAPORTE

Número:

1044739-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social

Tipo

Identificación

1. EVESTRA, INC.

EE

1044739

4 Datos del Inventor

Nombre:		Klaus NICKISCH	Dirección Electrónica:	clientes@cavelier.com
Dirección:		Zeseher Strasse 14 D-12307 Berlin, Alemania	Domicilio/País de constitución:	ALEMANIA - BERLIN - BERLIN
Identificación: ☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT ☒ No Aplica				
Número:		-		
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Domicilio		
1.	NICKISCH Klaus	ALEMANIA		
2.	SANTHAMMA Bindu	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
3.	AHMED Gulzar	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
4.	MEECE Frederick	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
5.	ELGER Walter	ALEMANIA		
6.	WYRWA Ralf	ALEMANIA		
7.	NAIR Hareesh	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA		
6	Datos Inventor(es)			
País de Residencia		Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	ALEMANIA	BERLIN	BERLIN	Zeseher Strasse 14 D-12307 Berlin, Alemania

2.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	TEXAS	SAN ANTONIO	619 Colosseo Way San Antonio, Texas 78253, Estados Unidos de América
3.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	TEXAS	SAN ANTONIO	#102 7520 Potranco Rd. San Antonio, Texas 78251, Estados Unidos de América
4.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	TEXAS	SAN ANTONIO	Apt. 737 16505 La Cantera Pkwy. San Antonio, Texas 78256, Estados Unidos de América
5.	ALEMANIA	BERLIN	BERLIN	Schorlemerallee 12B 14195 Berlin, Alemania
6.	ALEMANIA	SAJONIA	ROTHENSTEIN	Burgstrasse 47 07751 Rothenstein, Alemania
7.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	TEXAS	SAN ANTONIO	14805 Omicron Drive San Antonio, Texas 78245, Estados Unidos de América
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:		JOSE ANDRES RINCON USCATEGUI	Dirección Electrónica:	clientes@cavelier.com
Dirección:		CARRERA. 4 No. 72-35	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.
Identificación: ☒ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ EMPRESA EXTRANJERA ☐ PASAPORTE Número:		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA ☐ NIT 79780910-		
Presentación de Poder				
Año de Radicación				
Número de Radicación				

8	Datos Solicitud: PCT / WO			
Número Solicitud:		PCT/US2014/046353	Fecha Solicitud:	11/07/2014
Número Publicacion:		WO 2015/006691 A1	Fecha Publicacion:	15/01/2015
9	Declaraciones de prioridad		☒ SI ☐ NO	
1.	(33) País de origen ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	Codigo del país US	(31) No. Solicitud 61/844,985	(32) Fecha 11/07/2013
10	Reivindicaciones			
Número reivindicaciones:		23	Pago Reivindicaciones:	No
11	Reducción de tasas.			
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i> ☐ SI ☒ NO Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.				
☐ Micro, pequeñas y medianas empresas ☐ Universidades públicas o privadas ☐ Entidades sin ánimo de lucro Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos				
12	Documentos Anexos			
☒ Reivindicaciones ☒ Descripción ☐ Dibujos y/o Figuras ☒ Resumen ☐ Certificado Depósito Material Biológico ☐ Uso de Conocimiento tradicional ☐ Listado de secuencias ☐ Artes finales 12 x 12 cm ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad ☐ Otros Anexos				

PROFÁRMACOS DE FORMACIÓN DE COMPUESTOS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 1. Campo de la invención

La invención se refiere generalmente a derivados de moléculas biológicamente activas que muestran una mayor biodisponibilidad oral y por lo tanto mayor actividad biológica que el fármaco biológicamente activo original.

10

2. Descripción de la técnica relevante

Muchas sustancias endógenas, productos naturales y sustancias sintéticas con propiedades útiles terapéuticamente exhiben un efecto de "primera ruta" alta cuando se administra
15 por vía oral. Esto significa que estas moléculas son rápidamente metabolizadas o excretadas y como consecuencia se deben aplicar altas dosis relativas para asegurar el efecto biológico deseado.

Los compuestos ejemplares que muestran un primer
20 efecto de ruta alto son esteroides sexuales como estrógenos y andrógenos. Por ejemplo, tanto las hormonas naturales estradiol y la testosterona tienen una baja biodisponibilidad oral que limita significativamente su uso.

Se han hecho intensos esfuerzos durante años para
25 abordar esta carencia.

Los ésteres simples como el benzoato de estradiol 17 o ésteres de ácidos grasos como los encontrados en la testosterona enantato llevan a una biodisponibilidad oral algo mejorada.

5 Los derivados de ácido sulfónico han demostrado para ser especialmente prometedores. En el documento US 5,705,495 y EP 127 35 90 y EP 128 42 73, los derivados de ácido sulfónico de estradiol fueron descritos mostrando actividad estrogénica superior tras la administración oral
10 del estradiol.

Un derivado J955 (sulfamato de estradiol) realmente fue seleccionado para el desarrollo. J995 exhibe una actividad estrogénica superior tras la administración oral de estradiol y el etinilestradiol en la prueba de Allan Doisy en
15 ratas hembra ovariectomizadas (Walter Elger et. Al J.Steroid Biochem.Molec Biol Vol 55 395-403 1995). El desarrollo de J 995 tuvo que interrumpirse cuando se determinó que J995 actuó también como un inhibidor de la sulfatasa en mujeres.

En US 7,507,725 y EP 1 294 402 este concepto fue
20 ampliado y generalizado a compuestos que consisten de tres distintos radicales Activo - ingrediente-(espaciador) - $\text{SO}_2\text{NR}_1\text{R}_2$. Estos compuestos se presume que se enlazan a los eritrocitos. El ingrediente activo podría ser moléculas esteroides pero también otros fármacos como diuréticos,
25 agonistas de dopamina y otros. El espaciador que se describe

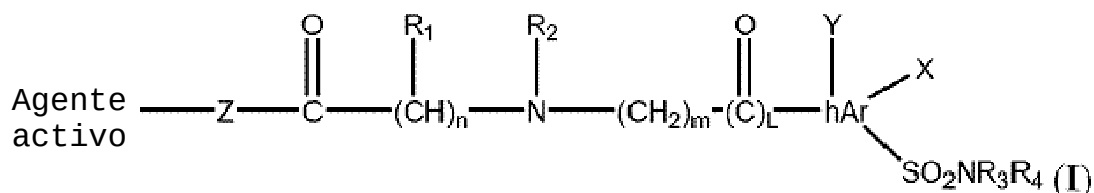
podría consistir en una cadena de carbono, un anillo aromático o una combinación de ambos.

Este concepto se extendió posteriormente a clases de la sustancia específica (US 6,841,548; US 6,956,031; US 6,958,327; US 2005/ 2277625; US 7,534,780; WO 03/104253).

Aunque los compuestos descritos mostraron una actividad mayor que los fármacos de origen en ciertas pruebas biológicas, la misma naturaleza del espaciador descrito y el radical de sulfonamida conducen a compuestos con una muy baja solubilidad acuosa que limita significativamente su uso como fármacos potenciales.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

En una primera modalidad los derivados de amino tienen la siguiente fórmula general (I):



donde: n es 0-4; m es 0-4; L es 0-1;

R₁ es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, alquil-arilo, heteroarilo o halógeno;

hAr es arilo, heteroarilo, alquilo, alquilarilo o alquilheteroarilo;

R_2 es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno; arilsulfonamida, heteroarilsulfonamida, alquilarilsulfonamida o alquiloheteroarilsulfonamida,

R_1 y R_2 se pueden unir para formar un cicloalquilo o un anillo de 3-7 miembros con hasta un heteroátomo;

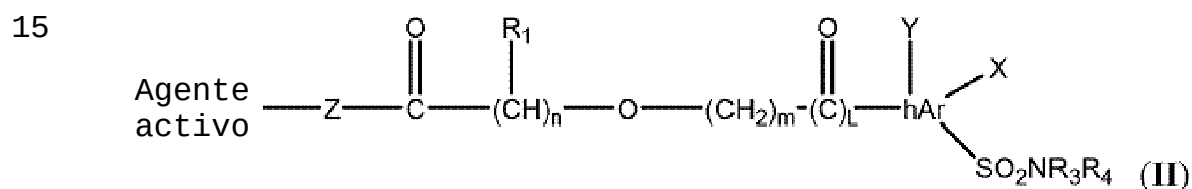
R_3 y R_4 son cada uno independientemente H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, acilo, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi;

X e Y son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquilo, arilo, heteroarilo;

Z es O o NR_1 ;

$O = C-(CH)_n-R_1$ es una configuración R o S.

En una segunda modalidad, los derivados de oxígeno tienen la fórmula general (II)



donde: n es 0-4; m es 0-4; L es 0-1;

R_1 es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o halógeno;

hAr es arilo o heteroarilo;

R_3 y R_4 son cada uno independientemente H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, acilo, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi;

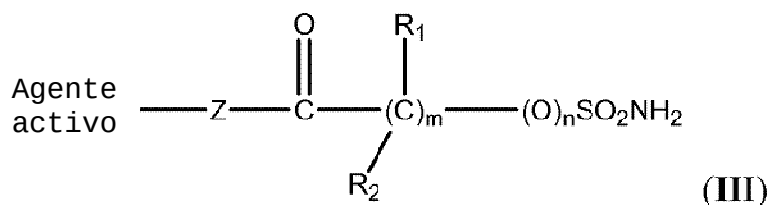
X e Y son cada uno independientemente H, halógeno,

ciano, hidroxilo, alcoxi, alquilo, arilo, heteroarilo;

Z es O o NR₁;

O = C-(CH)_n-R₁ es una configuración R o S.

En otra modalidad, los derivados de alquilo
5 sustituido tienen la siguiente fórmula general (III):



10 donde: n es 0-1; m es 1-4;

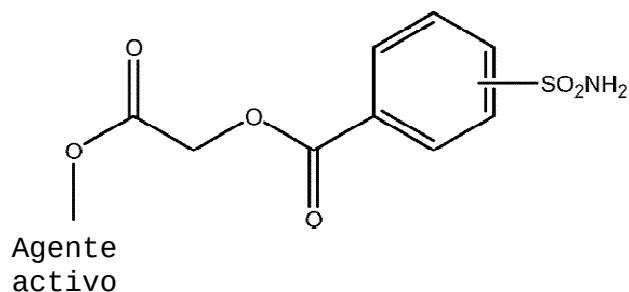
Z es O o NR₁;

R₁ y R₂ son cada uno independientemente halógeno, o
R₁ y R₂ se unen para formar un cicloalquilo.

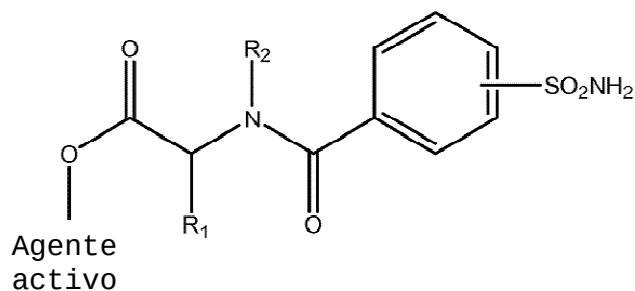
En otro aspecto, modalidades de la presente
15 descripción proporcionan una composición farmacéutica que
incluye los compuestos de las fórmulas I, II o III en un
portador farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, modalidades de la presente
descripción ofrecen un producto anticonceptivo y un producto
20 de terapia de reemplazo de hormonas que incluyen los
compuestos de las fórmulas I y II como se establece a
continuación.

5



10



Lo anterior ha esbozado algo ampliamente las características de la presente descripción a fin de que la descripción detallada que sigue pueda ser mejor entendida. Ventajas y funciones adicionales se describen en adelante, que forman el objeto de las reivindicaciones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

Debe entenderse que la presente invención no se limita a diferentes dispositivos o métodos, que por supuesto varían. También debe entenderse que la terminología utilizada en el presente es con el fin de describir modalidades particulares solamente y no pretende ser limitante. Como se usa en esta especificación y las reivindicaciones anexadas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen

referentes singulares y plurales a menos que el contenido claramente dicte lo contrario. Además, la palabra "puede" se utiliza a través de esta solicitud en un sentido permisivo (es decir, teniendo la posibilidad, de poder), no en un
5 sentido obligatorio (es decir, debe). El término "incluyen" y sus derivaciones, significan "incluyendo, pero no limitado a". El término "acoplado" significa directamente o indirectamente conectado.

A menos que defina lo contrario, todos los términos
10 técnicos y científicos en este documento tienen el mismo significado que como comúnmente se entiende por uno de habilidad ordinaria en la técnica.

El término "alquilo" como se usa aquí generalmente se refiere a un sustituto químico que contienen el grupo
15 monovalente C_nH_{2n} , donde n es un entero mayor que cero. En algunas modalidades n es 1 a 12. El término "alquilo" incluye un radical de hidrocarburo monovalente ramificado o no ramificado. Ejemplos de radicales alquilo incluyen, pero no se limitan a: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo,
20 iso-butilo, sec-butilo, pentilo, 3-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo. Cuando el grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, se denomina un "alquilo inferior". Los radicales alquilo inferiores adecuados incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n -propilo, i -propilo, 2-propenilo (o alilo), n -butilo, t -butilo
25

e i-butilo (o 2-metilpropilo).

El término "cicloalquilo" denota grupos con una cadena alifática que se unieron para formar una estructura circular. El número de carbonos en la cadena alifática puede
5 variar de tres a 12. Los grupos cicloalquilo ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

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

El término "halógeno" se utiliza aquí para
15 referirse a flúor, bromo, átomos de cloro y yodo.

El término "hidroxilo" se utiliza aquí para referirse al grupo -OH.

El término "arilo" se utiliza para referirse a un sustituyente aromático que puede ser un solo anillo o anillos
20 múltiples, fusionados, enlazados covalentemente, o enlazados a un grupo común como un radical de etileno. El o los anillos aromáticos incluyen pero no se limitan a fenilo, naftilo, bifenilo, difenilmetilo y 2,2-difenil-1-etilo. También se puede sustituir el grupo arilo con sustituyentes incluyendo
25 pero no limitado a, grupos alquilo, átomos de halógeno,

grupos nitro, grupos carboxilo, alcoxi y fenoxi para dar un "grupo arilo sustituido". Los sustituyentes pueden fijarse en cualquier posición sobre el radical arilo que de lo contrario sería ocupado por un átomo de hidrógeno.

5 El término "heterociclo" según lo utilizado en este documento generalmente se refiere a una estructura de anillo cerrado, en el cual uno o más de los átomos en el anillo es un elemento que no sea carbono. El heterociclo puede incluir compuestos aromáticos o no aromáticos compuestos. Los
10 heterociclos pueden incluir anillos tales como tiofeno, piridina, isoxazol, ftalimida, pirazol, indol, furano o análogos benzo-fusionados de estos anillos. Ejemplos de heterociclos incluyen tetrahidrofurano, morfolina, piperidina, pirrolidina y otros. En algunas modalidades, "heterociclo" significa un anillo heterocíclico bicíclico de
15 7 a 10 miembros o monocíclico o bicíclico de 5 a 7 miembros estable que está saturado o no saturado, y que consiste de átomos de carbono y de 1 a 4 heteroátomos (por ejemplo, N, O, y S) y en donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre
20 opcionalmente pueden oxidarse, el nitrógeno puede ser opcionalmente cuaternizado e incluso cualquier grupo bicíclico en que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos se fusiona a un anillo de benceno. En algunas modalidades, los heterociclos pueden incluir anillos
25 cíclicos incluyendo átomos de boro. El anillo heterocíclico

puede unirse a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono o heteroátomo que resulta en una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos aquí pueden ser sustituidos en el carbono o en un átomo de nitrógeno si el

5 compuesto resultante es estable. Ejemplos de estos heterociclos incluyen, pero no se limitan a, 1H-indazole, 2-pirrolidonilo, 2H, 6H-1,5,2-ditiazinilo, 2H-pirrolilo, H 3-indolilo, 4-piperidonilo, 4aH-Carbazol, 4H-quinolizininilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, acridinilo, azocinilo, benzofuranilo,

10 benzotiofenilo, carbazol, chromanilo, cromenilo, cinolinilo, decahidroquinolinilo, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, indolinilo, indolizininilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo (bencimidazolilo), isotiazolilo,

15 isoxazolilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxazolidinilo, oxazolilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenarsazinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo,

20 pirazinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, carbolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo,

25 tetrahidroquinolinilo, tetrazolilo, tiantrenilo, tiazolilo,

tienilo, tiofenilo, triazinilo, xantenilo. También incluidos es el anillo fusionado y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores. El término "heteroarilo" tiene un significado equivalente como
5 heterociclo, y estos términos se usan indistintamente.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales preparadas al reaccionar bases o ácidos farmacéuticamente aceptables no tóxicos, incluyendo bases orgánicas o inorgánicas, ácidos orgánicos o inorgánicos. Las
10 sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir sales derivadas de bases inorgánicas, incluyendo aluminio, amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, sales mangánicas, manganeso, potasio, sodio, zinc, etc. Ejemplos incluyen las sales de amonio, calcio, magnesio, potasio y
15 sodio. Las sales derivadas de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas incluyendo aminas substituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, como la arginina,
20 betaína, cafeína, colina, N,N'-dibenciletilenadamina, dietilamina, 2-dibenciletilendiamina, 2-dimetilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etil-morfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina,
25 metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas

poliamina, procaína, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, trometamina, etc.

Lista de abreviaturas

5	AcOH - ácido acético
	Boc - Carbamato de butilo terciario
	Cbz - Carbamato de bencilo
	DCC - diciclohexilcarbodiimida
	DCM - diclorometano
10	DIC - diisopropilcarbodiimida
	DMAP - N,N-dimetil-4-aminopiridina
	DMF - Dimetilformamida
	DMSO - dimetil sulfóxido
15	EDCI - clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
	EtOAc - acetato de etilo
	HOBt - 1-Hidrato de hidroxibenzotriazol
	HPLC - Cromatografía líquida de alta presión
	Base de Hunig -diisopropiletilamina
20	IR - Espectrometría de infrarrojo
	MPLC - Cromatografía de líquidos de presión media
	RMN - resonancia magnética nuclear
	p-TSA - ácido para-toluenosulfónico
	PDC - Dicromato de piridinio
25	TBAI - Yoduro de tetrabutylamonio

TBAF - Fluoruro de tetrabutilamonio

TBS - tertiaributildimetilsililo

TBSCl - Cloruro de tertiaributildimetilsililo

THF - tetrahidrofurano

5 TLC - Cromatografía en capa fina

Las modalidades que se describen a continuación abordan las deficiencias de los compuestos anteriores y moléculas de pro-fármacos descritas que muestran considerable actividad oral más alta que las moléculas originales.

10 Se presume que incluyendo los heteroátomos como el nitrógeno o el oxígeno en el enlazador aumentaría la solubilidad y por lo tanto la actividad oral de las moléculas. Especialmente convenientes en este contexto podrían ser los aminoácidos. Los ésteres de aminoácidos con
15 los esteroides se han descrito. En CN 102127137 y CN 102079771 éster de aminoácido con estrógenos se describen que tienen actividad antitumoral y exhiben buena solubilidad en agua. En FR 2774989 los péptidos de estradiol se describen mostrando actividad antitumoral y citotóxica. En DE 4029499
20 los derivados de difosfonato estradiol se describen para el tratamiento de la osteoporosis. En EP 351561 los derivados de estratrienodiol se describen como compuestos neoplásicos y en US 4615835 los ésteres de esteroides con ácidos nitrosocarbamoilamino se describen con actividad tumoral
25 alta.

En esta invención son reclamados los compuestos que tienen los siguientes radicales:

Ingrediente activo-(ácido)-(enlazador)-SO₂NR₁R₂.

El ingrediente activo puede ser cualquier
5 ingrediente activo que tiene por lo menos un grupo hidroxilo o amino. El ingrediente activo se selecciona preferentemente de los andrógenos, agentes anabólicos, antiandrógenos, estrógenos, progestinas o compuestos activos del CNS.

En una modalidad, el ingrediente activo es un
10 andrógeno tipo testosterona, por el que el grupo funcional es la función 17-hidroxilo. Un andrógeno ejemplar es 7 α , 11 β -dimetil-estra-4,9-dien-17-ol, por el que el grupo funcional es la función 17 hidroxilo.

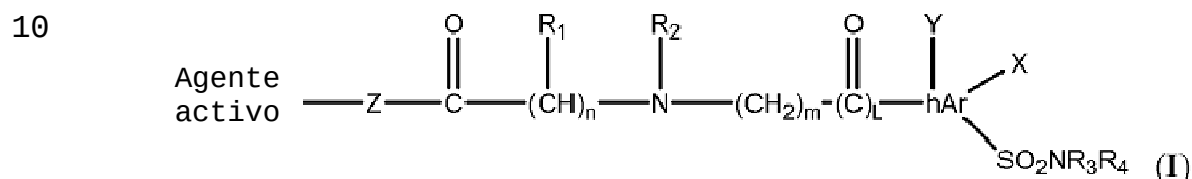
En otra modalidad, el ingrediente activo es un
15 estrógeno. Los estrógenos ejemplares son estradiol o estriol, por lo que el grupo funcional es el grupo hidroxilo de 16 o 17.

