



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 314 739**

(51) Int. Cl.:

C07D 209/30 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61P 15/18 (2006.01)

A61P 5/24 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05816083 .9**

(96) Fecha de presentación : **21.10.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1809602**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **25.07.2007**

(54) Título: **Derivados de indol como moduladores de receptores de progesterona.**

(30) Prioridad: **27.10.2004 US 622582 P**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

(73) Titular/es: **Janssen Pharmaceutica N.V.**
Turnhoutseweg 30
2340 Beerse, BE

(72) Inventor/es: **Jiang, Weiqin;**
Fiordeliso, James, J. y
Sui, Zhihua

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de indol como moduladores de receptores de progesterona.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de indol, composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento o prevención de trastornos y enfermedades mediadas por agonistas y antagonistas de receptor de progesterona. El uso clínico de estos compuestos está relacionado con la contracepción, el tratamiento y/o prevención de amenorrea secundaria, hemorragia disfuncional, leiomioma uterino, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, carcinomas y adenocarcinomas del endometrio, ovario, mama, colon, próstata. Entre los usos adicionales de la invención se incluyen la estimulación de ingesta alimenticia.

15 Antecedentes de la invención

Los receptores intracelulares constituyen una clase de proteínas estructuralmente relacionadas, implicadas en la regulación de proteínas de genes. Los receptores de esteroides son un subconjunto de aquellos receptores que incluyen los receptores de progesterona (PR), receptores de andrógeno (AR), receptores de estrógeno (ER), receptores de glucocorticoides (GR) y receptores de mineralocorticoides (MR). La regulación de un gen por tales factores requiere el receptor intracelular y un ligando correspondiente que tiene la capacidad de unir selectivamente al receptor de manera que afecta la transcripción del gen.

Los moduladores de receptor de progesterona (progestágenos) son conocidos por jugar un papel importante en el desarrollo y homeostasis de mamíferos. Se sabe que la progesterona es requerida para el desarrollo de la glándula mamaria, ovulación y mantenimiento del embarazo. Actualmente están aprobados clínicamente agonistas y antagonistas de progestina esteroideal para la contracepción, terapia de reemplazamiento de hormonas (HRT) y aborto terapéutico. Además, existe una buena evidencia preclínica y clínica respecto al valor de antagonistas de progestina en el tratamiento de endometriosis, leiomioma uterino (fibroides) hemorragia uterina disfuncional y cáncer de mama.

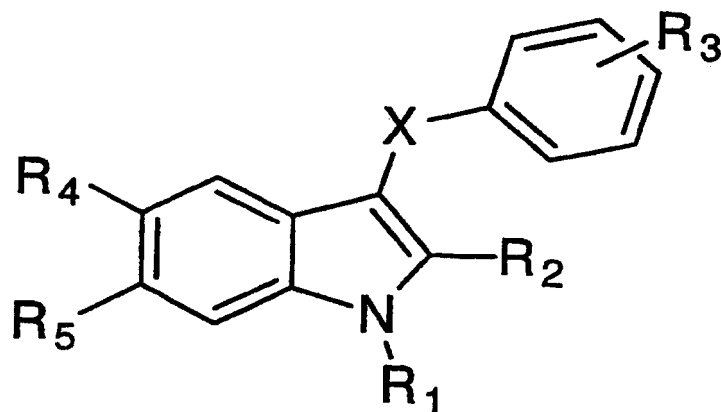
Los progestágenos esteroideales actuales han demostrado ser bastante seguros y son bien tolerados. A veces, sin embargo, se ha informado de efectos secundarios (por ejemplo quedar tierno el pecho, dolores de cabeza, depresión y ganancia de peso) que se atribuyen a estos progestágenos esteroideales, ya solos o ya en combinación con compuestos estrogénicos.