En una modalidad, el ingrediente activo es una progestina como trimegestona y el grupo funcional es el grupo hidroxilo 21.

20 Los compuestos descritos aquí actúan como un fármaco que permite a un agente activo ser tomado por los eritrocitos. La absorción de estos compuestos por los eritrocitos es hecha posible por un grupo de la fórmula -SO₂NR₃NR₄; en la que R₃ y R₄ independientemente una de otra,
25 son H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, acilo,

ciano, halógeno, hidroxí, o alcoxi. Los profármacos inventivos permiten los agentes activos como sustancias endógenas, sustancias naturales y sustancias sintéticas con propiedades terapéuticamente útiles que tienen un "primer efecto de la ruta" alto, para ser administrado por vía oral con eficacia o mejorar significativamente la actividad oral de los mismos.

En una primera modalidad los derivados amino tienen la siguiente fórmula general (I):



donde: n es 0-4; m es 0-4; L es 0-1;

R₁ es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, alquil-arilo, heteroarilo o halógeno;

hAr es arilo, heteroarilo, alquilo, alquilarilo o alquilheteroarilo;

R₂ es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno; arilsulfonamida, heteroarilsulfonamida, alquilarilsulfonamida o alquilheteroarilsulfonamida,

R₁ y R₂ se pueden unir para formar un cicloalquilo o un anillo de 3-7 miembros con hasta un heteroátomo;

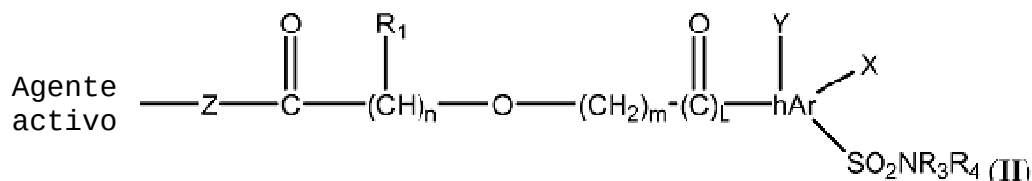
R₃ y R₄ son cada uno independientemente H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, acilo, ciano, halógeno, hidroxí, alcoxi;

X e Y son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquilo, arilo, heteroarilo;

Z es O o NR₁;

O = C-(CH)_n-R₁ es una configuración R o S.

5 En una segunda modalidad, los derivados de oxígeno tienen la fórmula general (II)



10 donde: n es 0-4; m es 0-4; L es 0-1;

R₁ es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o halógeno;

hAr es arilo, heteroarilo, alquilo, alquilarilo, o alquilheteroarilo;

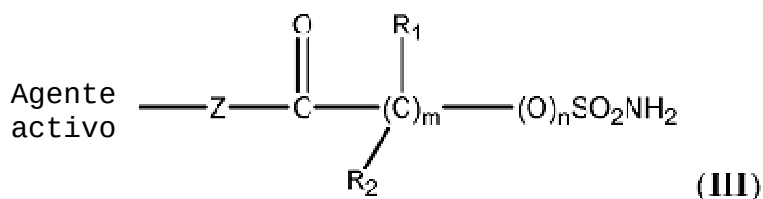
15 R₃ y R₄ son cada uno independientemente H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, acilo, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi;

X e Y son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquilo, arilo, heteroarilo;

20 Z es O o NR₁;

O=C-(CH)_n-R₁ es una configuración R o S.

En otra modalidad, los derivados de alquilo sustituido tienen la siguiente fórmula general (III):

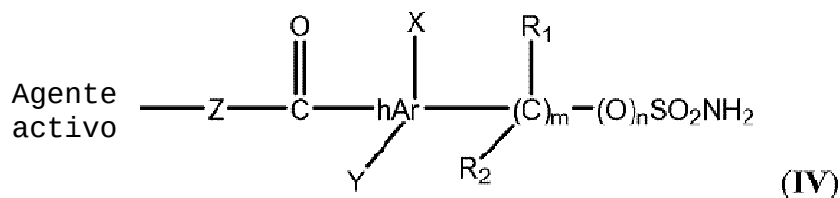


5 donde: n es 0-1; m es 1-4;

 Z es O o NR₁;

 R₁, R₂ son cada uno independientemente halógeno, o
R₁ y R₂ se unen para formar un cicloalquilo.

 En otra modalidad, los derivados de heteroarilo
10 sustituidos tienen la siguiente fórmula general (IV):



 donde: n es 0-1; m es 1-4;

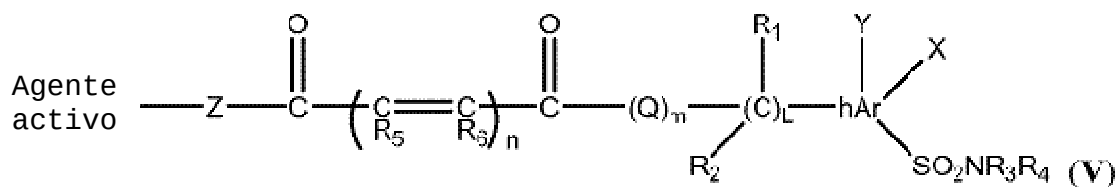
15 R₁ y R₂ son cada uno independientemente H, halógeno,
alquilo alqueno, cicloalquilo, alcoxi, acilo

 hAr es arilo, heteroarilo;

 Z es O o NR₁;

 X e Y son cada uno independientemente H, halógeno,
20 ciano, hidroxilo, alcoxi, alquilo, cicloalquilo, arilo,
heteroarilo o OAc.

 En otra modalidad, los derivados de heteroarilo
sustituidos tienen la siguiente fórmula general (V):



5 donde: n es 0-2; m es 0-1; L es 0-4;

R_1 , R_2 son cada uno independientemente H, halógeno, cicloalquilo, alquilo, arilo, heteroarilo, acilo, ciano, halógeno, hidroxilo o alcoxi;

R_1 y R_2 se pueden unir para formar un cicloalquilo;

10 R_3 y R_4 son cada uno independientemente H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, acilo, ciano, halógeno, hidroxilo o alcoxi;

R_5 y R_6 son cada uno independientemente H, alquilo, arilo, halógeno, alcoxi, cicloalquilo;

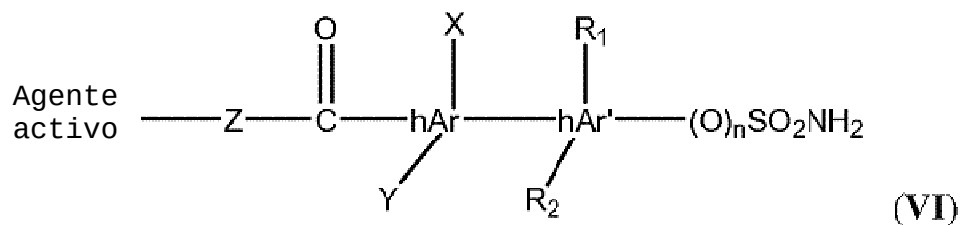
15 hAr es arilo, heteroarilo;

Z es O o NR_1 ;

X e Y son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquilo, arilo o heteroarilo;

Q es O.

20 En otra modalidad, los derivados de heteroarilo sustituidos tienen la siguiente fórmula general (VI):



donde: n es 0-1;

R_1 y R_2 son cada uno independientemente H, halógeno, alquilo, alquenilo, cicloalquilo, ciano, alcoxi o acilo;

hAr es vinilo, acetileno, arilo, heteroarilo

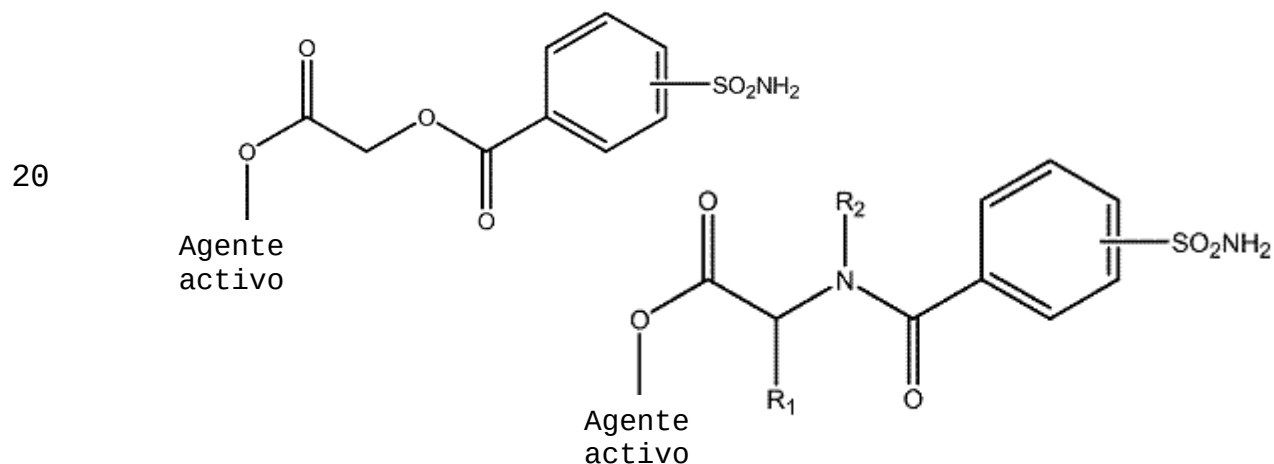
5 hAr' es arilo, heteroarilo;

Z es O o NR_1 ;

X e Y son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o acilo.

10 En otro aspecto, modalidades de la presente descripción proporcionan una composición farmacéutica que incluye los compuestos de fórmulas I-VI en un portador farmacéuticamente aceptable.

15 Modalidades específicas de la presente descripción ofrecen un producto anticonceptivo y un producto de terapia de reemplazo de hormonas que incluyen los compuestos de las fórmulas I y II como se establece a continuación.



Los compuestos descritos más arriba pueden formularse en una composición farmacéutica que incluye un compuesto con alguna de fórmulas (I) - (VI) y un portador farmacéuticamente aceptable. Los excipientes adicionales
5 pueden estar presentes dependiendo de la vía de administración.

Cualquier vía adecuada de administración puede ser empleada para proporcionar a un paciente con una dosis efectiva de los compuestos descritos aquí. Por ejemplo, oral,
10 rectal, tópica, parenteral, ocular, pulmonar, nasal y similares se pueden emplear. Las formas de dosificación incluyen tabletas, trociscos, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, cremas, ungüentos, aerosoles y similares. En algunas modalidades, puede ser ventajoso que
15 las composiciones descritas aquí se administren por vía oral.

Los ejemplos siguientes se incluyen para demostrar modalidades preferidas de la invención. Debe ser apreciado por los de habilidad en la técnica que las técnicas en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por el
20 inventor para funcionar bien en la práctica de la invención y por lo tanto pueden ser consideradas para constituir modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los de habilidad en la técnica deben, a la luz de la presente descripción, apreciar que muchos cambios pueden hacerse en las modalidades
25 específicas que se describen y todavía obtienen un resultado

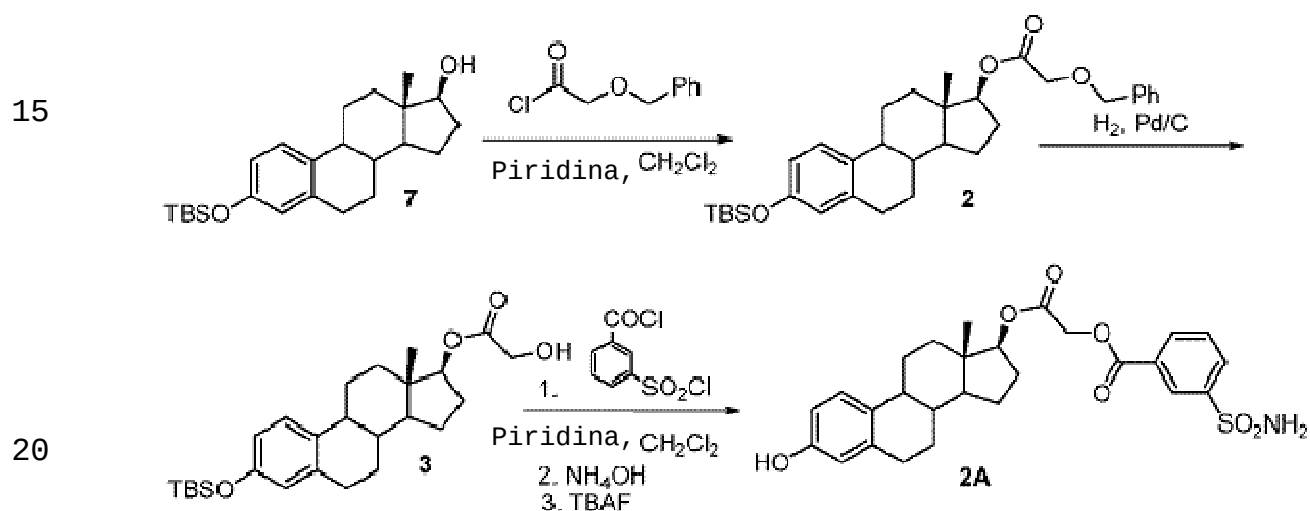
similar sin apartarse del espíritu y alcance de la invención.

Profármaco experimental patente:

3-sulfamoilbenzoato de (13S, 17S)-3-hidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo 1A fue sintetizado según la literatura (US 7,507,725 y EP 1 294 402).

Sulfamato de (13S,17S)-17-hidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo J995 fue sintetizado según la literatura (US 5,705,495, EP 127 35 90 y EP 128 42 73).

ESQUEMA 1

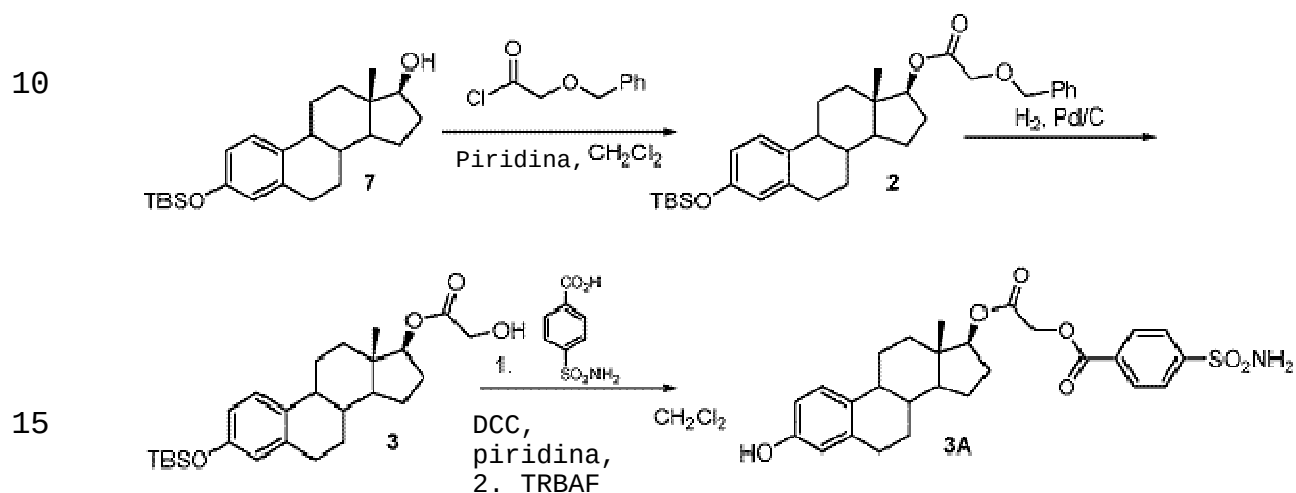


2A se puede sintetizar según lo representado en el esquema 1. Éter 3-TBS de estradiol 7 se trató con benciloxi cloruro de acetilo en presencia de piridina para dar el éster 2, que durante la debencilación produce el compuesto 3. La

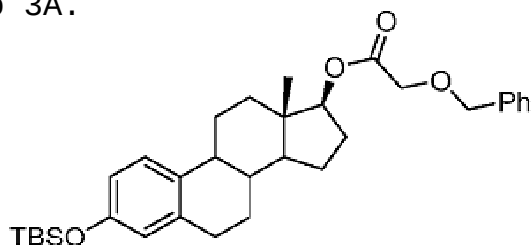
esterificación de 3 con cloruro de benzoilo 3-clorosulfonilo en presencia de piridina produce el 3-TBS protegido con E2 que fue de-sililado con fluoruro de tetrabutilamonio para producir 2A.

3A se puede sintetizar como se muestra en el siguiente esquema 2.

ESQUEMA 2



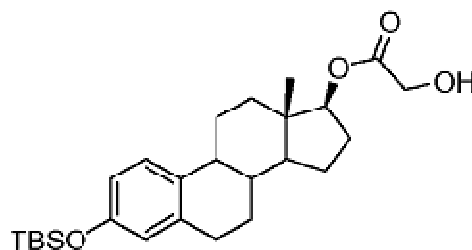
Los intermedios hasta 3 se prepararon como se muestra en el esquema 1. El compuesto 3 se acopla con ácido benzoico 4-sulfamoilo con DCC y piridina para dar el derivado de 3-TBS de 3A que en la desililación con fluoruro de tetrabutilamonio dio 3A.



2-(Benciloxi)acetato de (13S,17S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-il (2):

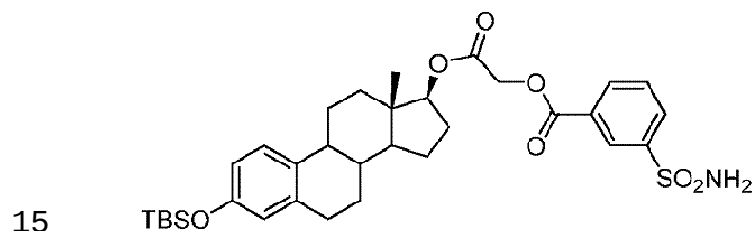
Cloruro de benciloxiacetilo (0.31 g, 1.67 mmol) se
 5 añadió a una solución de esteroide 7 (0.5 g, 1.29 mmol) y
 piridina (0.13 g, 1.67 mmol) en diclorometano anhidro (10 ml)
 a 0°C. Después de agitar esta solución durante 45 minutos, se
 añade agua. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con
 diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con
 10 NaHCO₃ saturado, salmuera y se seca sobre Na₂SO₄ anhidro. El
 disolvente se eliminó bajo vacío y el producto crudo se
 purificó por cromatografía en columna (SiO₂, acetato de etilo
 hexano) para dar 2 (640 mg, 93%). ¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz):
 7.27-7.38 (m, 5H, ArH), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H, ArH), 6.62
 15 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 2.6 Hz, 1H, ArH), 6.55 (d, J = 2.4 Hz,
 1H, ArH), 4.82 (t, J = 8.7 Hz, 1H, -CH), 4.65 (s, 2H, -OCH₂),
 4.11 (s, 2H, -OCH₂), 2.81 (m, 2H, -CH₂), 0.97 (s, 9H, Si-CH₃),
 0.82 (s, 3H, -CH₃), 0.18 (s, 6H, Si-CH₃).

20



25 ciclopenta[a]fenantren-17-il 2-hidroxiacetato (3):

Una solución del compuesto 2 (0.64 g, 1.19) en acetato de etilo se mezcló con 5% de paladio en carbón (0.06 g, 0.6 mmol) y se hidrogenó a una presión de 20 psi durante 1 hora. La solución se filtró para eliminar el catalizador y se evaporó a sequedad. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna (SiO₂, hexano-EtOAc) para dar 3 (0.47 g, 89%). ¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 6.60 (dd, *J*₁ = 8.4 Hz, *J*₂ = 2.6 Hz, 1H, ArH), 6.55 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, ArH), 4.81 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, -CH), 4.15 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H, -OCH₂), 2.80 (m, 2H, -CH₂), 0.97 (s, 9H, Si-CH₃), 0.82 (s, 3H, -CH₃), 0.18 (s, 6H, Si-CH₃).



3-Sulfamoylbenzoato de 2-((13S,17S)-3-(terc-butildimetilsililoxy)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-iloxi)-2-oxoetilo:

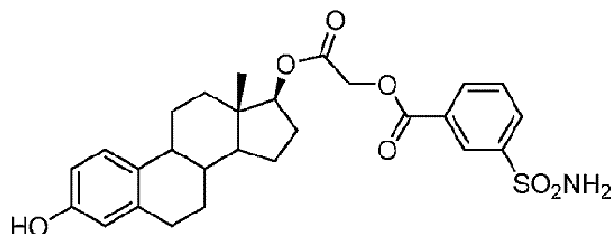
Una solución de 3 (0.2 g, 0.45 mmol) y piridina (0.05 g, 0.6 mmol) en diclorometano (10 ml) a -20°C se trataron gota a gota con una solución de cloruro de benzoilo 3-dipropilo (0.14 g, 0.6 mmol) en diclorometano. Después de agitar por 30 minutos a -20°C, la reacción fue calentada a 8°C y templó con la solución de NH₄OH (3 ml) y se agitó durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo

20

25

tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente se removió bajo vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , hexano-EtOAc) para dar el 3-TBS protegido con 2A (0.24 g, 85%). ^1H NMR (δ , CDCl_3 , 300 MHz): 8.64-8.66 (m, 1H, ArH), 8.28-8.31 (m, 1H, ArH), 8.12-8.16 (m, 1H, ArH), 7.63 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 7.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 6.60 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H, ArH), 6.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, ArH), 4.89 (s, 2H, $-\text{OCH}_2$), 4.80 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, $-\text{CH}$), 2.80 (m, 2H, $-\text{CH}_2$), 0.97 (s, 9H, $\text{Si}-\text{CH}_3$), 0.79 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.18 (s, 6H, $\text{Si}-\text{CH}_3$).

15



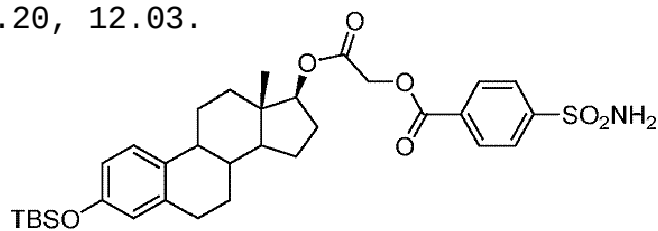
3-Sulfamoylbenzoato de 2-((13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-iloxi)-2-oxoetilo (2A)

Una solución de 3-TBS éter de 2A (0.24 g, 0.38 mmol) en TF anhidro (10 ml) fue tratada con fluoruro de tetrabutilamonio (0.13 g, 0.42 mmol). Después de agitar por 1 hora a temperatura ambiente, el agua se añadió y extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente fue removido bajo vacío y el crudo se purificó por

25

cromatografía en columna (SiO_2 , hexano-EtOAc) para dar 2A (0.16 g, 82%). IR (cm^{-1}): 3352, 3257, 2926, 2858, 1727, 1499, 1221, 1159, 1127, 1039, 750. ^1H NMR (δ , CDCl_3 , 300 MHz): 8.65-8.66 (m, 1H, ArH), 8.28-8.31 (m, 1H, ArH), 8.12-8.16 (m, 1H, ArH), 7.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 6.61 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.6$ Hz, 1H, ArH), 6.54 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, ArH), 5.08 (s, 2H, $-\text{NH}_2$), 4.95 (s, 1H, $-\text{OH}$), 4.83 (s, 2H, $-\text{OCH}_2$), 4.80 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}$), 2.79 (m, 2H, $-\text{CH}_2$), 0.73 (s, 3H, $-\text{CH}_3$). ^{13}C NMR (δ , CDCl_3 , 75 MHz): 167.64, 164.50, 153.38, 138.09, 133.79, 132.33, 130.90, 130.44, 129.52, 127.93, 126.48, 115.23, 112.70, 84.23, 61.64, 49.61, 43.66, 43.13, 38.47, 36.81, 29.49, 27.40, 27.09, 26.12, 23.20, 12.03.

15

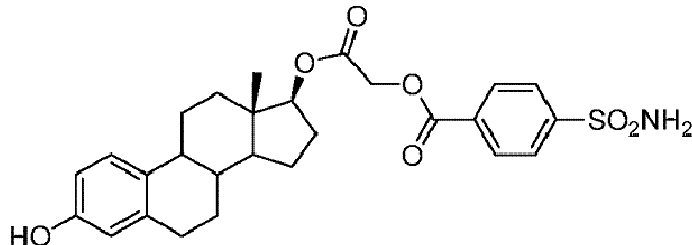


4-Sulfamoylbenzoato de 2-((13S,17S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-iloxi)-2-oxoetilo:

20 A una solución de 3 (0.22 g, 0.5 mmol) y ácido benzoico 4-sulfamoilo (0.24 g, 1.15 mmol) en piridina (10 ml) se añadió a p-TsOH (0.08 g, 0.5 mmol) seguido de una solución de 1M DCC en diclorometano (0.24 g, 1.15 mmol). Tras la agitación a temperatura ambiente durante 72 horas, se agregó
25 agua y el pH de la reacción fue llevado a 7 por la adición de

ácido de clorhídrico 4N. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente fue quitado bajo vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , hexano-EtOAc) para dar el éter 3-TBS de 3A (0.27 g, 86%). ^1H NMR (δ , CDCl_3 , 300 MHz): 8.23 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 8.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 6.61 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, 1H, ArH), 6.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, ArH), 4.89 (s, 2H, $-\text{OCH}_2$), 4.80 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H, $-\text{CH}$), 2.80 (m, 2H, $-\text{CH}_2$), 0.97 (s, 9H, Si- CH_3), 0.78 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.18 (s, 6H, Si- CH_3), 0.18 (s, 6H, Si- CH_3).

15

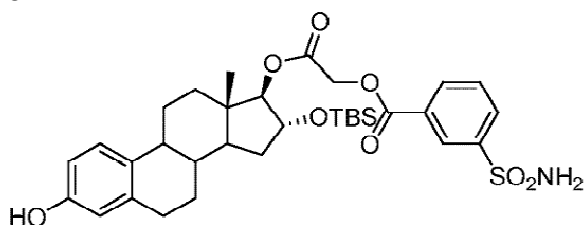


4-Sulfamoylbenzoato de 2-((13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]denantren-17-iloxi)-2-oxoetilo (2A):

20 Como se describe para 2A, el grupo TBS fue quitado por el tratamiento de éter 3-TBS de 3A (0.26 g, 0.4 mmol) con TBAF. $\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.3 g, 0.45 mmol) para dar 3A (0.2 g, 95%). IR (cm^{-1}): 3386, 3265, 2930, 2853, 1731, 1549, 1225, 1167, 1122, 1039, 765. ^1H NMR (δ , CDCl_3 , 300 MHz): 8.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.95 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 25 ArH),

ArH), 6.55 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.5$ Hz, 1H, ArH), 6.49 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, ArH), 4.91 (s, 2H, $-OCH_2$), 4.74 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, $-CH$), 2.80 (m, 2H, $-CH_2$), 0.73 (s, 3H, $-CH_3$). ^{13}C NMR (δ , $CDCl_3$, 75 MHz): 167.59, 164.68, 154.14, 146.91, 137.91, 133.79, 132.40, 131.30, 130.36, 126.23, 115.09, 112.61, 84.17, 61.54, 49.48, 49.38, 49.10, 48.81, 48.68, 43.55, 42.99, 38.42, 36.68, 33.57, 29.39, 27.26, 27.03, 25.99, 25.42, 24.73, 23.06, 11.86.

10



15

3-Sulfamoylbenzoate de 2-((13S,16R,17R)-16-(terc-butildimetilsililoxi)-3-hidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-iloxi)-2-oxoetilo

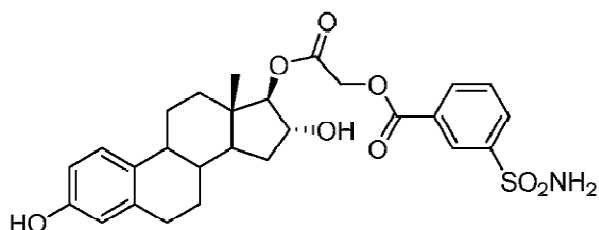
20

25

Una solución de 25 (0.7 g, 1.2 mmol) y piridina (0.19 g, 2.43 mmol) en diclorometano (10 ml) a $-20^{\circ}C$ se trataron gota a gota con una solución de cloruro de benzoilo 3-sulfamoilo (0.58 g, 2.43 mmol) en diclorometano. Después de agitar por 30 min a $-20^{\circ}C$, la reacción fue calentada a $8^{\circ}C$ y se templó con la solución de NH_4OH (3 ml) y agitó durante otros 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo tres veces con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera y secaron sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente

se eliminó bajo vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , hexano-EtOAc) para dar 3 y 16-TBS protegido con 24A (0.78 g, 84%). Este compuesto (0.28 g, 0.37 mmol) fue tratado con TBAF (0.12 g, 0.37 mmol) para dar el éter 16-TBS de 24A (0.2 g, 84%). ^1H NMR (CDCl_3 -DMSO, 300 MHz): 8.66-8.67 (m, 1H, ArH), 8.30-8.33 (m, 1H, ArH), 8.13-8.15 (m, 1H, ArH), 7.65 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 6.59 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H, ArH), 6.55 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, ArH), 4.96 (s, 2H, $-\text{OCH}_2$), 4.52 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, $-\text{CH}$), 4.06 (m, 1H, $-\text{CH}$), 2.73 (m, 2H, $-\text{CH}_2$), 0.89 (s, 9H, Si- CH_3) 0.74 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.05 (s, 6H, Si- CH_3).

15



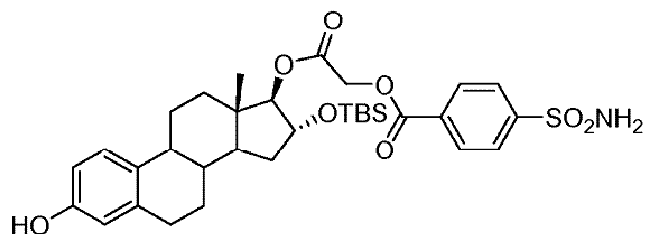
3-Sulfamoylbenzoato de 2-((13S,16r,17R)-3,16-Dihidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-iloxi)-2-oxoetilo:

16-TBS protegido con 24A (0.2 g, 0.3 mmol) fue tratado con ácido clorhídrico 4N (0.02 g, 0.5 mmol) para dar 24A (0.16 g, 97%). IR (cm^{-1}): 3346, 2933, 2856, 1737, 1728, 1342, 1225, 1168, 1132, 913, 731. ^1H NMR (CDCl_3 -DMSO, 300 MHz): 8.54-8.56 (m, 1H, ArH), 8.19-8.22 (m, 1H, ArH), 8.07-8.10 (m, 1H, ArH), 7.58 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 7.03 (d, $J = 8.6$ Hz,

25

1H, ArH), 6.56 (dd, $J_1 = 8.4$ Hz, $J_2 = 2.2$ Hz, 1H, ArH), 6.49 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, ArH), 4.90 (s, 2H, $-OCH_2$), 4.52 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, $-CH$), 4.06 (m, 1H, $-CH$), 2.73 (m, 2H, $-CH_2$), 0.74 (s, 3H, $-CH_3$).

5

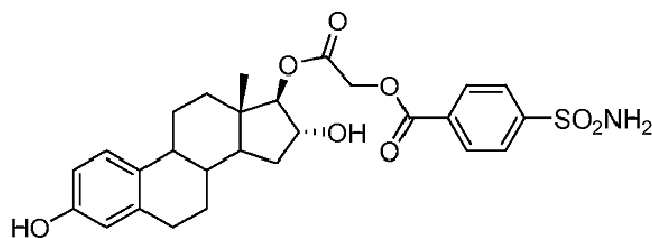


4-Sulfamoylbenzoato de 2-((13S,16R,17R)-16-(terc-
10 butildimetilsililoxi)-3-hidroxi-13-metil-
7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-
ciclopenta[a]fenantren-17-iloxi)-2-oxoetilo:

A una solución de 25 (1.1 g, 1.9 mmol) y ácido
benzoico 4-sulfamoilo (0.95 g, 4.4 mmol) en piridina (10 ml)
15 se añadió a p-TsOH (0.3 g, 1.71 mmol) seguido de una solución
de 1M DCC en diclorometano (4.4 ml, 1.15 mmol). Tras la
agitación a temperatura ambiente durante 72 horas, se agregó
agua y el pH de la reacción fue llevado a 7 por la adición de
ácido clorhídrico 4N. La mezcla de reacción se extrajo tres
20 veces con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas
se lavaron con agua, salmuera y secaron sobre Na_2SO_4 anhidro.
El solvente fue removido bajo vacío y el crudo se purificó
por cromatografía en columna (SiO_2 , hexano-EtOAc) para dar 3 y
16-TBS éter de 25A (0.71 g, 51%). Este compuesto (0.51 g,
25 0.67 mmol) fue tratado con TBAF (0.2 g, 0.67 mmol) para dar

el éter 16-TBS de 25A (0.4 g, 93%). ^1H NMR (CDCl_3 -DMSO, 300 MHz): 8.23-8.26 (m, 2H, ArH), 8.01-8.04 (m, 2H, ArH), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, ArH), 6.63 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, 1H, ArH), 6.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, ArH), 4.91-4.93 (m, 5H, -OCH₂, -OH, -NH₂), 4.68 (s 1H, -CH), 4.29-.32 (m, 1H, -CH), 2.81 (m, 2H, -CH₂), 0.89 (s, 9H, Si-CH₃) 0.77 (s, 3H, -CH₃), 0.05 (s, 6H, Si-CH₃).

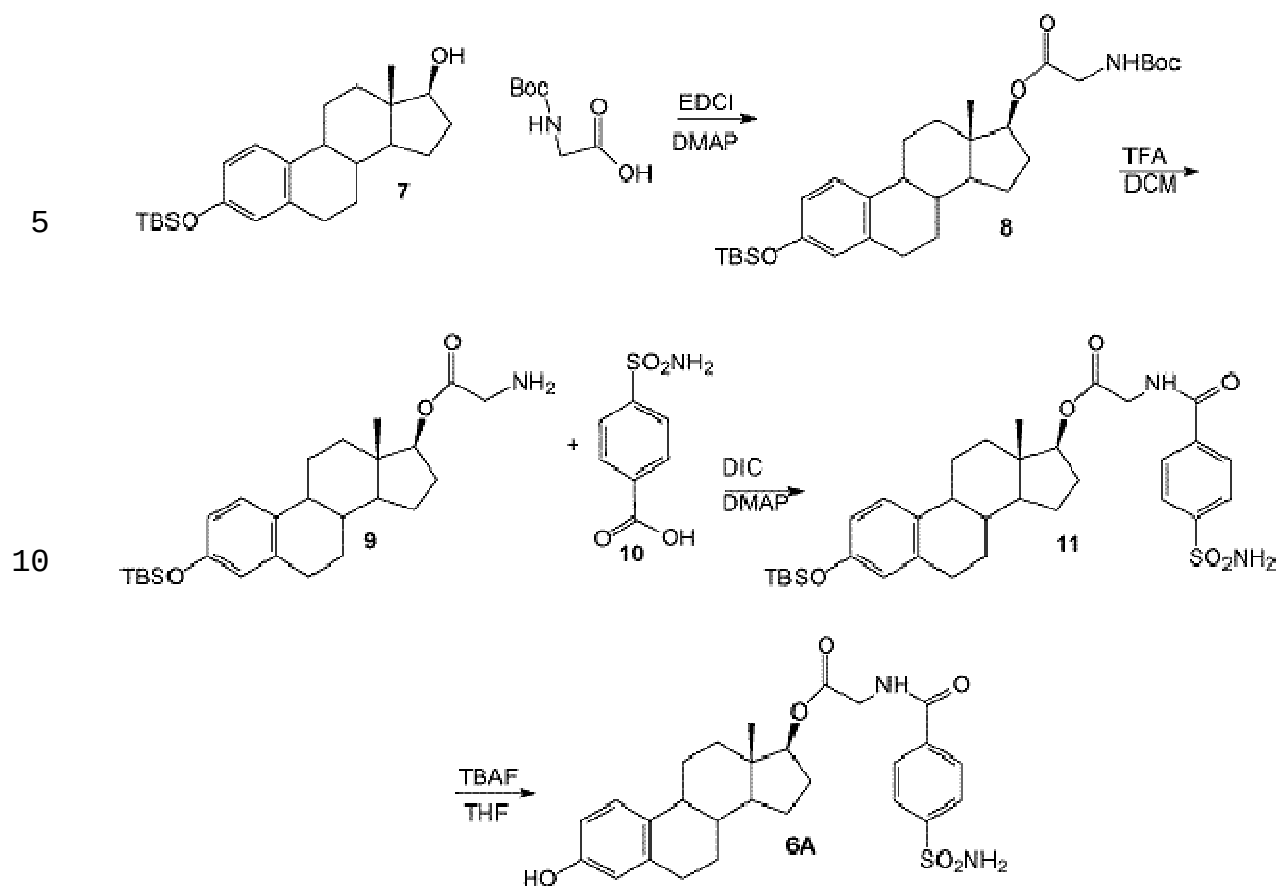
10



4-Sulfamoylbenzoato de 2-((13S,16R,17R)-3,16-Dihidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-iloxi)-2-oxoetilo:

15 Como se describe para 24A, el éter 16-TBS de 25A (0.45 g, 0.69 mmol) se trató con ácido clorhídrico 4N (0.07 g, 2.07 mmol) para dar 25A (0.32 g, 87%). IR (cm^{-1}): 3485, 3409, 2929, 2859, 1740, 1720, 1424, 1345, 1221, 1178, 1117, 913, 608. ^1H NMR (CDCl_3 -DMSO, 300 MHz): 8.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, ArH), 7.61 (bs, 1H, OH), 7.02 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, ArH), 6.51 (dd, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 2.1$ Hz, 1H, ArH), 6.42 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, ArH), 5.02 (s, 3H, -OCH₂, -OH), 4.72 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H, -CH), 4.11 (m, 1H, -CH), 2.68 (m, 2H, -CH₂), 0.69 (s, 3H, -CH₃).

25

ESQUEMA 5

Boc-glicina-OH (2.0 g, 2 eq.) fue tratada con 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI, 2.2 g, 2 eq.) en DCM (30 ml) durante 1 hora a RT. Estradiol 7 (2.1 g, 1 eq.) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 0.7 g, 1 eq) entonces

20 fueron agregados y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice con 60 - 100% DCM en hexanos como eluyente para dar el producto éster como un sólido blanco 8 (2.1 g, 68% de

25 rendimiento).

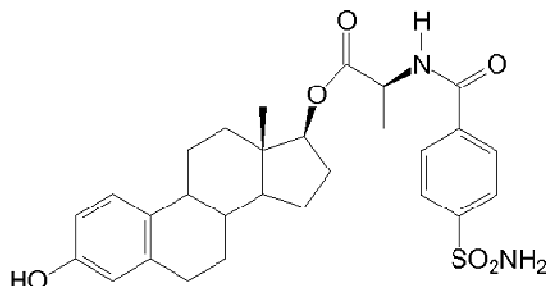
El éster 8 (2.0 g) fue tratado con ácido trifluoroacético (TFA, 6 ml) en DCM (30 ml) a temperatura ambiente por 24 horas. Después de la terminación de la reacción, la reacción se diluyó con tolueno (30 ml) y ácido trifluoroacético fue quitado bajo condiciones anhidras para producir el compuesto amina 9 (2.1 g como sal de TFA).

El compuesto 9 (1.0 g, 1 eq.) entonces se trató con ácido p-aminosulfamilo-benzoico 10 (0.54 g, 1.5 eq.) en presencia de DIC (0.42 ml, 1.5 eq.), HOBt (0.41 g, 1.5 eq.), y base de Hunig (DIEA, 1.3 ml, 4 eq.) en DCM (20 ml) a temperatura ambiente durante 72 horas. La reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando 15% de acetona en DCM como eluyente para producir el producto deseado 11 como un sólido blanco (0.4 g, 36% de rendimiento).

El compuesto 11 (0.4 g, 1 eq.) reaccionó con trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, 0.2 g, 1 eq.) en THF (20 ml) a temperatura ambiente durante 60 minutos. La reacción se templó con cloruro de amonio acuoso, extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml), la parte orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, filtró y concentró. Este residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice utilizando acetona al 5% en 1:1 hexanos: acetato de etilo para dar 2-(4-sulfamiloilbenzamido) acetato de (13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-

ciclopenta[a]fenantren-17-ilo (0.15 g, 46% de rendimiento) como un sólido blanco 6A: ^1H NMR (δ , DMSO- d_6 300 MHz): 9.15 (t, 1H, -NH, J = 5.82 Hz), 8.01 (d, 2H, ArH, J = 8.56 Hz), 7.91 (d, 2H, ArH, J = 8.54 Hz), 7.50 (bs, 1H, ArOH), 7.02 (d, 1H, ArH, J = 8.46 Hz), 6.49 (dd, 1H, ArH, J = 2.46, 58.37 Hz), 6.42 (d, 1H, ArH, J = 2.42 Hz), 4.67 (t, 1H, 17-CH, J =7.08 Hz), 4.02 (d, 2H, J = 5.75 Hz), 0.73 (s, 3H, CH_3). IR (cm^{-1}): 3369, 3278, 2933, 1736, 1656, 1529. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +18^\circ$ (c=0.5, 1,4-dioxano).