Los ligandos esteroideales para un receptor muestran frecuentemente reactividad cruzada con otros receptores esteroideales. Como un ejemplo, muchos progestágenos se unen también a receptor de glucocorticoide. Los progestágenos no esteroideales no tienen similitud molecular con esteroides y por tanto se puede esperar diferencias en propiedades físico-químicas, parámetros farmacocinéticos (PK), distribución en tejidos (por ejemplo CNS (sistema nervioso central) frente a periférico) y, más importante, progestágenos no-esteroideales pueden mostrar nada o menos reactividad cruzada para otros receptores de esteroides. Por lo tanto, es probable que emerjan progestágenos no esteroideales emergerán como actores principales en farmacología reproductiva en un futuro predecible.

Era ya conocida la existencia, en el receptor de progesterona, de dos isoformas, la isoforma de receptor de progesterona de longitud completa (PR-B) y su contra-parte más corta (PR-A). Recientemente, se han realizado estudios exhaustivos sobre ratón descargado de receptor de progesterona (PRKO, que carece tanto de la forma A como de la B de los receptores), descargando específicamente al ratón en cuanto a la isoforma PR-A (PRAKO) y la isoforma PR-B (PRBKO). Se han descubierto fenotipos diferentes para PRKO, PRAKO y PRBKO en estudios fisiológicos en términos de fertilidad, receptividad uterina a la ovulación, proliferación uterina, proliferación de glándula mamaria, receptividad sexual en ratones hembra, actividad sexual en ratones macho y tendencias infanticidas en ratones macho. Estos hallazgos han proporcionado una gran oportunidad para los químicos dedicados a la síntesis para construir no solo modulador de receptor de progesterona selectivo (SPPM), sino también modulador de receptor de progesterona selectivo de PR-A ó PR-B.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona nuevos tiofenos trisustituídos de la fórmula (I)



formula (I)

donde

X es igual a S, S(O) ó SO₂;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo, aralquilo y heteroaril-alquilo, donde el grupo cicloalquilo, aralquilo, o heteroarilalquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, NO₂, CF₃, CN y CO₂H;

R₂ es alquilo de C₁₋₈ o alqueno de C₂₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más entre metilo, hidroxilo o CH₂OH, o R₂ es arilo opcionalmente sustituido con CF₃, CN, NO₂, alquilo de C₁₋₈ u O-alquilo de C₁₋₈, siempre que, cuando R₂ es alquilo de C₁₋₈ opcionalmente sustituido, o alqueno de C₂₋₈, entonces R₄ y R₅ no pueden ser halógeno,

R₃ es hidrógeno, NO₂, halógeno, alquilo de C₁₋₈, CN ó CF₃

R₄ es halógeno, NO₂ ó CN

R₅ es halógeno o CF₃

siempre que R₄ es NO₂ o CN cuando R₅ sea CF₃ y R₄ es un halógeno cuando R₅ sea halógeno y

una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Ilustrativa de la invención es una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos antes descritos. Un ejemplo de la invención es una composición farmacéutica obtenida por mezcla de cualquiera de los compuestos antes descritos y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Como ilustración de la invención está un procedimiento para producir una composición farmacéutica que comprende la mezcla de cualquiera de los compuestos descritos antes y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

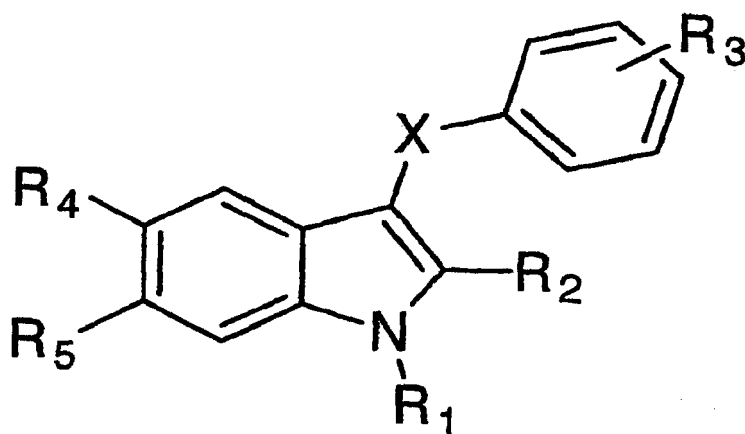
Ejemplos de la invención son los compuestos o composiciones farmacéuticas antes descritos para el tratamiento de un trastorno mediado por uno o más receptores de progesterona.

Ilustrativo de la invención es un compuesto de fórmula (I) con un estrógeno o antagonista de estrógeno para usarlo en contracepción.

Otros ejemplos de la invención son cualquiera de los compuestos descritos aquí para uso en la preparación de un medicamento para tratamiento de (a) hemorragia disfuncional, (b) endometriosis, (c) leiomioma uterino, (d) amenorrea secundaria, (e) síndrome de ovario poliquístico, (f) carcinomas y adenocarcinomas del endometrio, ovario, mama, colon, próstata, (g) disminución a mínimos de efectos secundarios de hemorragia menstrual cíclica y para (h) contracepción e (i) estimulación de ingesta de alimentos, en un sujeto que necesita el tratamiento.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I)



formula (I)

donde X, R₁, R₂, R₃, R₄, y R₅ son tales como aquí se ha definido, que es útil para el tratamiento de trastornos mediados por un receptor de progesterona. Más en particular, los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento y prevención de trastornos mediados por los receptores de progesterona A y progesterona B. Más preferiblemente, los compuestos de la presente invención son moduladores de receptor de progesterona selectivos para tejidos.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de trastornos asociados con el agotamiento de progesterona, cánceres sensibles a hormona e hiperplasia, endometriosis, fibroides uterinos, osteoartritis y como agentes contraceptivos, solos o en combinación con un estrógeno o agonista de estrógeno.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de trastornos asociados al agotamiento de progesterona, amenorrea secundaria, hemorragia disfuncional, leiomioma uterino, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, carcinomas y adenocarcinomas de endometrio, ovario, mama, colon, próstata, así como agentes contraceptivos, solos o en combinación con un estrógeno o antagonista de estrógeno.

En un modo de realización de la presente invención los compuestos son los de la fórmula (I) en los que X es S. En otro modo de realización de la presente invención son compuestos de fórmula (I) donde X es SO₂.

En un modo de realización preferido de la presente invención, R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y aralquilo. Más preferiblemente, R₁ se selecciona entre hidrógeno y alquilo inferior. En otro modo de realización preferido de la presente invención, R₁ es hidrógeno.

En un modo de realización de la presente invención, R₃ se selecciona entre hidrógeno y NO₂.

En un modo de realización de la presente invención, R₄ se selecciona entre halógeno, CN o grupo nitro.

En un modo de realización de la presente invención, R₅ se selecciona entre CF₃ o halógeno.

Para su utilización en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Pueden ser útiles, sin embargo, otras sales en la preparación de compuestos según esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido que pueden, por ejemplo, formarse por mezclado de una solución del compuesto con una solución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico. Además, cuando los compuestos de esta invención llevan una fracción ácido, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los mismos pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo, sales de sodio o potasio, sales de metal alcalino-térreo, por ejemplo sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo, sales de amonio cuaternario. Según esto, sales farmacéuticamente aceptables representativas incluyen las siguientes:

acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, cam-silato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, glu-ceptato, gluconato, glutamato, glicilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, hidrobromuro, hidrocloreuro, hi-droxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbro-

muro, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de amonio de N-metilglucamina, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalactouronato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro y valerato.

La presente invención, dentro de su marco, incluye profármacos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que son fácilmente convertibles *in vivo* en el compuesto requerido. Así, en los métodos de tratamiento de la presente invención, el término “administración” abarcará el tratamiento de los diversos trastornos descritos con el compuesto específicamente descrito o con un compuesto que puede no estar específicamente descrito, pero que se convierte *in vivo* en el compuesto especificado, después de la administración al paciente. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de los derivados profármaco adecuados están descritos, por ejemplo, en “Design of Prodrugs”, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Tal como aquí se utiliza, el término “antagonista de progestógeno” incluirá mepipristone J-867 (Jenapharm/TAP Pharmaceuticals), J-956 (Jenapharm/TAP Pharmaceuticals), ORG-31710 (Organon), ORG-33628 (Organon), ORG-31806 (Organon), onapristone y PRA248 (Wyeth).