10

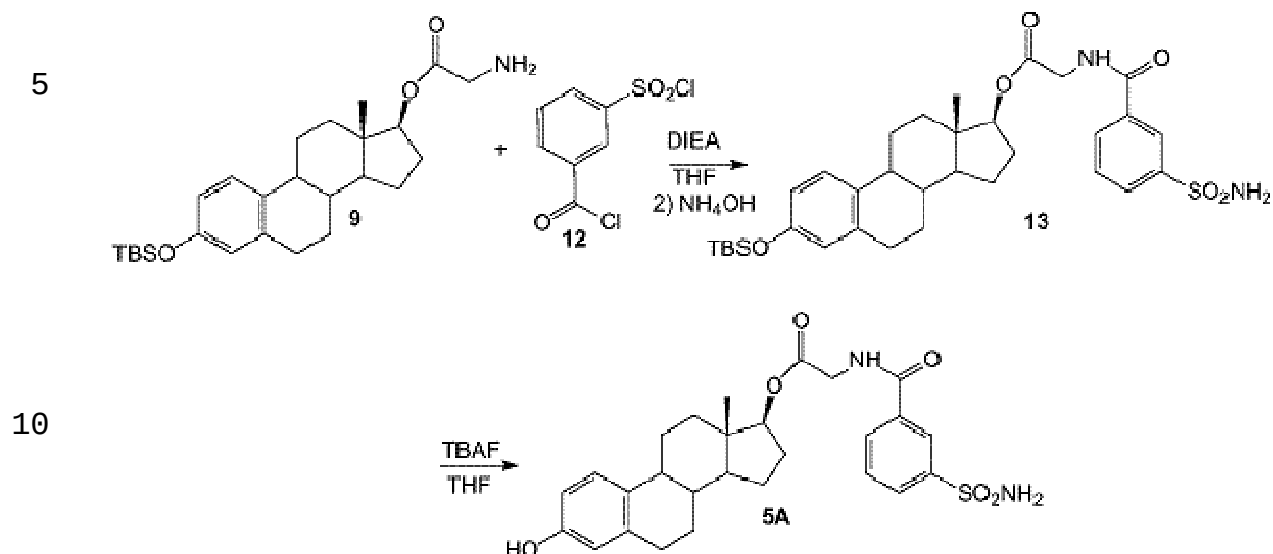


2-(4-Sulfamoylbenzamido)propanoato de (2S)-
 15 ((13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]-fenantren-17-ilo) (12A) fue sintetizado siguiendo los métodos del esquema 5 utilizando similar alanina en lugar de glicina, como un sólido blanco 12A (75 mg): ^1H NMR (δ , 5:1 CDCl_3 :DMSO- d_6 300 MHz): 8.54 (s, 1H, ArOH), 8.18 (d, 1H, NH, J = 7.03 Hz), 7.99 (dd, 4H, ArH, J = 2.4, 8.88 Hz), 7.07 (d, 1H, ArH, J = 8.35 Hz), 6.97 (s, 2H, NH_2), 6.62 (dd, 1H, ArH, J = 2.60, 8.39 Hz), 6.54 (d, 1H, ArH, J = 2.46 Hz), 4.77 (t, 1H, 17-CH, J =7.99 Hz), 4.71 (t, 1H, 17-CH, J =7.30 Hz), 1.54 (d, 3H, CH_3 , J = 7.29 Hz), 0.75 (s, 3H, CH_3). IR (cm^{-1}): 3496, 3381, 2930, 2291, 1743, 1706,

25

1650. $[\alpha]_D^{23} = +34^\circ$ (c=0.5, 1,4-dioxano).

ESQUEMA 6

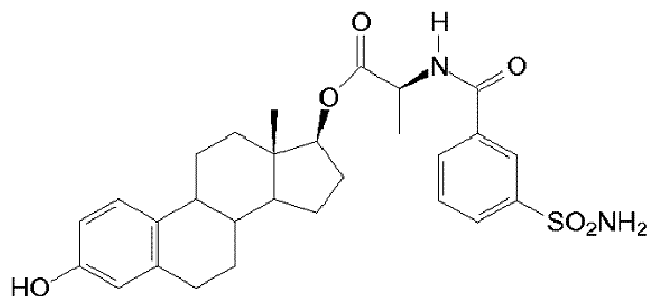


El esteroide 9 (0.7 g) y diisopropiletilamina (DIEA, 1 ml) en THF (20 ml) se enfriaron a -50°C , seguido por la adición de cloruro de benzoilo m-clorosulfonilo 12 (0.9 ml). La mezcla amarillo resultante fue lentamente calentada a 0°C durante 40 minutos, y 28% de hidróxido de amonio (7 ml) entonces se agregó. La mezcla resultante entonces se calentó a rt durante 30 minutos, la reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso, extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml), la parte orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, filtró y concentró. Este residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando 15% acetona en diclorometano para dar el sólido blanco 13 (0.53 g, 67% de rendimiento).

El compuesto 13 (0.52 g, 1 eq.) fue tratado con

trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF, 0.32 g, 1.2 eq.) en THF (30 ml) a temperatura ambiente durante 60 minutos. La reacción fue templada con cloruro de amonio acuoso, extraída con acetato de etilo (3 x 25 ml), la parte orgánica combinada se secó con sulfato de sodio, filtró y concentró. Este residuo se purificó por cromatografía de gel de sílice utilizando acetona al 5% en 1:1 hexanos: acetato de etilo para dar 2-(3-sulfamoilbenzamido)-acetato de (13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo (0.31 g, 73% de rendimiento) como un sólido blanco 5A: ^1H NMR (δ , 5:1CDCl₃:D₃CO 300 MHz): 8.25 (s, 1H, ArH), 7.96 (d, 2H, ArH, J = 7.62 Hz), 7.51 (t, 1H, ArH, J = 7.83 Hz), 7.01 (d, 1H, ArH, J = 8.43 Hz), 6.52 (d, 1H, ArH, J = 8.22 Hz), 6.46 (s, 1H, ArH), 4.68 (t, 1H, 17-CH, J = 7.74 Hz), 4.11 (s, 2H, CH₂), 0.75 (s, 3H, CH₃). IR (cm⁻¹): 3416, 3341, 3064, 2934, 2853, 1748, 1642: $[\alpha]_D^{23}$ = +14° (c=0.5, 1,4-dioxano).

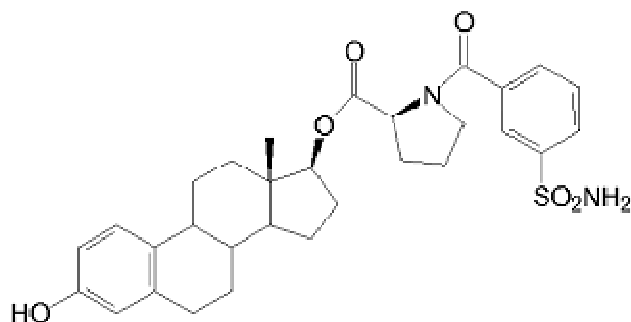
20



25 2-(3-Sulfamoilbenzamido)propanoato de ((13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]-fenantren-17-ilo) fue sintetizado

siguiendo los métodos en el esquema 6, para dar un sólido blanco 11A (0.41 g): ^1H NMR (δ , CDCl_3 300 MHz): 8.33 (s, 1H, ArH), 7.99 (d, 1H, ArH, $J=7.89$ Hz), 7.87 (d, 1H, ArH, $J=7.89$ Hz), 7.64 (d, 1H, ArH, $J=7.14$ Hz), 7.49 (t, 1H, ArH, $J=7.8$ Hz), 7.13 (d, 1H, ArH, $J=8.16$ Hz), 6.63 (m, 1H, ArH), 6.56 (d, 1H, ArH, $J=2.49$ Hz), 5.23 (bs, 2H, NH_2), 4.91 (m, 2H), 4.80 (s, 1H), 2.84 (m, 2H), 1.58 (d, 3H, CH_3 , $J=7.14$ Hz), 0.87 (s, 3H, CH_3). IR (cm^{-1}): 3341, 3252, 2923, 2862, 1718, 1646, 1535, 1499. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +26^\circ$ (c=0.5, 1,4-dioxano).

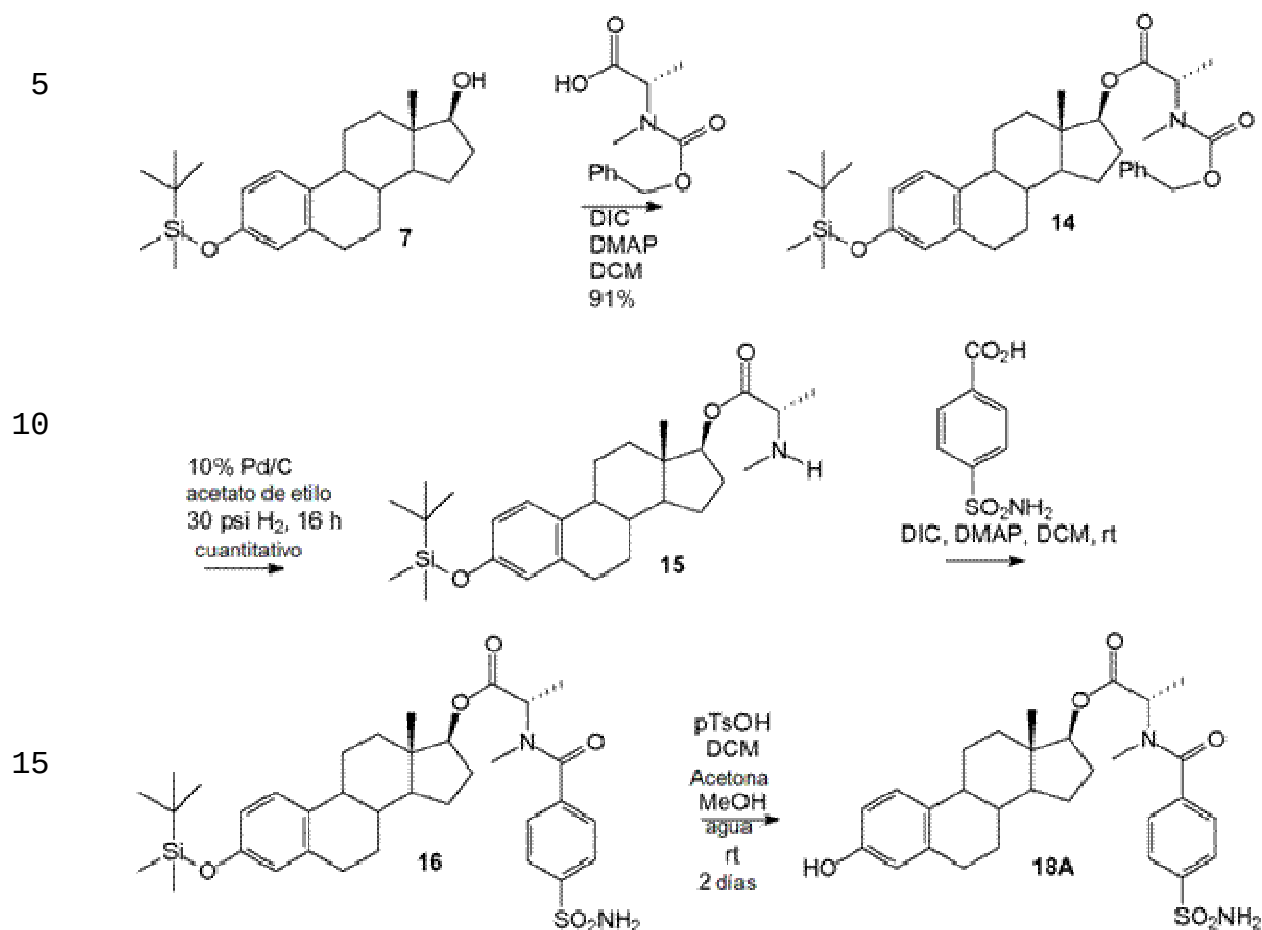
10



15 1-(3-Sulfamoylbenzoyl)pirrolidina-2-carboxilato de (2S)-((13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]-fenantren-17-ilo) fue sintetizado siguiendo los métodos en el esquema 6 para dar un sólido blanco 7A (0.91 g): ^1H NMR (δ , CDCl_3 300 MHz): 8.12 (s, 1H, ArH), 7.99 (d, 1H, ArH, $J=7.71$ Hz), 7.76 (d, 1H, ArH, $J=7.62$ Hz), 7.57 (t, 1H, ArH, $J=7.7$ Hz), 7.37 (s, 1H, ArOH), 7.11 (d, 1H, ArH, $J=8.64$ Hz), 6.65 (d, 1H, ArH, $J=5.76$ Hz), 6.58 (s, 1H, ArH), 5.85 (bs, 2H, NH_2), 4.80 (t, 1H, 17-CH, $J=8.29$ Hz), 4.66 (m, 1H), 0.84 (s, 20 3H, CH_3). IR (cm^{-1}): 3341, 3249, 2924, 2866, 1727, 1612, 1499.

25

$$[\alpha]_D^{23} = -16^\circ \text{ (c=0.5, 1,4-dioxano).}$$

ESQUEMA 7

N-Cbz-Metilalanina (2.45 g, 2 eq.) fue tratada con
 20 DIC (1.6 ml, 2 eq.) en DCM (33 ml) durante 30 min bajo
 nitrógeno en RT. TBS-Estradiol 7 (2.0 g, 1 eq.) y DMAP (0.063
 g, 0.1 eq.) luego se agregó y se agitó la mezcla blanca
 resultante durante 16 horas a rt. Después de la filtración,
 el filtrado fue concentrado y el residuo se purificó mediante
 25 cromatografía en gel de sílice utilizando acetato de etilo 5-

40 en hexanos como el eluyente para dar el producto sólido blanco 14 (2.85 g, rendimiento de 91%).

El grupo Cbz de éster 14 (2.85 g) entonces fue quitado con Pd/C (10% Pd, 0.51 g) e hidrógeno (30 psi) en un
5 agitador Parr en acetato de etilo (35 ml) como el solvente por 16 horas. Después de la filtración a través de celite y concentración del solvente, se obtuvo el producto sólido blanco 15 (2.2 g, cuantitativo).

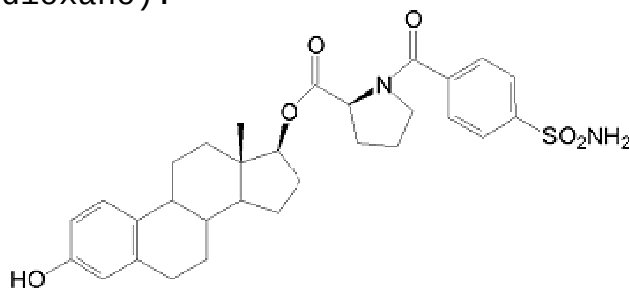
La formación de la amida de la amina 15 se llevó a
10 cabo con ácido p-sulfamoilbenzoico (2.22 g, 2.4 eq.) y DIC (1.7 ml, 2.4 eq.) en DCM (75 ml) seguido por la adición de la amina 15 (2.2 g, 1 eq.) y DMAP (56 mg, 0.1 eq.). La reacción no era soluble inicialmente por lo que se añadió acetato de etilo (35 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura
15 ambiente durante 3 días. La reacción se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando 10% de acetato de etilo en hexanos como eluyente para dar el producto sólido blanco 16 (1.90 g, 63% de rendimiento).

20 El éter de sililo 16 (1.90 g) entonces fue quitado usando el ácido p-toluenosulfónico (1.16 g, 2 eq.) en DCM (14 ml), acetona (14 ml), metanol (0.4 ml) y agua (0.3 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se templó con bicarbonato de sodio acuoso y se extrajo con acetato de
25 etilo (2 x 60 ml). La capa orgánica combinada se secó con

sulfato de sodio, filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía de gel de sílice utilizando acetona 10-30% en DCM como eluyente para producir [(13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-

5 decahidrociclopenta[a]fenantren-17-il](2S)-2-[metil-(4-sulfamoilbenzoil)amino]propanoato como un sólido blanco 18A (1.47 g, 94% de rendimiento): ^1H NMR (δ , CDCl_3 300 MHz): 7.96 (d, 2H, $J= 8.1$ Hz), 7.99 (d, 2H, $J= 8.1$ Hz), 7.13 (d, 1H, ArH, $J= 8.1$ Hz), 6.62 (dd, 1H, ArH, $J= 2.7, 8.4$ Hz), 6.54 (d, 10 1H, ArH, $J= 2.7$ Hz), 5.30 (s, 1H), 4.95 (s, 2H, NH_2), 4.80 (m, 1H), 3.00 (s, 1H, CH_3 , rotámero), 2.90 (s, 2H, CH_3 , rotámero), 0.85 (s, 2H, CH_3 , rotámero), 0.83 (s, 1H, CH_3 , rotámero). IR (cm^{-1}): 3353, 3257, 2924, 2862, 1731, 1617. $[\alpha]_D^{24} = -10^\circ$ (c=0.5, 1,4-dioxano).

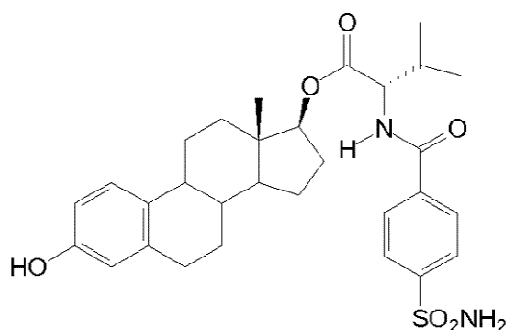
15



1-(4-Sulfamoilbenzoil)pirrolidina-2-carboxilato de
20 (2S)-((13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]-fenantren-17-ilo) se sintetizó siguiendo los métodos en el esquema 7 para dar un sólido blanco 8A (0.51 g): ^1H NMR (δ ,

CDCl₃ 300 MHz): 7.96 (d, 2H, ArH, *J*= 7.25 Hz), 7.66 (d, 1.6H *rotámero*, ArH, *J*= 7.28 Hz), 7.47 (d, 0.4H *rotámero*, ArH, *J*= 7.28 Hz), 7.40 (s, 1H, ArOH), 7.10 (d, 1H, ArH, *J*= 8.43 Hz), 6.64 (d, 1H, ArH, *J*= 8.31 Hz), 6.58 (s, 1H, ArH), 6.04 (bs, 2H, NH₂), 4.81 (t, 1H, 17-CH), 4.67 (m, 1H, CH), 0.84 (s, 3H, CH₃). IR (cm⁻¹): 3378, 3218, 2925, 1738, 1615, 1498. [α]_D²³ = -12° (c=0.5, 1,4-dioxano).

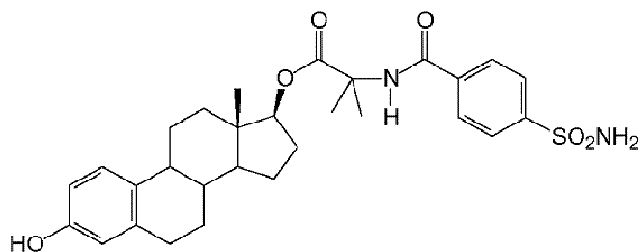
10



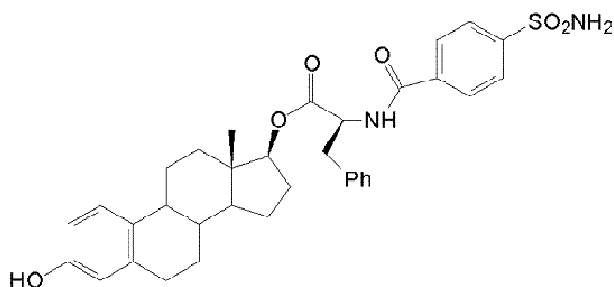
15

20

(2S)-3-metil-2-[(4-sulfamoilbenzoil)amino]butanoato de [(13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-decahidrociclopenta[a]fenantren-17-ilo] se sintetizó siguiendo los métodos en el esquema 7 para dar los sólidos blancos 19A (1.90 g): ¹H NMR (δ , 5 CDCl₃ 300 MHz): 7.97 (d, 2H, ArH, *J*= 8.7 Hz), 7.91 (d, 2H, ArH, *J*= 8.4 Hz), 7.13 (d, 1H, ArH, *J*= 8.1 Hz), 6.81 (d, 1H, *J*= 8.4 Hz), 6.63 (dd, 1H, ArH, *J*= 2.7, 8.4 Hz), 6.56 (d, 1H, ArH, *J*= 2.1 Hz), 5.01 (s, 2H, NH₂), 4.79 (m, 3H), 1.04 (dd, 6H, *J*= 2.7, 6.9 Hz), 0.87 (s, 3H, CH₃). IR (cm⁻¹): 3338, 3252, 2967, 2924, 1722, 1710, 1657. [α]_D²⁴ = +40° (c=0.6, 1,4-dioxano).



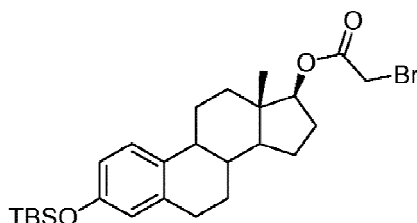
5 2-Metil-2-[(4-sulfamoilbenzoil)amino]propanoato de
 [(13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-
 decahidrociclopenta[a]fenantren-17-ilo] se sintetizó
 siguiendo los métodos en el esquema 7 para dar un sólido
 blanco 20A (0.61 g): ¹H NMR (δ, DMSO-d₆ 300 MHz): 8.98 (s,
 10 1H), 8.78 (s, 1H), 7.97 (d, 2H, ArH, J= 8.4 Hz), 7.89 (d, 2H,
 ArH, J= 8.1 Hz), 7.48 (s, 2H, NH₂), 7.02 (d, 1H, ArH, J= 8.7
 Hz), 6.48 (dd, 1H, ArH, J= 2.4, 8.1 Hz), 6.41 (d, 1H, ArH, J=
 2.1 Hz), 4.55 (t, 1H, J= 8.4 Hz), 1.47 (s, 6H, di-CH₃), 0.66
 (s, 3H, CH₃). IR (cm⁻¹): 3504, 3355, 3168, 3067, 2922, 2867,
 15 1727, 1648. [α]_D²⁴ = +48° (c=0.5, 1,4-dioxano).



20 (2S)-3-Fenil-2-[(4-
 sulfamoilbenzoil)amino]propanoato de [(13S,17S)-3-hidroxi-13-
 metil-6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-
 decahidrociclopenta[a]fenantren-17-ilo] se sintetizó
 25 siguiendo los métodos en el esquema 7 como un sólido blanco

21A (0.44 g): ^1H NMR (δ , DMSO- d_6 300 MHz): 9.04 (d, 1H, NH, $J=7.5$ Hz), 9.00 (s, 1H, OH), 7.94 (d, 2H, ArH, $J=8.4$ Hz), 7.89 (d, 2H, ArH, $J=8.1$ Hz), 7.49 (s, 2H, NH_2), 7.30 (m, 5H), 7.02 (d, 1H, ArH, $J=8.4$ Hz), 6.49 (dd, 1H, ArH, $J=1.8, 8.1$ Hz),
 5 6.42 (d, 1H, ArH, $J=1.8$ Hz), 4.67 (m, 2H), 0.68 (s, 3H, CH_3). IR (cm^{-1}): 3351, 2924, 2868, 1722, 1650. $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +42^\circ$ ($c=0.5$, 1,4-dioxano).

10



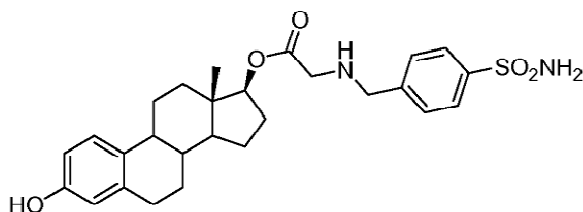
15

20

25

Preparación del intermedio 17 - 2-Bromoacetato de (13S,17S)-3-(terc-butildimetilsililoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-ilo: un matraz de fondo redondo se cargó con 7 (2.0 g, 5.3 mmol) y disolvió en 5 ml de DCM y 2 ml (25 mmol) de piridina. La mezcla se enfrió a -78°C . Cloruro de bromoacetilo (1 ml, 6.3 mmol) luego se disolvió en 10 ml de DCM y agregó entonces gota a gota a la solución de esteroides. Al final de la adición, la mezcla fue removida del baño y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de treinta minutos de haberse retirado del baño de hielo, TLC (EtOAc:hexanos 1:4) indicó una conversión completa del material de partida. La mezcla fue tratada con 2 M HCl helado (50 ml) y las capas entonces se separaron. La capa orgánica fue lavada con agua (2 x 50 ml), salmuera y luego se seca

sobre sulfato de sodio. El producto fue aislado mediante cromatografía instantánea (5% EtOAc en hexanos) para dar 1.32 g de material 17 (49%). ^1H NMR (δ , CDCl_3 , 300 MHz): 7.09 (d, 1H, $J = 4.3\text{Hz}$), 6.50 (d, 1H, $J = 3.9\text{Hz}$), 6.43 (s, 1H), 4.69 (t, $J = 8.5\text{ Hz}$, 1H), 4.08 (s, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.85 (s, 3H), 0.19 (s, 6H).



10

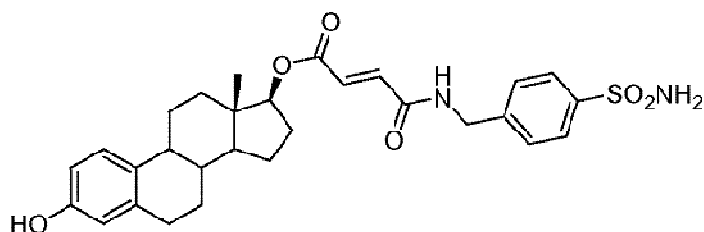
Preparación de (13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta-[a]fenantren-17-il)-2-(4-sulfamoylbencilamino)-acetato 26A: 500 mg (2.3 mmol) de clorhidrato de 4-homosulfanilamida se disolvió en 5 ml de DMF y 1 equivalente de carbonato de potasio se agregó seguido por la adición de 0.5 equivalentes de base de Hunig a temperatura ambiente y un cristal de yodo tertbutilamonio. Después de un período de 20 minutos a la solución se agregó directamente 1 equivalente a estradiol-bromo éster de acetato 17 y luego se dejó agitar la reacción durante 12 horas a temperatura ambiente. La mezcla cruda entonces se filtró y directamente se cargó en una columna de sílice y separó con MPLC para dar 75 mg de los intermedios deseados, que luego se sometieron a condiciones de desiliación descritas. ^1H NMR (δ , CDCl_3 , 300 MHz): 7.77-7.74

25

(d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.51-7.48 (d, 2H, $J=8.4\text{Hz}$), 7.04-7.02 (d, 1H), 6.51-6.48 (d, 1H), 6.43-6.42 (s, 1H, $J=2.4\text{Hz}$), 5.45 (s, 1H), 4.67 (t, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 4.22-4.06 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 0.73 (s, 3H). IR (cm^{-1}): 3419, 3311, 2920, 2832, 1739, 1499, 1221, 1152, 1127, 1039, 750. Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = +42^\circ$ ($C=0.5$, MeOH). MP: 201-205°C.

Procedimiento general para la remoción del grupo TBS - el éter de sililo se disolvió en THF (generalmente, la concentración se mantiene alrededor de 0.1 M) y un equivalente de TBAF (1.0 M en THF). Una desililación completa, clara es observada por una hora. La mezcla es tratada con solución de cloruro de amonio y extraída.

15



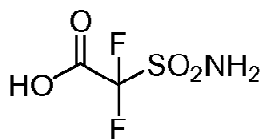
Preparación de (13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)-4-oxo-4-(4-sulfamoilbencilamino)-but-2-enoato 4A: se cargó un matraz de fondo redondo con mono-etil fumarato (2.34 g, 16.3 mmol) que entonces fue disuelto en DMF (10 ml). HOBt (2.75 g, 17.9 mmol) fue agregado y luego después de 5 minutos se agregó DCC (4.02 g, 19.5 mmol). La mezcla se dejó agitar durante veinte minutos antes de la adición de ácido clorhídrico 4-

25

homosulfanilamida (3.95 g, 17.8 mmol) y finalmente base de Hunig. Después de 12 horas la reacción fue juzgada completa por TLC y luego purificada por MPLC utilizando un gradiente de 10 a 30% de acetona en DCM, para dar 1.2 g del intermedio deseado. Esto fue entonces sometido a saponificación utilizando una solución de NaOH 20% durante 1 hora a 80°C, seguido por el tratamiento con 50% HCl para producir el ácido libre como un polvo cristalino blanco. El ácido libre (0.30 g, 1.06 mmol) fue disuelto en piridina (3 ml, 37 mmol), seguido por la adición de 3-TBS-estradiol (0.30 g, 0.78 mmol), 0.4 g de DCC (1.94 mmol) y 25 mg (0.13 mmol) de p-TSA. La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 72 horas, momento en el que se juzgó completa por TLC. La mezcla se diluyó con 2 ml de agua, 3 ml de 10% HCl y 25 ml de acetato de etilo. La mezcla se filtró y se separó la capa orgánica. La solución orgánica se lavó con soluciones saturadas de NaHCO₃ y finalmente NaCl. La solución se secó sobre sulfato de magnesio, filtró y el solvente se evaporó obteniendo un producto crudo 18 que fue purificado en el gel de sílice con un gradiente de acetona en DCM de 5-20% para dar el intermedio deseado en 45% de rendimiento. Este material luego fue sometido a las condiciones de desiliación generales descritas en 26A. ¹H NMR (δ, CDCl₃, 300 MHz): 7.81-7.78 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.37-7.35 (d, 2H, J=8.4Hz), 7.04-7.02 (d, 1H), 6.90-6.83(q, 2H), 6.52-6.49 (d, 1H), 6.48 (s, 1H),

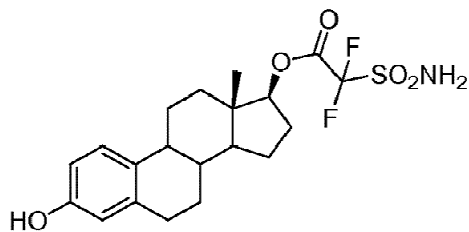
5.92 (s, 1H), 4.81 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 1.98-1.92 (m 4H), 0.73 (s, 3H). IR (cm^{-1}): 3331, 2920, 2839, 1705, 1658, 1221, 1152, 1127, 1039, 750. Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = +66^\circ$ ($C=0.5$, MeOH). pf: 177-180°C.

5



Ácido 2,2-difluoro-2-sulfamoylacético 19 fue sintetizado según lo descrito por Boile, et al., Organic Biomolecular Chemistry, 2005, 3, 222-224.

10



(13S,17S)-3-Hidroxi-13-metil-

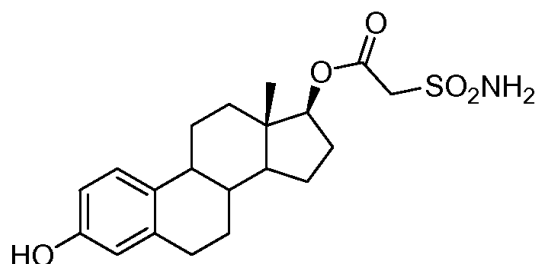
15 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-il 2, 2-difluoro-2-sulfamoylacetoato 9A: el intermedio 19 (0.35 g, 2.0 mmol) se colocó en un matraz de fondo redondo secado al horno y 3.65 ml de POCl_3 (40.0 mmol) fue agregado. Un condensador secado al horno se colocó en el matraz, y se permitió que la mezcla refluyera durante cinco horas, después de lo cual POCl_3 en exceso fue quitado bajo vacío (se requiere rotovap y alto vacío por 24 horas). Un sólido cristalino resultó (0.376 g, 97% de rendimiento). 7 (0.39 g, 1.05 mmol) fue disuelto en 2 ml de DCM y piridina 0.4 ml (5 mmol) y enfrió a -78°C . El cloruro

20

25

de ácido de 19 fue disuelto en 3 ml de DCM y añadió a la solución de esteroides. La mezcla se dejó agitar durante diez minutos antes de sacarla del baño y el gradual calentamiento a la temperatura ambiente. Después de una hora a temperatura ambiente, la reacción fue juzgada completa y todos los volátiles fueron removidos bajo vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía instantánea, utilizando acetato de etilo 15% en hexanos, para dar 353 mg del intermedio deseado (65% de rendimiento). El intermedio es entonces desiliado de la manera habitual, y purificado mediante cromatografía instantánea utilizando acetona al 10% en DCM, produciendo 236 mg de análogo 9A (96% de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.01 (s, 1H), 8.94 (bs, 2H), 7.04 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.87 (t, J = 7.93 Hz, 1H), 0.75 (s, 3H); IR (cm^{-1}) 3378, 3358, 2921, 2854, 1767, 1494, 1355, 1154; Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +38 (MeOH); MP: 209.5-212.0°C.

20

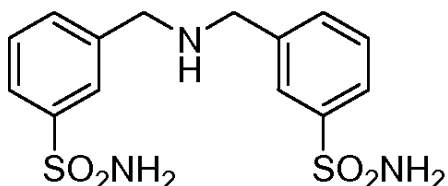


(13S,17S)-3-hidroxo-13-metil-

25 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-

ciclopenta[a]fenantren-17-il 2-sulfamoilacetato 10A: Un matraz de fondo redondo fue cargado de cloruro de clorosulfonilacetilo (0.50 g, 2.8 mmol) y disuelto en 2 ml de DCM. La mezcla fue enfriada a 0°C. Una solución de 7 (546 mg, 1.4 mmol) en 3 ml de DCM entonces fue agregada gota a gota. TLC después de 1 hora a esta temperatura indica conversión incompleta del material de inicio, de modo que la mezcla entonces se deja calentar a temperatura ambiente. 3.5 horas de agitación a temperatura ambiente fue requerido para acilación completa del 17-alcohol del esteroide. Una vez que esto ha ocurrido, 2 ml de 28% de hidróxido de amonio se añadió gota a gota. Después de diez minutos, perfil de TLC fue totalmente diferente del de una alícuota de la mezcla que ha sido eliminada inmediatamente antes de la adición de amoníaco. Entonces fueron eliminados todos los volátiles bajo vacío, que representa 1.12 g de material crudo, que luego fue sometido a cromatografía instantánea utilizando 5% de acetona en DCM. Esto produjo 0.16 g del intermedio deseado (23% de rendimiento). El material fue luego desililatado de la forma habitual para dar el análogo final 10A: ^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 9.01 (s, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.04 (d, J = 8.60Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.94Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.70 (t, J = 8.58 Hz, 1H), 4.10 (s, 2H), 0.801 (s, 3H). IR(cm^{-1}): 3429, 3353, 3303, 2925, 2854, 1725, 1607, 1502, 1448, 1347, 1318. Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20}$ = +47 (MeOH); MP: 218-220°C.

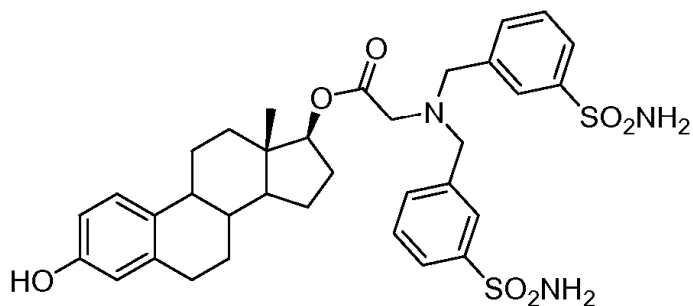
Nota: Si la piridina se utiliza como una esponja de protones en esta conversión (como es generalmente el caso con la acilación de cloruros de ácido) no se observa regioselectividad, dando por resultado el desplazamiento de 17-alcohol tanto el ácido y cloruros de sulfonilo. Esto se observó en las diferentes temperaturas y solventes.



10

Síntesis de 3,3'-azanodiilbis(metileno)dibencenosulfonamida 20: 3-cianobencenosulfonamida (1.0 g, 5.49 mmol) se colocó en un frasco de hidrogenación junto con 0.6 g de paladio al 10% p/p de carbón activado. Se agregó 10 ml de MeOH y la mezcla fue sometida a condiciones de hidrogenación (20 psi) usando un agitador de Parr. La mezcla se agitó durante la noche y al día siguiente, TLC (30% de acetona en DCM) conversión completa indicada del material de inicio. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta se lavó con metanol para producir el material como un sólido blanco (0.78 g, 87%). ^1H NMR (300 MHz, δ , DMSO- d_6) 7.84 (s, 2H), 7.70 (d, J = 7.43 Hz, 2H), 7.59-7.49 (m, 4H), 7.32 (s, 4H), 3.77 (s, 4H), 2.90 (bs, 1H).

25



(13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-

ciclopenta[a]fenantren-17-il 2-(bis(3-sulfamoilbencil)amino)

13A: Un matraz de fondo redondo fue cargado con el intermedio

10 20 (0.26 g, 0.51 mmol) y se disolvió en DMF (5 ml). El

carbonato de potasio fue agregado (0.14 g, 1.01 mmol),

entonces el intermedio 17 (0.18 g, 0.51 mmol) y finalmente

unos cristales de TBAI. La mezcla se dejó agitar durante la

noche. Al día siguiente, la reacción fue juzgada completa por

15 TLC, y la mezcla se agregó directamente a una columna de gel

de sílice y se aislaron mediante un gradiente de 50 a 70% de

acetato de etilo en hexanos. El intermedio purificado fue

sometido entonces al protocolo de desililación para producir

el análogo 13A; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.20 (s, 2H),

20 7.82-7.79 (m, 2H), 7.45-7.43 (m, 4H), 7.14 (d, J= 4.34 Hz,

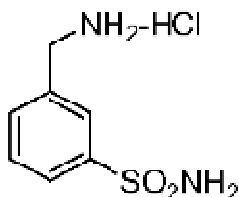
1H), 6.64 (d, J= 7.14 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.49 (s, 4H),

4.78 (t, J= 9.00 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.47

(s, 2H), 0.84 (s, 3H); IR (cm⁻¹) 3357, 3257, 2925, 1712,

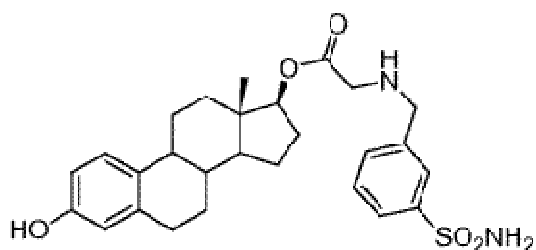
1326, 1150; ESI-MS 668.1 (M+H)⁺; Optical Rotation: [α]_D²⁰=

25 +32 (MeOH).



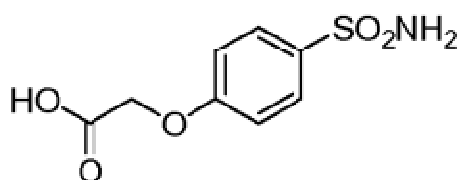
Síntesis de 3-(aminometil)bencenosulfonamida HCl

5 21: Un matraz de fondo redondo de 2 cuellos fue cargado con
 3-cianobencenosulfomamida (1.5 g, 8.23 mmol) y 0.80 g de
 paladio sobre carbón activado (10% p/p). Se añadieron 30 ml
 de MeOH y 5 ml de HCl 2M. Un puerto fue cargado con un septo
 y el otro se equipó con un adaptador de flujo con una válvula
 10 de cierre. Los contenidos del matraz se evacuaron y luego re-
 llenado con nitrógeno. Esto se repitió dos veces y después de
 una evacuación final un globo lleno de hidrógeno se
 introdujo a través del septo, y el matraz fue cargado con
 hidrógeno. El balón fue eliminado y el matraz evacuado. Esto
 15 se repitió dos veces y después de la evacuación final el
 balón se reemplazó. La mezcla se dejó agitar hasta que TLC
 indica la conversión completa del material de inicio (se
 requieren 4 horas). La mezcla entonces se filtró a través de
 Celite, y los volátiles removidos bajo vacío, dejando 3.2 g
 20 de un semi-sólido cristalino. Este se valoró con acetato de
 etilo, dejando 1.5 g de un sólido blanco 21 (83%); ^1H NMR (300
 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7.96 (s, 1H), 7.84 (d, J = 7.07 Hz, 1H),
 7.76 (d, J = 7.06 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.73 Hz, 1H), 7.46 (s,
 2H), 4.09 (s, 2H); LCMS -ESI, 170.0 (base libre, $\text{M}-\text{NH}_2+\text{H}$) $^+$,
 25 187.1 (base libre, $\text{M}+\text{H}$) $^+$.