Tal como aquí se utiliza, a menos que se indique otra cosa, “halógeno” querrá decir cloro, bromo, flúor o yodo.

Tal como aquí se utiliza, a menos que se indique otra cosa, el término “alquilo”, ya se emplee solo o como parte de un grupo sustituyente, incluirá compuestos de cadena lineal y ramificada de uno a ocho átomos de carbono. Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y similares. A menos que se indique de otra manera, “inferior” cuando se utiliza con el alquilo significa un compuesto de cadena de carbonos de 1-4 átomos de carbono. De manera similar, el grupo “[alquilo]₀₋₄” ya sea solo o como parte de un grupo sustituyente grande, indicará la ausencia de grupo alquilo o la presencia de un grupo alquilo que tiene uno a cuatro átomos de carbono. Entre los ejemplos adecuados se incluyen, pero no queda limitado solo a ellos, -CH₂-, -CH₂CH₂-, CH₂-CH(CH₃)-, CH₂-CH₂CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)CH₂-, CH₂-CH₂CH₂CH₂- y similares.

Tal como aquí se utiliza, a menos que se indique de otra manera, “alcoxi” denotará un radical éter oxigenado de los grupos alquilo de cadena lineal o ramificada antes descritos. Por ejemplo, metoxi, etoxi, n-propoxi, sec-butoxi, t-butoxi, n-hexiloxi y similares.

Tal como aquí se utiliza, a menos que se señale otra cosa, el término “arilo” se referirá a grupos aromáticos carbocíclicos sin sustituir tales como fenilo, naftilo y similares.

Tal como aquí se utiliza, a menos que se indique de otra manera, “aralquilo” significará cualquier grupo alquilo inferior sustituido con un grupo arilo tal como fenilo, naftilo y similares. Entre los ejemplos adecuados se incluyen bencilo, feniletilo, fenilpropilo, naftilmetilo y similares.

Tal como aquí se emplea, a menos que se diga otra cosa, el término “cicloalquilo” significará cualquier sistema de anillo monocíclico saturado estable de 3 a 8 eslabones, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Tal como aquí se utiliza, al menos que se indique de otra manera, el término “cicloalquil-alquilo” significará cualquier grupo alquilo inferior sustituido con un grupo cicloalquilo. Entre los ejemplos adecuados se incluyen, sin que quede limitado a ellos, ciclohexil-metilo, ciclopentil-metilo, ciclohexil-etilo y similares.

Tal como aquí se emplea, a menos que se exprese otra cosa, el término “aciloxi” significará un grupo radical de la fórmula -O-C(O)-R donde R es alquilo, arilo o aralquilo, donde el alquilo, arilo o aralquilo está opcionalmente sustituidos. Tal como aquí se emplea, el término “carboxilato” significará un grupo radical de la fórmula -C(O)O-R donde R es alquilo, arilo o aralquilo, donde el alquilo, arilo o aralquilo está opcionalmente sustituido.

Tal como aquí se utiliza, a menos que se diga otra cosa, “heteroarilo” denotará cualquier estructura de anillo aromático monocíclico, de cinco o seis eslabones que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que contiene opcionalmente uno a tres heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, o una estructura de anillo aromático bicíclica de nueve o diez eslabones que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en O, N y S, que contiene opcionalmente uno a cuatro heteroátomos adicionales seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El grupo heteroarilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de manera que resulte una estructura estable.

Entre los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados se incluyen, pero no queda limitado solo a ellos, pirrolilo, furilo, tienilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, furazanilo, indolizínilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzotiazolilo, purínilo, quinolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo y similares.