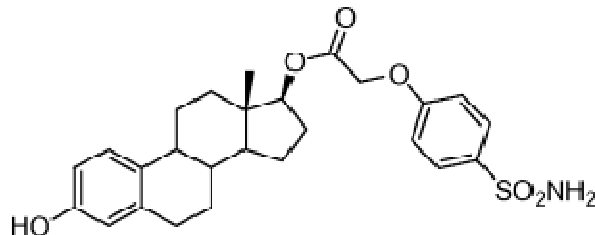


5 Síntesis de (13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-
 ciclopenta[a]fenantren-17-il 2-(3-
 sulfamoylbencillamino)acetato 14A: Un matraz de fondo redondo
 fue cargado con 3-TBS-estradiol (0.60 g, 1.2 mmol),
 10 intermedio 21 (0.40 g, 1.8 mmol), 18-corona-6 éter (16.0 mg,
 0.06 mmol), TBAI (44.0 mg, 0.12 mmol), carbonato de potasio
 (0.83 g, 6.0 mmol) y 5 ml de DMF. La reacción se dejó agitar
 bajo nitrógeno durante 48 horas, momento en el que material
 de inicio esteroidal fue consumido totalmente según lo
 15 observado por el TLC (1:3 EtOAc:hexanos). La mezcla se diluyó
 con agua, formando un precipitado, que luego fue recogido por
 la filtración de vacío. La torta fue lavada con agua (50 ml)
 y luego se secó bajo vacío. Se colectaron 668 mg de material
 crudo, que luego fue sometido a cromatografía instantánea
 20 utilizando acetona al 10% en DCM para producir 217 mg del
 intermedio deseado (30% de rendimiento). El intermedio fue
 sometido luego al protocolo de desililación mencionado
 anteriormente, y después la cromatografía que usa un
 gradiente de 15 a 50% de acetona en DCM, 140 mg de producto
 25 14A se recolectó (96% rendimiento); ^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300

MHz): 9.00 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.04 (d, $J = 9.00$ Hz, 1H), 6.502 (d, $J = 7.80$ Hz, 1H), 6.427 (s, 1H), 4.68 (t, $J = 8.04$ Hz, 1H), 3.803 (s, 2H), 0.772 (s, 3H, -CH₃); IR(cm⁻¹): 3412, 3294, 2917, 1721, 1305, 1234, 1146; Optical Rotation: $[\alpha]_D^{20} = +32$ (MeOH); MP: 193.0-195.2 °C



10 Ácido 2-(4-sulfamoylphenoxy)acético 22 se sintetizó de acuerdo con el procedimiento publicado Biochemistry, 2009, 4488-4496.

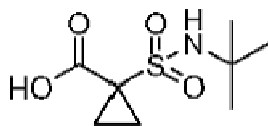


15 (13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-il 2-(4-sulfamoylphenoxy)acetato

20 15A: Un matraz de fondo redondo fue cargado con 22 (0.50 g, 2.16 mmol) y disuelto en 5 ml de DMF. Base de Hunig fue agregada (0.5 ml, 2.9 mmol) y luego DIC (0.7 ml, 4.32 mmol). Esta mezcla se dejó agitar durante treinta minutos antes de la adición de 3-TBS-estradiol 7 (558 mg, 1.44 mmol) y

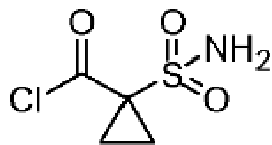
25 entonces DMAP (88 mg, 0.72 mmol). La mezcla se dejó agitar

durante 48 horas, después de cuyo tiempo la mezcla fue diluida con ácido clorhídrico 2M (50 ml), y luego se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se lavaron entonces con agua, salmuera y luego se secaron sobre sulfato de sodio. El intermedio deseado entonces fue aislado por cromatografía instantánea, usando un gradiente de 2 a 10% de acetona en DCM, que obtiene 110 mg (13% de rendimiento). Luego fue sometido a desililación de la manera habitual, para producir 81 mg de análogo 15A (93% de rendimiento): ^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 9.00 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 1H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.04 (d, J = 9.00 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 7.80 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.68 (t, J = 8.04 Hz, 1H), 3.80 (s, 2H), 0.77 (s, 3H,). IR(cm^{-1}): 3362, 3257, 2917, 2862, 1733, 1595, 1498, 1209, 1154, 831, 671. Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30$ (MeOH).



Síntesis de ácido 1-(N-terc-butilsulfamoil)ciclopropanocarboxílico 23: N-t-butyl-1-ciclopropilsulfonamida se hizo como se describe en Synlett, 2006, 725-728. Este material de inicio (0.78 g, 4.4 mmol) se disolvió en 15 ml de THF anhidro, y se enfrió a -78°C bajo nitrógeno. Una solución 2.5 M de n-butil litio en hexanos (3.7 ml, 9.2 mmol) se añadió a la mezcla, y se dejó calentar

a temperatura ambiente con agitación durante 2 horas. Un matraz de filtración fue cargado con hielo seco. El matraz fue sellado con un tapón y a la entrada de una manguera se unió a un tubo de secado con sulfato de calcio, en línea con una trampa de frío inmersa en seco-hielo-acetona y finalmente una aguja de calibre grande. Luego se agregó agua en el matraz de filtración, y tope se reemplaza, y la mezcla fue saturada con dióxido de carbono (una aguja de ventilación fue introducida a la vasija de reacción a través de septos) durante 2 horas. Luego se agregó 10 ml de ácido clorhídrico 2M, y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, y secadas con sulfato de sodio. El solvente fue eliminado en vacío, que produce 0.81 g (83% de rendimiento) del intermedio 23 deseado como un sólido amarillo pálido: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.05 (bs, 1H), 1.92-1.85 (m, 2H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.37 (s, 9H). IR (cm^{-1}): 3320, 2984, 1691, 1322, 1301, 1131, 1003.



20

Síntesis del cloruro de 1-

sulfamoylciclopropanocarbonilo 24: Un matraz de fondo redondo fue cargado de ácido 23 (0.50 g, 2.3 mmol) y suspendido en DCM (2 ml) y TFA (2 ml, 23 mmol). La mezcla se dejó agitar bajo nitrógeno durante la noche. Al día siguiente, han

25

formado precipitados, que se recolectan por la filtración de vacío y se lavaron con DCM frío:hexanos 1:1, que produce 185 mg de la sulfamida deprotegida pura (49% de rendimiento). Los volátiles del licor de madre fueron removidos, haciendo un

5 sólido que se identificó como la sulfamida desprotegida, en aproximadamente 65% de pureza (la otra impureza fue N-t-butil-1-ciclopropilsulfonamida sin reaccionar del paso anterior). El material puro se colocó en un matraz de fondo redondo equipado con una barra de agitación. El cloruro de

10 tionilo fue añadido (2 ml, 27.6 mmol) y un condensador se colocó en la cima, y el matraz se colocó entonces en un baño de aceite pre-calentado. La mezcla se dejó calentar a reflujo y requirió aproximadamente veinte minutos para disolver completamente. Una alícuota se eliminó de la mezcla y todos

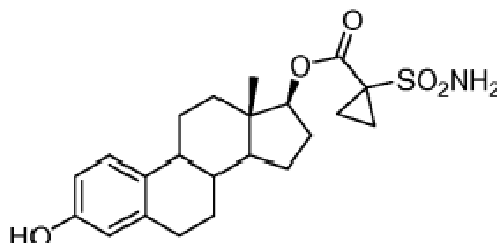
15 los volátiles se eliminaron bajo vacío. Se observó mediante el análisis de IR el cambio de carbonilo en relación con el ácido había desaparecido totalmente, y un nuevo cambio de carbonilo está presente. En posteriores intentos, se determinó que cuando todo el material ha disuelto en cloruro

20 de tionilo de reflujo, la reacción es completa. Sin embargo, con algunos lotes de material de inicio, si la solución completa no se ha alcanzado por treinta minutos, aproximadamente 5-10 μ l de DMF fue suficiente para completar la conversión dentro de minutos. En este intento descrito,

25 201 mg de sólido cristalino amarillo 24 fue resultante de la

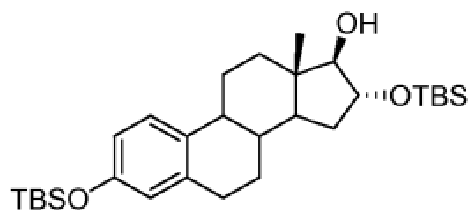
eliminación de cloruro de tionilo en vacío: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 5.05 (bs, 2H), 2.06 (bs, 4H). IR (cm^{-1}) 3387, 3265, 1771, 1532, 1330.

5



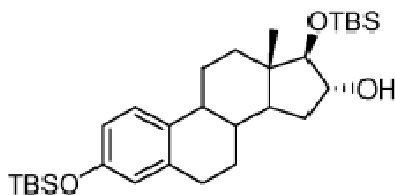
(13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-
7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-
10 ciclopenta[a]fenantren-17-il 1-
sulfamoilciclopropanocarboxilato 16A: Un vial de tapón de
septo fue cargado de 3-TBS-estradiol 7 (222 mg, 0.57 mmol) y
DMAP (7.0 mg, 0.057 mmol) y disuelto en 2 ml de DCM y 0.23 ml
de piridina (2.85 mmol). El intermedio 24 (315 mg, 1.72 mmol)
15 fue suspendido en 3 ml de DCM y se añadió a la solución de
esteroides como una suspensión. La tapa fue reemplazada, se
introdujo una línea de nitrógeno, y la mezcla se dejó agitar
durante la noche. Al día siguiente, el análisis de HPLC
indicó aproximadamente el 70% de conversión de material de
20 inicio. La mezcla se metió en rotovapor en gel de sílice y se
sometió a cromatografía instantánea, usando 20 a 50% de
acetato de etilo en gradiente de hexanos, que produce 136 mg
del intermedio deseado (45% de rendimiento). El material fue
desiliado de la manera usual para producir 16A: ^1H NMR (δ ,
25 DMSO-d_6 , 300 MHz): 9.00 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.44 Hz, 1H),

6.96 (s, 2H), 6.50 (dd, $J = 8.24$ Hz, 2.12 Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 2.42$ Hz, 1H) 4.67 (t, $J = 8.73$ Hz, 1H), 0.789 (s, 3H). IR (cm^{-1}): 3408, 3353, 3273, 2934, 1715, 1611, 1498, 1326, 1138. ESI-MS - 437.1 ($M + \text{H}_2\text{O}$)⁺, 861.3 ($2M + \text{Na}$)⁺; 418.1 ($M - 1$)⁻. Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = +42$ (MeOH); MP: 225-227°C.



Síntesis de (13S, 16R, 17R)-13,16-bis(terc-butildimetilsililoxy)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-ol 25: Un matraz de fondo redondo de 2 litros de 3 cuellos fue cargado de estriol (20 g, 70 mmol) e imidazol (20 g, 0.29 mol). Se añadió 0.5 l de DMF anhidra, y el matraz fue equipado con un agitador superior. Luego se agitó la mezcla, y TBSCl (40 g, 0.265 mol) se añadió a manera de porción más de diez minutos. El matraz fue sellado con una línea de nitrógeno. La mezcla es homogénea hasta en 0.5 horas después de la adición de cloruro de sililo, después cuyo punto una mezcla blanca espesa se observó. TLC de la mezcla en 1:3 acetato de etilo:hexanos indica conversión completa, limpia de material de inicio. La mezcla se diluyó con 0.8 l de agua, y el precipitado resultante se recolectó por filtración de vacío y se lavó con 2 L de agua. El crudo se sometió a cromatografía instantánea

usando un kg de gel de silicona, y un gradiente de 2 a 20% de acetato de etilo en hexanos. 17.1 g (49% de rendimiento) del intermedio deseado se obtuvo y 22.5 g de tris-sililo-estriol-éter (49% de rendimiento) se obtuvo. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.12 (d, $J= 8.4$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J= 8.25, 2.70$ Hz), 6.55 (d, $J= 2.40$ Hz), 4.13-4.07 (m, 1H), 3.57 (d, $J= 5.7$ Hz), 0.98 (s, 9H), 0.92 (s, 9H), 0.79 (s, 3H), 0.19 (s, 6H), 0.107-0.094 (m, 6H).



10

Síntesis de (13S, 16R, 17R)-13,17-bis(terc-butildimetilsililoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-16-ol 26: Un matraz de fondo redondo se cargó con el tris-sililo-estriol éter (31.5 g, 50 mmol) obtenido en el paso anterior y disuelto en 250 ml de DCM y 250 ml de acetona. p-TSA (9.5 g, 50 mmol) fue agregado, y la mezcla se dejó agitar. Después de dos horas, fue templada la reacción con bicarbonato de sodio (se determinó previamente en escala menor que los tiempos de reacción más largos conduce a mezclas más complejas de producto), y los volátiles se eliminaron bajo vacío. La capa acuosa concentrada se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y secaron sobre sulfato de sodio. El material crudo se sometió a

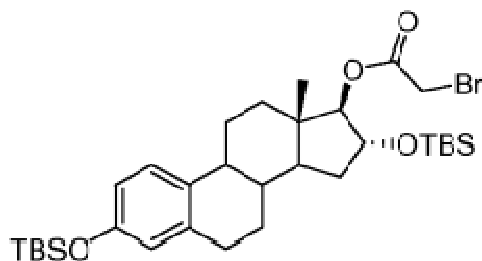
15

20

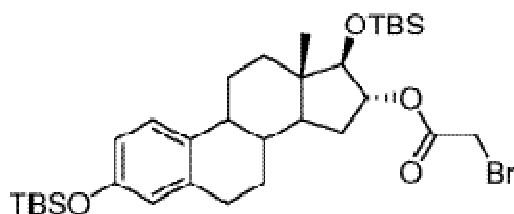
25

cromatografía instantánea utilizando un gradiente de 5-10% de acetato de etilo en hexanos, que produce 16.6 g del intermedio 26 deseado (64% de rendimiento). Material de inicio se recuperó fácilmente para su uso posterior. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ 7.11 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.40 Hz, 1H), 6.56 (d, $J=2.40$ Hz, 1H), 4.18-4.06 (m, 1H), 3.52 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 0.98 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.77 (s, 3H), 0.19 (s, 6H), 0.12-0.098 (m, 6H).

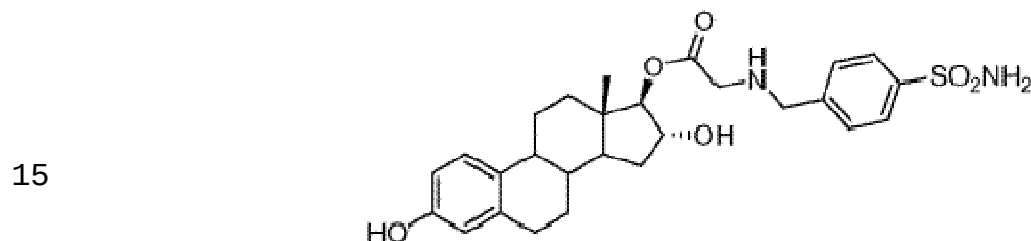
10



Síntesis de (13S,16R,17R)-3,16-bis(tert-butildimetilsililoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-il 2-bromoacetato 27: El procedimiento seguido fue como el descrito por el intermedio 17, con las excepciones siguientes el cloruro de ácido fue destilado antes del uso y dos equivalentes de este material fueron utilizados en el intento. El material fue aislado usando cromatografía instantánea usando 2% de acetato de etilo en hexanos. El rendimiento fue de 88%: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\square$ ppm 7.10 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 4.91 (d, 1H), 4.36 (t, 1H), 3.87 (d, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.83 (s, 3H), 0.18 (s, 6H), 0.036 (d, 6H).



5 Síntesis de (13S,16R,17R)-3,17-bis(terc-
butildimetilsililoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-
decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-16-ilo 2-bromoacetato 28:
El procedimiento seguido fue como el descrito para el
intermedio 27: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.10 (d, 1H),
10 6.60 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 5.04-4.92 (m, 1H), 3.83 (s, 2H),
3.79 (d, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.81 (s, 3H), 0.18
(s, 6H), 0.045 (d, $J = 7.18$ Hz, 6H).

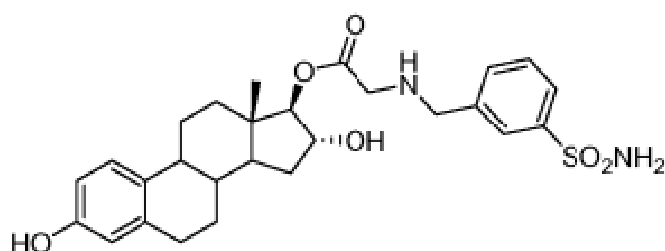


15 Síntesis de (13S,16R,17R)-3,16-dihidroxi-13-metil-
7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-
ciclopenta[a]fenantren-17-il 2-(4-sulfamoylbencilamino)
20 acetato 27A: Un matraz de fondo redondo fue cargado de
intermedio de esteroide 27 (0.96 g, 1.5 mmol), 4-
homosulfanilamida HCl (0.67 g, 3.0 mmol), 18-corona-6 éter
(20 mg, 0.075 mmol), TBAI (55 mg, 0.15 mmol), carbonato de
potasio (1.03 g, 7.5 mmol), tamiz molecular 4°A (128 mg) y
25 finalmente 7 ml de DMF anhidra. La mezcla se dejó agitar bajo

nitrógeno y se verificó periódicamente para el progreso de la reacción usando TLC (5% de EtOAc en hexanos). 48 horas fueron requeridas para la conversión completa de intermedio de esteroide. La mezcla se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con éter dietílico (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó bajo vacío, dejando 0.98 g de material crudo. El intermedio deseado fue aislado usando cromatografía instantánea que utiliza acetona al 10% en DCM con 0.48 g (43% de rendimiento). El material entonces fue sometido a tratamiento con TBAF como se describe, esto dio lugar a la remoción del grupo 3-TBS en 50% de rendimiento, se obtuvieron otros 133 mg de un producto más polar que fue revelado que el análogo deseado con grupos hidroxilos desbloqueados 3 y 16 (40% de rendimiento). El intermedio con el 16-TBS restante fue tratado con 2 ml de ácido clorhídrico 2M en 10 ml de dioxanos; una hora fue requerida para la eliminación completa, limpia de este grupo de protección como es evidente por TLC. La mezcla se diluyó con solución de bicarbonato de sodio (25 ml) y extrajo la fase acuosa con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua (3 x 50 ml), salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El producto fue aislado por cromatografía instantánea utilizando acetona 1:1 en DCM, que produce 108 mg del análogo deseado 27A (72%): ^1H NMR ($\square$, DMSO- d_6 , 300 MHz): 8.99 (s, 1H), 7.77 (d, ArH J = 8.34

Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.32$ Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.02 (d, $J = 11.22$ Hz, 1H) 6.50 (dd, $J = 8.24$ Hz, 2.12 Hz, 1H), 6.43 (d, $J = 2.46$ Hz, 1H) 4.92 (d, $J = 5.38$ Hz, 1H), 4.69 (d, $J = 5.58$ Hz, 1H), 4.112- 4.089 (m, 1H), 3.809 (s, 2H), 3.413 (s, 2H) 0.714 (s, 3H). IR (cm^{-1}): 3299, 2921, 2858, 1725, 1498, 1448, 1320, 1221, 1158, 818, 676, 587. Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = +10$ (MeOH).

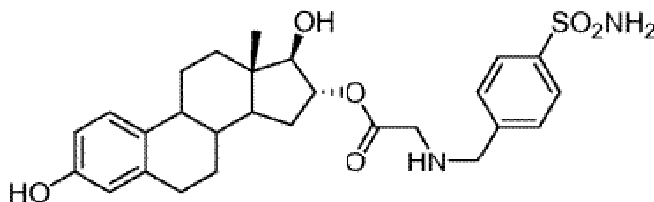
10



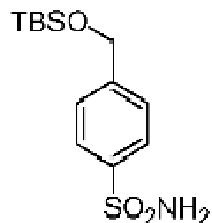
Síntesis de (13S,16R,17R)-3,16-dihidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-il 2-(3-sulfamoylbencilamino)acetato 28A: El procedimiento descrito para el análogo 14A se siguió aquí (usando HCl 3-sulfamoylbencilamina en este caso). La eliminación de los grupos TBS se llevó a cabo como tal: 386 mg (0.5 mmol) del 3,16-bis-silil éter fue disuelto en 10 ml de 1,4-dioxanos y 5 ml de HCl 2M. La eliminación de limpieza de los grupos de protección fue observada por el TLC dentro de una hora. La reacción fue diluida con solución de bicarbonato de sodio, y extraída con acetato de etilo, que se lavó tres veces con agua antes de deshacerse del solvente bajo vacío. El análogo 28A deseado se purificó mediante cromatografía instantánea

utilizando 1:1 acetato:DCM para producir 150 mg (58% de
rendimiento): ^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 8.99 (s, 1H), 7.82
(s, 1H), 7.71-7.69 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.32 (s, 2H),
7.04 (d, J = 11.22 Hz, 1H) 6.50 (dd, J = 8.24 Hz, 2.12 Hz, 1H
5), 6.43 (d, J = 2.46 Hz, 1H) 4.92 (d, J = 5.78 Hz, 1H), 4.70
(d, J = 4.80 Hz, 1H), 4.117- 4.074 (m, 2H), 3.81 (bs, 2H),
3.41 (s, 2H) 0.72 (s, 3H). IR (cm^{-1}): 3311, 2917, 2854, 1729,
1498, 1330, 1196, 1146. ESI-MS- 513.2 ($M - 1$) $^-$, 515.2 ($M +$
1) $^+$. Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20}$ = +3 (MeOH); MP: 90-92.5 $^\circ\text{C}$.

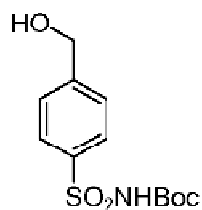
10



Síntesis de (13S,16R,17R)-3,17-dihidroxi-13-metil-
15 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-
ciclopenta[a]fenantren-16-il 2-(4-sulfamoilbencilamino)
acetato 29A: El procedimiento para el análogo 14A se siguió
aquí: ^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 9.00 (s, 1H), 7.77 (d, J =
8.40 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.40 Hz, 2H), 7.30 (s, 2H), 7.02
20 (d, J = 11.22 Hz, 1H,) 6.50 (dd, J = 8.24 Hz, 2.12 Hz, 1H),
6.43 (d, J = 4.92 Hz, 1H) 5.04 (d, J = 4.98 Hz, 1H), 4.879-
4.741 (m, 1H), 3.79 (bs, 2H), 3.580 (t, J = 5.44 Hz, 1H),
0.719 (s, 3H). IR(cm^{-1}): 3282, 2921, 2858, 1721, 1330, 1217,
1154. ESI-MS-514.2 ($M-1$) $^-$. Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20}$ = +17
25 (MeOH).

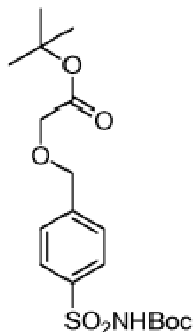


5 Síntesis de 4-((terc-
butildimetilsililoxi)metilo)bencenosulfonamida 29: 4-
(Hidroximetil)benceno-sulfonamida (5.5 g, 30 mmol- de
reducción de borano de ácido 4-sulfamoilbenzoico, como se
describe en *JMC*, 4522, 2010) se colocó en un matraz de fondo
10 redondo junto con TBSCl (4.9 g, 9.3 mmol) e imidazol (4.1 g,
16.8 mmol) y los reactivos disueltos en 25 ml de DMF anhidra.
La mezcla se dejó agitar bajo nitrógeno y TLC indica
conversión completa de material de inicio dentro de 2 horas.
La mezcla fue diluida con 300 ml de acetato de etilo y lavada
15 con agua (5 x 100 ml), salmuera, y secada sobre sulfato de
sodio, resultando en 10 g de crudo como un sólido semi-
blanco. Esto fue sometido a cromatografía instantánea con una
elución de 20 a 30% gradiente de acetato de etilo en hexanos
para producir el producto 29 como un sólido cristalino blanco
20 (7.56 g, 84%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.90 (d, J = 8.44
Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.65 Hz, 2H), 4.89-4.73 (m, 4H), 0.95
(s, 9H), 0.12 (s, 6H).



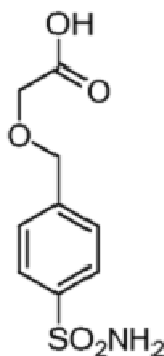
Síntesis de terc-butil 4-

(hidroximetil)fenilsulfonilcarbamato 30: Un matraz de fondo redondo fue cargado con intermedio 29 (7.55 g, 25 mmol) y DMAP (0.31 g, 2.5 mmol) y se disolvió en 75 ml de DCM y 4.2 ml de TEA (30 mmol) y se enfrió a 0°C. Una solución separada de Boc-anhídrido (6.56 g, 30 mmol) en 75 ml de DCM fue agregada mediante el embudo de adición bajo nitrógeno y la mezcla se dejó agitar y calentar gradualmente a temperatura ambiente durante la noche. TLC indica la conversión completa indicada del material de inicio, y la mezcla se diluyó con 100 ml de cloruro de amonio saturado. La capa acuosa se extrajo entonces con DCM, y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio. El crudo entonces fue sometido a cromatografía instantánea usando 15% de acetato de etilo en hexanos para producir el material deseado (8.1 g, 80% de rendimiento). El grupo TBS entonces fue eliminado como se describe en el procedimiento general para producir el alcohol 30: ^1H NMR: (DMSO- d_6) δ ppm 7.82 (d, J = 8.35 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.31 Hz, 2H), 5.42 (bs, 1H), 4.59 (s, 1H), 1.29 (s, 9H).



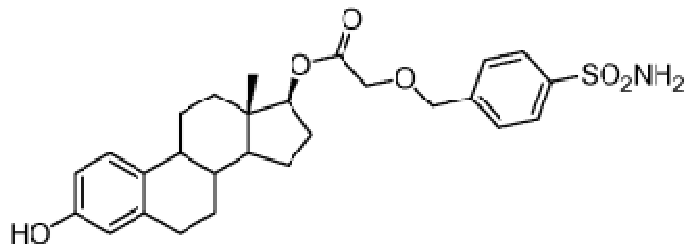
Síntesis de terc-butil 2-(4-(N-(terc-butoxicarbonil)dibenciloxi)acetato 31: Un vial de centelleo equipado con una tapa de tornillo de septo de caucho fue cargado de hidruro de sodio (50 mg, aceite de mineral al 60% p/p, 1.24 mmol) y suspendido en 1 ml de DMF anhidra bajo nitrógeno. El vial fue enfriado a 0°C e intermedio 30 (170 mg, 0.59 mmol) en 1 ml de DMF se añadió gota a gota al vial. La mezcla se dejó agitar durante treinta minutos a una temperatura fría antes de la adición neta de t-butil-bromoacetato (0.1 ml, 0.71 mmol). Por tiempo de dos horas, análisis de HPLC indicó consumo completo del intermedio 30. La mezcla fue tratada con 1 ml de HCl 0.2M y se extrajo con acetato de etilo. El crudo fue sometido a cromatografía instantánea utilizando acetona al 5% en DCM, para producir 110 mg del intermedio 31 deseado (46%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.3 Hz), 4.71 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.39 (s, 9H).

20



Síntesis de ácido 2-(4-sulfamoylbenciloxi)acético 32: Un vial de centelleo fue cargado con intermedio 31 (0.15

g, 0.37 mmol) y disuelto en 2 ml de DCM. TFA (1 ml, 13 mmol) entonces fue agregado. La mezcla se dejó agitar durante 5 horas antes de que todos los volátiles fueran removidos bajo vacío. El crudo (como un aceite color marrón ligero) se
 5 cristalizó de DCM:MeOH:dietil éter: hexanos (1:0.2:5:10) para producir el producto como un sólido blanco cristalino 32 (65 mg, 71% de rendimiento), 25 mg del producto deseado con grupo Boc intacto obtenido del licor de madre es la única impureza: Producto ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm, 7.80 (d, 8.35 Hz,
 10 2H), 7.52 (d, 8.41 Hz, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.11 (s, 2H). IR (cm^{-1}) 3395, 3265, 1750, 1318, 1146, 1091, 819, 697, 596.



15

(13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-

ciclopenta[a]fenantren-17-il 2-(4-sulfamoilbenciloxi)acetato

17A: Intermedio 32 (240 mg, 1.02 mmol) fue suspendido en 1.56

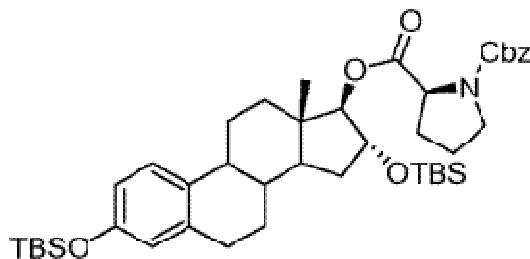
20 ml de una solución 1M de DCC en DCM y 10 ml de DCM y se deja agitar durante 30 minutos antes de la adición de esteroide 7 (0.24 g, 0.63 mmol) y DMAP (8 mg, 0.0625 mmol). La mezcla se dejó agitar toda la noche y luego se diluyó con DCM y se filtró. Los volátiles se eliminaron en vacío y el intermedio
 25 deseado se obtuvo por MPLC utilizando un gradiente de 0 a 10%

de acetona en DCM para producir 65 mg del intermedio deseado. El grupo 3-TBS fue eliminado por el tratamiento con HCl 2M (2 ml) en 4 ml de 1, 4-dioxanos, que monitorean de la reacción por TLC indica una agitación de 6 horas para el grupo TBS. El

5 análogo final 17A fue purificado utilizando MPLC con un gradiente de 0 a 20% de acetona en DCM: ^1H NMR (δ , DMSO- d_6 , 300 MHz): 9.002 (s, 1H, ArOH), 7.809 (d, 2H, ArH, J = 4.20 Hz), 7.532 (d, 2H, ArH, J = 4.35 Hz), 7.352 (s, 2H, -SO₂NH₂), 7.028 (d, 1H, ArH, J = 4.16 Hz), 6.497 (dd, 1H, ArH, J = 4.12 Hz,

10 1.06 Hz), 6.454 (d, 1H, ArH, J = 0.05 Hz), , 4.712 (t, J = 5.10 Hz, 1H, -CH), 4.640 (s, 2H, -CH₂), 4.233 (s, 2H, -CH₂), 0.773 (s, 3H, -CH₃). IR (cm⁻¹): 3362, 3257, 2917, 2862, 1733, 1595, 1498, 1209, 1154, 831, 671. ESI-MS- 498.1 ($M - 1$)⁻, 517.2 ($M + \text{H}_2\text{O}$)⁺. Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20}$ = +36 (MeOH); MP:

15 167.5-170.3°C.



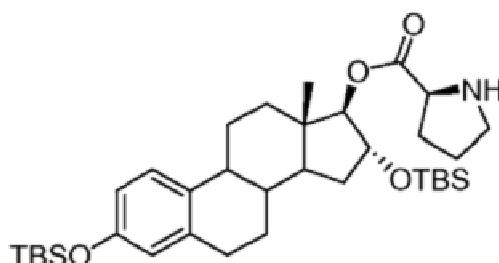
20 Síntesis de (2S)-1-bencil 2-((13S,16R,17R)-3,16-bis(terc-butildimetilsililoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pirrolidina-1,2-dicarboxilato

33: El procedimiento descrito en el esquema 7 se siguió aquí

25 (76% de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.40-

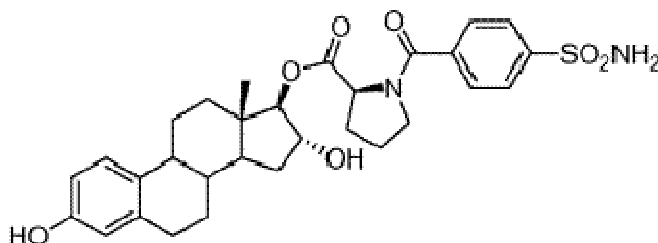
7.28 (m, 5H), 7.08 (t, $J = 6.90$ Hz, 1H), 6.61 (dd, $J = 8.10$ Hz, 1.80 Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 1.80$ Hz, 1H), 5.09 (dd, $J = 65.25$ Hz, 10.5 Hz, 1H), 5.00 (bs, 1H), 4.85 (dd, $J = 8.7$ Hz, 5.4 Hz, 1H), 4.52-4.44 (m, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 3.65-3.56
 5 (m, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.92-0.85 (m, 10H), 0.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H), 0.18 (s, 6H), 0.10-0.01 (m, 6H).

10

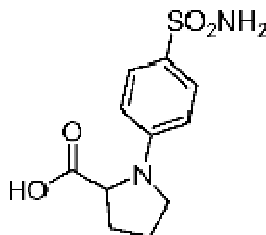


Síntesis de (2S)-((13S,16R,17R)-3,16-bis(terc-butildimetilsililoxi)-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantren-17-il) pirrolidina-2-carboxilato 34: El procedimiento descrito en el esquema 7 se siguió aquí (96% de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.09 (d, $J = 8.40$ Hz, 1H), 6.60 (dd, 7.65 Hz, 2.4 Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 1.80$ Hz), 4.88 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.35- 4.28 (m, 1H), 3.84-3.77 (m, 1H), 3.16-3.08 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 1H),
 15 0.97 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.79 (s, 3H), 0.18 (s, 6H), 0.033-0.016 (m, 6H).

25



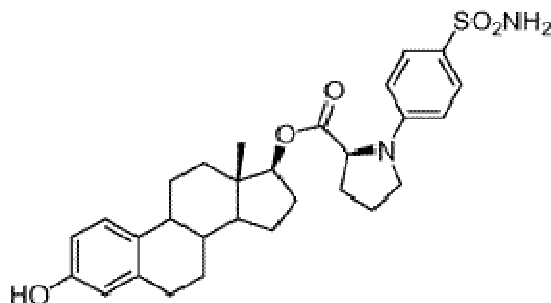
[(13S,16R,17R)-3,16-dihidroxi-13-metil-
 6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-decahidrociclopenta[a]fenantren-17-
 il](2S)-1-(4-sulfamoilbenzoil) pirrolidina-2-carboxilato 30A:
 El procedimiento de acoplamiento del ácido 4-
 5 sulfamoilbenzoico para intermedio 34 fue el mismo que se
 describió en el esquema 7 (57% de rendimiento). El análogo
 bis TBS de 30A (1.8 g, 2.26 mmol) se disolvió en 45 ml de
 1,4-dioxanos y 22 ml de HCl 2M fue agregado. TLC (1:4
 acetona: DCM) indica desprotección completa dentro de 2
 10 horas. La mezcla se transfiere a un matraz Erlenmeyer, y se
 trató con solución de bicarbonato de sodio saturada a manera
 de porción hasta que el pH sea neutro. La acuosa se extrajo
 con acetato de etilo, y el análogo final 30A fue aislado
 usando MPLC (0 a 50%) acetona en DCM, 652 mg se obtuvo (51%
 15 de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H),
 8.02 – 7.88 (m, 2H), 7.79 – 7.66 (m, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.02
 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H),
 4.64 – 4.52 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 0.71 (s,
 3H). IR(cm^{-1}): 1737, 1611, 1444, 1339, 1158, 710, 613. ESI-
 20 MS: 567.2 ($\text{M}-1$) $^-$; 569.2 ($\text{M}+1$) $^+$. Optical Rotation: $[\alpha]_D^{20}$ = -30
 (MeOH); MP: 243.0-245.5 $^\circ\text{C}$.



Síntesis de ácido (S)-1-(4-sulfamoylphenyl)pirrolidina-2-carboxílico 35: Un matraz de fondo redondo fue cargado con 4-fluorobencenosulfonamida (945 mg, 5.4 mmol), L-Prolina-t-butil éster HCl (1.24 g, 6 mmol) y
5 carbonato de cesio (4.2 g, 12 mmol) y se suspendió en 10 ml DMSO anhidro. La mezcla se colocó en un baño de aceite precalentado y se equipó con un condensador, y se calentó bajo nitrógeno a 168°C durante la noche. Análisis de HPLC de la mezcla indican la conversión completa del material de
10 inicio de bencenosulfonamida. La mezcla fue transferida a un matraz de Erlenmeyer, el recipiente de reacción se diluyó con 2 ml de HCl concentrado, y se añadió a la mezcla en el matraz Erlenmeyer y se dejó agitar. La fase acuosa luego se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml), y los extractos combinados
15 se lavaron con agua (3 x 15 ml). Los volátiles entonces se removieron bajo vacío, y 1.24 g de material crudo se obtuvo. El intermedio deseado fue aislado usando MPLC, utilizando un gradiente de 0 a 60% de acetona en DCM, que produce 35 (0.56 g, 41%): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.58 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 6.98 (s, 2H), 6.54 (d, J= 9.0 Hz, 2H), 4.28 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.04-1.96 (m, 2H).

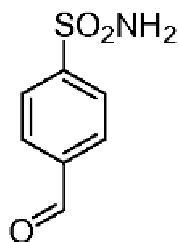
20

5



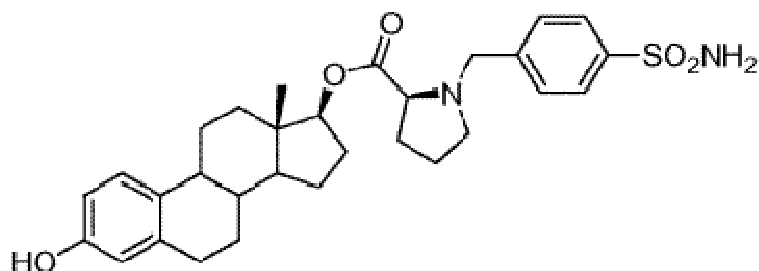
[(13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-
 6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-decahidrociclopenta[a]fenantren-17-
 il] 1-(4-sulfamoilfenil)pirrolidina-2-carboxilato 22A: El
 10 esteroide 7 fue acoplado con el intermedio 35 como se
 describe en el esquema 7 (69% de rendimiento). El grupo 3-TBS
 fue eliminado como se describió anteriormente (62%): ^1H NMR
 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 7.67-7.56 (m, 2H), 7.14 -
 6.93 (m, 3H), 6.61-6.39 (bs, 4H), 4.60 (t, J = 9.7 Hz, 1H),
 15 4.47-4.38 (m, 1H), 0.73 (s, 2H), 0.65 (s, 1H)- los últimos 2
 desplazamientos representan el 19-metilo como rotámeros. IR
 (cm^{-1}): 3374, 3252, 1725, 1704, 1591, 1146, 1095, 814, 605.
 ESI-MS 523.2 ($\text{M}-1$) $^-$. Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ = +50 (MeOH).

20



Síntesis de 4-formilbencenosulfonamida 36: Un
 matraz de fondo redondo se cargó con 4-
 25 hidroximetilbencenosulfonamida (3.75 g, 20 mmol). 40 g de

tamices moleculares activados fueron agregados y luego 150 ml de THF. 37.6 g (0.1 mol) de PDC entonces fue agregado, y la mezcla se dejó agitar durante 2 horas, después de cuyo tiempo la TLC en acetona:DCM 1:1 indica conversión completa del material de inicio. La mezcla se filtró a través de un tapón de sílice, y se eluyó con acetona. Los solventes se retiraron bajo vacío, y el material obtenido por MPLC utilizando un gradiente de 0 a 60% de acetato de etilo en hexanos, que produce 36 (2.05 g, 55%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.09 (s, 1H), 8.20-7.93 (m, 4H), 7.61 (s, 2H).



15

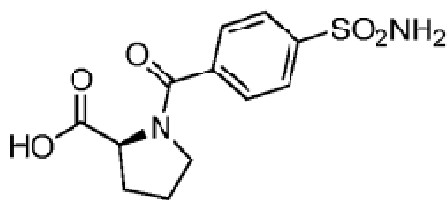
[(13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-

6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-decahidrociclopenta[a]fenantren-17-il] 1-[(4-sulfamoylphenil)metil]pirrolidina-2-carboxilato 23A: Un matraz de fondo redondo fue cargado con aldehído 36 (2.0 g, 10.8 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.45 g, 7.2 mmol). 100 ml de THF fue agregado, entonces 0.41 ml de AcOH (7.2 mmol). Un intermedio de prolina-E2-3-TBS como se describe en el esquema 7 fue agregado (3.49 g, 7.2 mmol) y 300 mg de tamices moleculares activados. La mezcla se dejó agitar bajo nitrógeno durante la noche. Después de templar con solución

25

de cloruro de amonio y neutralización con solución de bicarbonato de sodio y extracción con acetato de etilo, un inicial intento de aislar el intermedio deseado por cromatografía tuvo éxito en eliminar el exceso aldehído
 5 utilizado en la reacción. El material fue tratado entonces suspendido en 10 ml de THF y 1 ml de MeOH y enfriado a 0°C y tratado con 50 mg de borohidruro de sodio. Después de este tratamiento, el intermedio es fácil de aislar por MPLC (gradiente de 0 a 16% de acetona en DCM). El grupo TBS fue
 10 eliminado de la manera usual: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.02 (s, 1H), 7.76 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.03 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.73 – 4.58 (m, 1H), 3.98 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 0.77
 15 (s, 3H). IR (cm^{-1}): 3257, 2921, 2850, 1721, 1326, 1158, 684, 575. ESI-MS 537.3 ($M-1$) $^-$; 539.2 ($M+1$) $^+$. Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20}$ = -2 (MeOH).

20



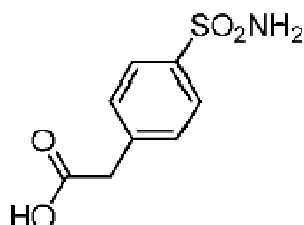
Síntesis de ácido (S)-1-(4-sulfamoylbenzoil)pirrolidina-2-carboxílico 37: L-Prolina (12.4 g, 0.108 mol) fue suspendida en 50 ml de metanol, y la
 25 mezcla se enfrió en un baño de hielo. Cloruro de tionilo (8.1

ml, 0.11 mol) se añadió gota a gota alrededor de veinte minutos. Al final de la adición, la mezcla homogénea ya fue eliminada del baño de hielo, y se dejó agitar durante dos horas antes de la eliminación de todos los volátiles bajo vacío, que produce 19.43 gramos de L-Prolina metil éster que
5 fue utilizado sin purificación adicional.