Tal como aquí se emplea, el término “heterocicloalquilo” denotará cualquier estructura de anillo monocíclico saturado o parcialmente insaturado, de cinco a siete eslabones, que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que contiene opcionalmente uno a tres heteroátomos adicionales seleccionados inde-

pendientemente del grupo que consiste en O, N y S; o un sistema de anillos bicíclico saturado, parcialmente insaturado o parcialmente aromático de nueve a diez eslabones que contiene al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S, que contiene opcionalmente uno a cuatro heteroátomos adicionales independientemente seleccionados del grupo que consiste en O, N y S. El grupo heterocicloalquilo puede estar unido a cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo de manera que el resultado es una estructura estable.

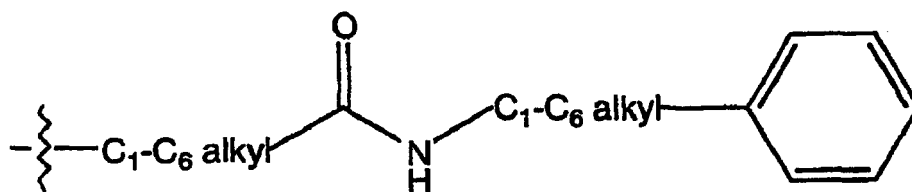
Entre los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados se incluyen, sin que quede limitado solo a ellos, pirrolinilo, pirrolidinilo, dioxalanilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, dioxanilo, morfolinilo, ditianilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, tritiano, indolinilo, cromo, 3,4-metilendioxi-fenilo, 2,3-dihidrobenzo-furilo, y similares.

Tal como aquí se emplea, a menos que se indique de otra manera, el término “heterocicloalquil-alquilo” significará cualquier grupo alquilo inferior sustituido con un grupo heterocicloalquilo. Entre los ejemplos adecuados se incluyen, sin que quede limitado solo a ellos, piperidinil-metilo, piperazinil-metilo, piperazinil-etilo, morfolinil-metilo y similares.

Cuando un grupo particular está “sustituido” (por ejemplo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo) este grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente de uno a cinco sustituyentes, más preferiblemente de uno a tres sustituyentes, lo más preferiblemente de uno a dos sustituyentes, seleccionados independientemente de la lista de sustituyentes. Adicionalmente, cuando el grupo aralquilo, heteroaril-alquilo, heterocicloalquil-alquilo o cicloalquilalquilo está sustituido, el (los) sustituyente(s) pueden estar sobre cualquier porción del grupo (es decir, el (los) sustituyente(s) pueden estar sobre la porción arilo, heteroarilo, hetero-cicloalquilo, cicloalquilo o la porción alquilo del grupo).

Con referencia a los sustituyentes, el término “independientemente” significa que cuando son posibles más de uno de tales sustituyentes, éstos pueden ser iguales o diferentes entre sí.

Bajo la nomenclatura convencional utilizada en esta memoria descriptiva, se nombra primero la porción terminal de la cadena lateral designada, seguido de la función adyacente hacia el punto de unión. Así, por ejemplo un sustituyente “fenilalquilC₁-C₆ aminocarbonil-alquilo C₁-C₈” se refiere a un grupo de la fórmula:

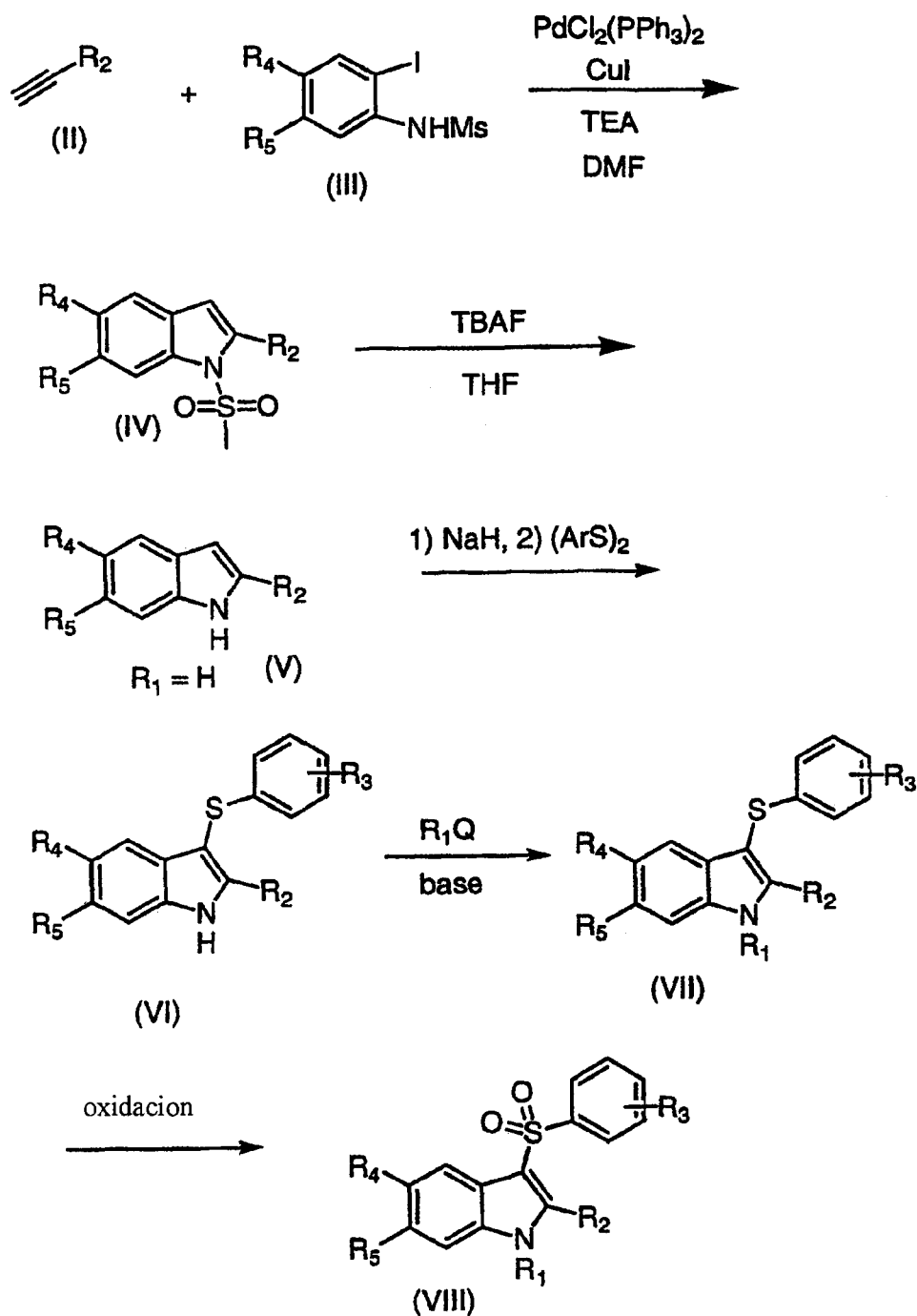


Las abreviaturas utilizadas en la memoria descriptiva, en particular en Esquemas y Ejemplos, son las siguientes:

Ac	= grupo acetilo (:C(O)-CH ₃)
DMF	= Dimetil formamida
Et	= Etilo (es decir, -CH ₂ -CH ₃)
EtOAc	= Acetato de etilo
FBS	= Suero bovino fetal
HPLC	= Cromatografía de líquidos a alta presión
HRT	= Terapia de reemplazamiento de hormonas
(Pr) ₂ NH	= Diisopropilamina
MeOH	= Metanol
Ph	= Fenilo
TEA o Et ₃ N	= Trietilamina
TBSOTf	= Triflato de terc-butildimetiletilsililo

DCM	= Diclorometano
THF	= Tetrahidrofurano
5 Ts	= Toluenosulfonilo
Ms	= Metilsulfonilo
DABCO	= 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
10 TEA	= Trietilamina

En el siguiente Esquema se muestra la síntesis de estructuras típicas.