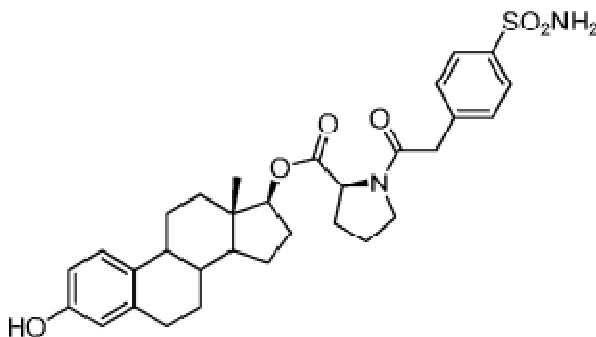
L-Prolina metil éster (14.8 g, 86.3 mmol) se colocó en un matraz de fondo redondo junto con ácido 4-sulfamoilbenzoico (15.6 g, 77.7 mmol). DMF fue agregado (75
10 ml), a continuación, TOHB (14.3 g, 93 mmol) y EDCI (20.7 g, 108 mmol). La mezcla se dejó agitar bajo nitrógeno durante la noche, en cuyo punto TLC indica casi conversión completa del material de inicio. La mezcla entonces se colocó en 2.5 l de agua, y se enfrió a 4°C durante la noche. Los cristales del
15 día siguiente fueron recogidos y lavados con agua (2 x 100 ml). Los cristales de metil éster (23 g) se recolectaron, y estos fueron sometidos a una segunda cristalización de bicarbonato de sodio. Los cristales del producto fueron recogidos (11.4 g, 47% de rendimiento).

20 El metil éster (10.3 g, 33 mmol) fue saponificado con hidróxido de sodio (13.2 g, 0.33 mol) en agua (200 ml) y THF (100 ml). TLC en acetona:DCM 1:4 indica conversión completa del material de inicio (después de la acidificación y extracción de una alícuota de la mezcla de reacción). El pH
25 de la mezcla fue traído a 7 usando HCl 2M, luego el THF fue

eliminado bajo vacío. El pH fue traído a 0 utilizando HCl concentrado y extraído con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, y los volátiles se eliminaron lo que produce el ácido 37 como un sólido blanco (7.82 g, 80% de rendimiento): ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ (región aromática compleja, debido a rotámeros) 7.94-7.81 (m, 2H), 7.70- 7.54 (m, 2H), 7.49 (bs, 2H), 4.47- 4.34 (m, 1H), 3.08- 2.93 (m, 1H), 2.37 (m, 1H), 1.93- 1.86 (m, 2H). IR (cm^{-1}): 3395, 3290, 1725, 1586, 1560, 1441, 1343, 1167, 835, 705. Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = -80$ (MeOH).

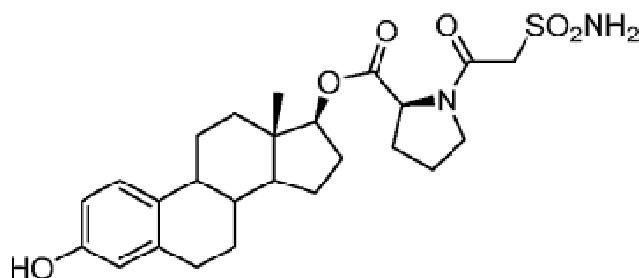


Síntesis de ácido 2-(4-sulfamoylphenyl)acético 38: El procedimiento como se describe en PCT int. app., 2013029338, 07 de marzo de 2013 se siguió: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.34 (bs, 2H), 3.70 (bs, 2H).



(2S)-((13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-
 7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenan-
 tren-17-il) 1-(2-(4-sulfamoilfenil)acetil)pirrolidina-2-
 carboxilato 31A: Un matraz de fondo redondo se cargó con
 5 prolina-E2-3-TBS (hecha como se describe en el esquema 7,
 1.15 g, 2.38 mmol), 38 (1.03 g, 4.77 mmol) y TOHB (730 mg,
 4.77 mmol). Los sólidos se disuelven en DMF antes de la
 adición de EDCI (1.14 g, 5.95 mmol) y se dejó agitar bajo
 nitrógeno durante 18 horas, momento en el cual, TLC indica
 10 conversión completa de material de inicio. La mezcla luego se
 diluyó con agua, lo que causó que el producto deseado
 precipite. 1.51 gramos (93% de rendimiento) del intermedio
 deseado fue recuperado, y el grupo 3-TBS fue eliminado de la
 manera descrita: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 9.01 (bs, 1H),
 15 7.76-7.68 (m, 2H), 7.50-7.30 (m, 4H), 7.04 (d, J = 8.1 Hz,
 1H), 6.50 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.43 (bs, 1H), 4.73 -
 4.58 (m, 1H), 4.35-4.28 (m, 1H) 3.78 (bs, 2H), 0.78-0.71 (m,
 3H). IR (cm $^{-1}$): 3244, 1725, 1624, 1439, 1339, 1188, 1154,
 663, Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20}$ = -36 (MeOH).

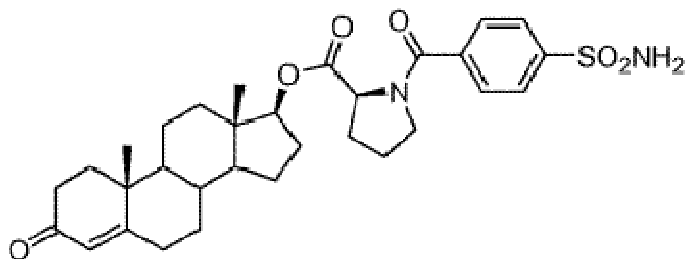
20



25

(2S)-((13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-

7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenan-
 tren-17-il) 1-(2-(4-sulfamoylphenyl)acetyl)pyrrolidina-2-
 carboxilato 32A: Un matraz de fondo redondo fue cargado con
 cloruro de clorosulfonilacetilo (0.3 ml, 2.8 mmol) y disuelto
 5 en DCM (2 ml). La solución fue enfriada a -78°C, y luego una
 solución de E2-prolina 1 (1.14 g, 2.36 mmol) en DCM (8 ml) se
 añadió gota a gota alrededor de 15 minutos. La mezcla se dejó
 agitar durante 1.5 horas antes de la adición de solución de
 hidróxido de amonio (28-30%, 1 ml, 14 mmol). La mezcla se
 10 dejó agitar durante la noche, asumiendo gradualmente la
 temperatura ambiente. Al día siguiente, TLC ha confirmado la
 conversión completa del material de inicio, y la mezcla se
 diluyó con 25 ml de ácido clorhídrico 2M. La fase acuosa
 luego se extrajo con acetato de etilo, y las capas orgánicas
 15 combinadas se secaban con sulfato de sodio. El crudo fue
 sometido entonces a MPLC, usando 0 a 36% gradiente de acetona
 en DCM, produciendo 318 mg del intermedio deseado, que es
 entonces desprotegido de la manera usual para producir el
 producto deseado 32A: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (bs,
 20 1H), 7.68 (bs, 1H), 7.40 (bs, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H),
 6.50 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 6.43 (bs, 1H), 4.67 (t, J =
 7.5 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H), 4.10 (d, J =
 13.8 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 0.79 (s, 3H).
 IR(cm⁻¹): 3437, 3336, 3202, 1729, 1670, 1607, 1334, 1200,
 25 1137. Rotación óptica: [α]_D²⁰ = -12 (MeOH).



5

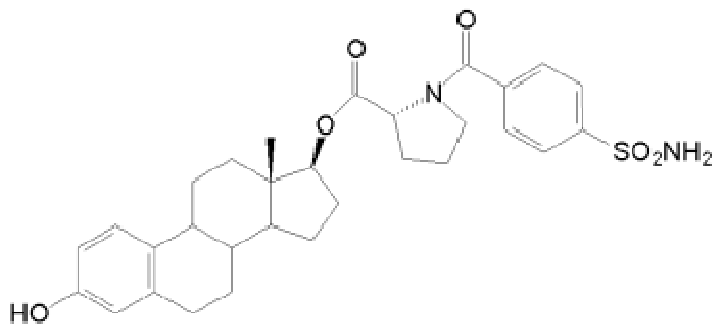
(2S)-((10R,13S,17S)-10,13-dimetil-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il) 1-(4-sulfamoylbenzoil)pirrolidina-2-carboxilato 33A: Un matraz de fondo redondo con

10 testosterona (0.96 g, 3.33 mmol), el ácido 37 (2.98 g, 10 mmol) y DMAP (41 mg, 0.33 mmol). La mezcla se disuelve en DMF (25 ml), y EDCI entonces fue agregado (1.92 g, 10 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante la noche. HPLC indicó que cerca de 50% de conversión de la testosterona y la mezcla se diluyó

15 luego en 2.5 l de agua, que produce 1 g del sólido después de la filtración, se lava con agua y se secó bajo vacío. El producto deseado 33A se obtuvo luego de MPLC, utilizando un gradiente de 0 a 30% de acetona en DCM: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.98-7.81 (m, 2H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.49 (bs, 1H), 5.63 (bs, 1H), 4.66-4.44 (m, 2H), 0.86- 0.76 (m, 6H). IR (cm $^{-1}$): 3244, 1733, 1613, 1427, 1334, 1161, 608. ESI-MS, 569.3 (M + H) $^{+}$, Rotación óptica: $[\alpha]_D^{20} = +56$ (MeOH).

20

5



(2R)-((13S,17S)-3-hidroxi-13-metil-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenan-17-il) 1-(4-sulfamoilbenzoil)pirrolidina-2-carboxilato fue sintetizado siguiendo los métodos en el esquema 7 con N-Cbz-D-prolina para producir el producto deseado como sólido blanco 34A (0.45 g): ^1H NMR (δ , acetone- d_6 300 MHz): 7.97 (d, 2H, ArH, $J = 8.4$ Hz), 7.93 (s, 1H, ArOH), 7.73 (d, 1.6H rotámero, ArH, $J = 8.1$ Hz), 7.61 (d, 0.4H rotámero, ArH, $J = 8.4$ Hz), 7.09 (d, 1H, ArH, $J = 8.1$ Hz), 6.70 (bs, 2H, NH_2), 6.59 (m, 1H, ArH), 6.53 (s, 1H, ArH), 4.73 (t, 1H, 17-CH), 4.56 (m, 1H, CH), 0.90 (s, 3H, CH_3). IR (cm^{-1}): 3248, 2922, 2875, 1737, 1725, 1611. Rotación óptica: $[\alpha]_{\text{D}}^{24} = +46.5$ ($c=0.58$, 1,4-dioxano).

20 Los compuestos ejemplares fueron probados para: actividad biológica oral (cuadro 1); unión a la anhidrasa carbónica humana II (hCA 2) (Cuadro 2); y, para alguna saponificación enzimática de compuestos (cuadro 3).

CUADRO I**% de incremento en peso uterino comparado con el vehículo**

Compuesto #	10.0µg	30.0µg
E2	118	
EE	154.2	
J995		203
1A		212
3A		197
4A		164
5A		171
6A	152	
7A	108	
8A	250	
9A	218	
10A	177	
11A	170	
12A		271
13A		136.5
14A		186.6
15A		151.5
16A		313.9
17A		132.9
18A	209.1	
19A	267.2	
20A	97.1	
21A	116.8	
22A	91.6	
23A	272.2	

E2, EE, J995 (US 5,705,495, EP 127 35 90 y EP 128 42 73) & 1A (US 7,507.725 y EP 1 294 402 son compuestos estándar de literaturas).

CUADRO II**Inhibiciones de anhidrasa carbónica humana**

Compuesto #	hCAII (IC ₅₀ nM)
J995	295
1A	258
2A	3500
3A	250
4A	450
5A	42
6A	65
7A	300
8A	110
9A	85
10A	510
11A	310
12A	250
13A	500
14A	450
15A	105
16A	>10000
17A	125
18A	203
19A	202
20A	232
21A	100
22A	198
23A	129

Ref: J Biomol Screen. 2006 Oct; 11(7): 782-91

CUADRO III**Saponificación bajo plasma/esterasa o liberación de estradiol
(E2)**

5	Compuesto #	Plasma/Esterasa (% de liberación de E2, 10 min)
	1A	95
	3A	56
	6A	87
	8A	83
	9A	46
	10A	57
	12A	70
10	16A	73
	18A	84
	19A	89
	20A	97
	21A	75
	22A	91
	23A	86

15 Ref: i) J Endocrinol. 1976 Oct;71(1):77-85. ii)
 Clinical guide to laboratory tests, 3^a edición, W.B..
 Saunders, Co., Philadelphia, 1995: 216-217

Algunos de los compuestos probados muestran
 20 actividad oral más alta que el fármaco de origen y los otros
 candidatos conocidos de profármaco como J995 y A1. También se
 observó que alta actividad biológica vía oral dosis no parece
 depender de unión a hCA2.

Considerando que el compuesto estándar J995 y otros
 25 compuestos como 8A unen muy fuertemente a hCA 2 con IC 50's

de 295 y 110 nM respectivamente, 16A no unen a todos con una IC 50 de 10000 nm pero muestra una alta actividad oral comparable como J995 y A8.

Los compuestos de la invención de acuerdo con la
5 fórmula (II) se encuentra que son potentes y altamente biodisponibles en la prueba de Allan Doisy en ratas hembra ovariectomizadas (Walter Elger et. Al J.Steroid Biochem. Molec Biol. Vol 55 395-403 1995) y el modelo de rata PK. Buenas propiedades de estos compuestos que les diferencian de la
10 competencia son debido a la solubilidad, absorción excelente, como los profármacos que proporcionan buena exposición oral. La ventaja de (ácido)-(enlazador) proporciona la libertad de manipular la estabilidad química del enlace éster entre los ingredientes activos y (ácido)-(enlazador) de tal manera que
15 no es muy débil o muy fuerte dependiendo de la alfa-sustitución de ácido dando por resultado sorprendentemente excelente resultado terapéutico (8A).

En esta patente, ciertas patentes de E.U.A., solicitudes de patente de E.U.A., y otros materiales (por
20 ejemplo, artículos) se han incorporado por referencia. El texto de dichas patentes de E.U.A., solicitudes de patente de E.U.A. y otros materiales es, sin embargo, sólo incorporado mediante referencia en la medida en que ningún conflicto entre este texto y las demás instrucciones y dibujos
25 establecidos aquí. En caso de dicho conflicto, entonces

cualquier texto conflictivo de dicho incorporado por patentes de referencia de E.U.A., solicitudes de patentes de E.U.A. y otros materiales específicamente no se incorpora por referencia en esta patente.

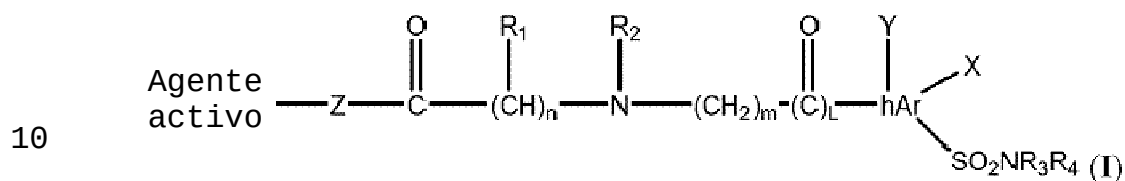
5 Las modificaciones adicionales y modalidades alternativas de varios aspectos de la invención serán aparentes para aquellos especializados en la técnica a la vista de esta descripción. En consecuencia, esta descripción debe considerarse ilustrativa solamente y es con el fin de
10 enseñar a aquellos expertos en la técnica la manera general de realizar la invención. Debe entenderse que las formas de la invención mostradas y descritas aquí deben ser tomadas como ejemplos de modalidades. Los elementos y materiales podrán ser sustituidos por aquellos ilustrados y descritos
15 aquí, partes y procesos pueden invertirse, y ciertas características de la invención pueden ser utilizadas independientemente, todos como sería evidente para una persona con experiencia en la técnica después de tener el beneficio de esta descripción de la invención. Los cambios se
20 pueden realizar en los elementos descritos aquí sin apartarse de la esencia y alcance de la invención como se describe en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

5

En una primera modalidad los derivados de amino tienen la siguiente fórmula general (I):



donde: n es 0-4; m es 0-4; L es 0-1;

R₁ es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, alquil-arilo, heteroarilo o halógeno;

15 hAr es arilo, heteroarilo, alquilo, alquilarilo o alquilheteroarilo;

R₂ es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, halógeno; arilsulfonamida, heteroarilsulfonamida, alquilarilsulfonamida o alquiloheteroarilsulfonamida,

20 R₁ y R₂ se pueden unir para formar un cicloalquilo o un anillo de 3-7 miembros con hasta un heteroátomo;

R₃ y R₄ son cada uno independientemente H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, acilo, ciano, halógeno, hidroxí, alcoxi;

25 X e Y son cada uno independientemente H, halógeno,

ciano, hidroxí, alcoxi, alquilo, arilo, heteroarilo;

Z es O o NR_1 ;

O = $\text{C}-(\text{CH})_n-\text{R}_1$ es una configuración R o S.

2.- El compuesto de conformidad con la
5 reivindicación 1, caracterizado porque R_1 y R_2 se unen para formar un cicloalquilo o un anillo de 3-7 miembros con hasta un heteroátomo.

3.- El compuesto de conformidad con la
reivindicación 2, caracterizado porque n es 1; m es 0; L es
10 1; hAr es arilo; R_3 y R_4 son H e Y y X son H.

4.- El compuesto de conformidad con la
reivindicación 2, caracterizado porque n es 1; m es 1; L es
0; hAr es arilo; R_3 y R_4 son H e Y y X son H.

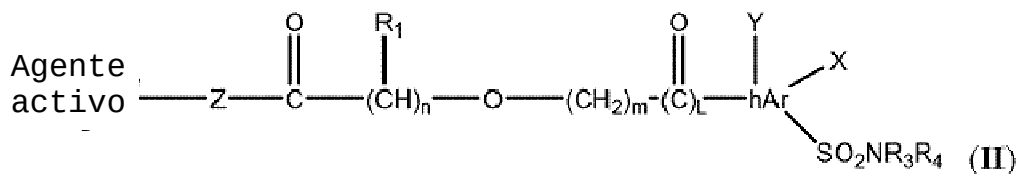
4.- El compuesto de conformidad con la
15 reivindicación 1, caracterizado porque R_1 es alquilo.

5.- El compuesto de conformidad con la
reivindicación 4, caracterizado porque n es 1; R_2 es H; m es
0; L es 1; hAr es arilo; Y y X son H; y R_3 y R_4 son H.

6.- El compuesto de conformidad con la
20 reivindicación 4, caracterizado porque R_1 es isopropilo.

7.- El compuesto de conformidad con la
reivindicación 4, caracterizado porque R_1 es metilo.

8.- Un compuesto de fórmula general (II)



donde: n es 0-4; m es 0-4; L es 0-1;

5 R_1 es H, alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo o halógeno;

hAr es arilo, heteroarilo, alquilo, alquilarilo, o alquilheteroarilo;

R_3 y R_4 son cada uno independientemente H, alquilo, 10 cicloalquilo, arilo, heteroarilo, acilo, ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi;

X e Y son cada uno independientemente H, halógeno, ciano, hidroxilo, alcoxi, alquilo, arilo, heteroarilo; y

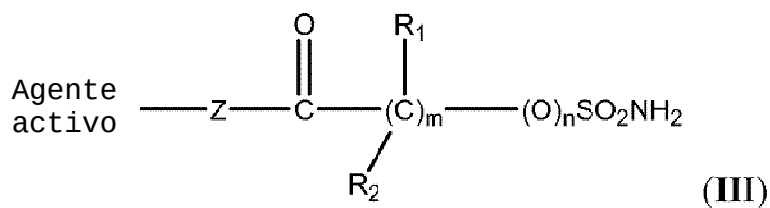
Z es O o NR_1 ;

15 $\text{O}=\text{C}-(\text{CH})_n-\text{R}_1$ es una configuración R o S.

9.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque R_1 es alquilo.

10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque n es 1; R_2 es H; m es 20 0; L es 1; hAr es arilo; Y y X son H; y R_3 y R_4 son H.

11.- Un compuesto de fórmula estructural (III):



donde: n es 0-1; m es 1-4;

Z es 0 o NR_1 ;

R_1 y R_2 son cada uno independientemente halógeno, o R_1 y R_2 se unen para formar un cicloalquilo.

5 12.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque R_1 y R_2 se unen para formar un cicloalquilo.

10 13.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque R_1 y R_2 se unen para formar un ciclopropilo.

 14.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado porque R_1 y R_2 son fluoro.

15 15.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque el agente activo es un andrógeno.

 16.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque el agente activo es la testosterona.

20 17.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque el agente activo es 7α , 11β -dimetil-estra-4,9-dien- 17β -ol.

 18.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque el agente activo es un estrógeno.

25 19.- El compuesto de conformidad con cualquiera de

las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque el agente activo es estradiol.

20.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque el agente
5 activo es estriol.

21.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque el agente activo es una progestina.

22.- El compuesto de conformidad con cualquiera de
10 las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque el ingrediente activo es trimesgestona.

23.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto tal como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-22 y uno o más portadores
15 farmacéuticamente aceptables.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Varios compuestos de profármaco que tienen la estructura general: agente activo-(ácido)-(enlazador)-SO₂NR₁R₂
5 se describen en este documento. Los compuestos con esta estructura general mostraron ser más oralmente activos que la molécula de origen sin modificar.