Más en particular, se hace reaccionar un compuesto adecuadamente sustituido de fórmula (III), donde R_4 y R_5 son NO_2 , CF_3 , CN o halógeno, un compuesto conocido o compuesto preparado por métodos conocidos, con un compuesto de fórmula (II), un compuesto conocido, en la presencia de catalizador paladio (+2) tal como $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, más PPh_3 , $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ y similares, en la presencia de una base orgánica tal como DIPEA, TEA, DEBCO y similares, en un disolvente orgánico tal como 1,4-dioxolano, THF, DME, DMSO y similares a una temperatura en el intervalo de aproximadamente 0 a 45°C, para dar el correspondiente compuesto de fórmula (IV). La reacción de compuesto (II) y compuesto (III) puede efectuarse por varias reacciones de copulación que incluyen la reacción de Sonogashira. La desprotección del compuesto IV con un reactivo de disociación, tal como TBAF o NaOMe en MeOH conduce al compuesto V.

El compuesto de fórmula (V) se hace reaccionar con un compuesto adecuadamente sustituido de la fórmula $(\text{ArS})_2$, un compuesto conocido, en la presencia de una base tal como NaH, KOtBu , KH y similares, a una temperatura en el intervalo de 0 a 50°C, para dar el correspondiente compuesto de la fórmula (VI).

El compuesto de fórmula (VI) se hace reaccionar con R_1Q , en presencia de una base tal como Et_3N , piridina, DABCO o Na_2CO_3 , K_2CO_3 y similares, para generar un compuesto de fórmula (VII) donde Q es un grupo saliente, tal como Cl, Br, I, o grupo Ts o Ms.

El compuesto de fórmula (VII) se oxida con un peróxido tal como H_2O_2 , m-CPBA, tBuOOH y similares para generar el compuesto de fórmula VIII.

Un especialista en la técnica reconocerá que puede ser necesario y/o deseable proteger el grupo R^1 R^2 R^3 , R^4 y R^5 en cualquiera de las etapas dentro del procedimiento descrito antes. Esto se puede llevar a cabo utilizando grupos protectores conocidos y reactivos y condiciones de protección y desprotección conocidos, por ejemplo los descritos en "Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J.F.W. McOmie, Plenum Press, 1973 y T.W. Greene & P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, 1991.

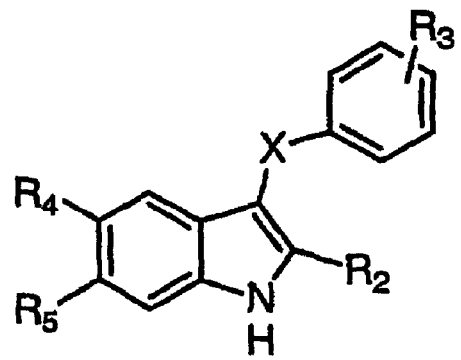
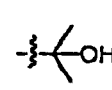
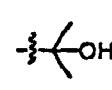
El término "sujeto", tal como aquí se utiliza, se refiere a un animal, preferiblemente un mamífero, más preferiblemente un ser humano, que es objeto de tratamiento, observación o experimento.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" tal como aquí se utiliza, se refiere a la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en el sistema de tejidos del animal o ser humano que está siendo observado por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que está siendo tratado. Cuando la presente invención está dirigida a co-terapia que comprende la administración de uno o más compuestos de fórmula I y un progestógeno o antagonista de progestógeno, la "cantidad terapéuticamente eficaz" significará aquella cantidad de la combinación de agentes tomados juntos para que el efecto combinado provoque la deseada respuesta biológica o medicinal. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de co-terapia que comprende la administración de un compuesto de fórmula I y progestógeno sería la cantidad de compuesto de fórmula I y la cantidad de progestógeno que, cuando se toman juntos, o sucesivamente, tienen un efecto combinado que es terapéuticamente eficaz. Además, cualquier especialista reconocerá que, en el caso de co-terapia con una cantidad terapéuticamente eficaz como en el ejemplo anterior, la cantidad de compuesto de fórmula I y/o la cantidad de progestógeno o antagonista de progestógeno, individualmente, puede ser o no ser terapéuticamente eficaz.

Tal como aquí se utiliza, el término "co-terapia" significará el tratamiento de un sujeto que lo necesita, por administración de uno o más compuestos de fórmula (I) con un progestógeno o antagonista de progestógeno donde el (los) compuesto(s) de fórmula I y el progestógeno o antagonista de progestógeno se administran por medios adecuados, simultánea o sucesivamente, por separado o en una sola formulación farmacéutica. Cuando el compuesto de fórmula I y el progestógeno o antagonista de progestógeno se administran en formas de dosificación separadas, el número de dosis administradas al día puede ser igual o diferente para cada compuesto. El (los) compuesto(s) de fórmula I y el progestógeno o antagonista de progestógeno pueden administrarse por la misma vía o por vías de administración diferentes. Entre los ejemplos de métodos adecuados de administración se incluyen, sin que quede limitado solo a ellos, la administración oral, intravenosa (iv), intramuscular (im), subcutánea (sc), transdérmica y rectal. Los compuestos se pueden administrar también directamente al sistema nervioso, incluyendo, aunque no queda limitado solo a ellas, la vía de administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal y/o peri-espinal empleando agujas de intracraneales o intravertebrales para suministrarlo y/o catéteres con o sin dispositivos de bombeo. El (los) compuesto(s) de fórmula I y el progestógeno o antagonista de progestógeno puede administrarse según regímenes simultáneos o alternantes, y al mismo tiempo o en tiempos diferentes en el curso de la terapia, concurrentemente en formas divididas o en formas individuales.

Tal como aquí se utiliza, el término "composición" abarca un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de combinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

TABLA 1

						
	X	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	MF
1	S		H	NO ₂	CF ₃	C ₂₃ H ₂₁ FN ₂ O ₃ S
2	S		H	NO ₂	CF ₃	C ₂₃ H ₂₁ ClN ₂ O ₃ S
3	S	Ph	4-NO ₂	F	Cl	C ₂₃ H ₂₁ N ₃ O ₅ S
4	S		3-NO ₂	CN	CF ₃	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃ S
5	S	Ph	H	F	Cl	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₃ S
6	S	Ph	3-NO ₂	F	Cl	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₄ S
7	SO ₂	Ph	3-NO ₂	F	Cl	C ₂₆ H ₂₀ F ₆ N ₂ O ₃ S
8	SO ₂	Ph	H	F	Cl	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₄ S

Se entiende que la definición de cualquier sustituyente o variable en una posición particular de una molécula es independiente de las definiciones de las demás partes de la molécula. Se comprende que los sustituyentes y los modelos de sustitución sobre los compuestos de esta invención se pueden seleccionar por cualquier especialista en esta técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente por técnicas conocidas en la especialidad así como con los métodos aquí seguidos. Se comprende además que cuando $m > 1$, los correspondientes sustituyentes R⁴ pueden ser iguales o diferentes.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en la forma de sales derivadas de ácidos o bases farmacéutica o fisiológicamente aceptables. Estas sales incluyen, sin que quede limitado solo a ellas, sales con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y, como puede ser el caso, ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico y ácido maleico. Otras sales incluyen sales con metales alcalinos o metales alcalino-térreos, tales como sodio, potasio, calcio o magnesio en la forma de ésteres, carbamatos y otras formas de "pro-fármaco" convencionales que, cuando se administran en tal forma, se convierten en la fracción activa *in vivo*.

Esta invención incluye composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de esta invención, preferiblemente en combinación con uno o más vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. Se describen métodos de contracepción y métodos de tratamiento o prevención de enfermedades asociadas con el receptor de progesterona, se describen también métodos que comprenden la administración, a un mamífero que lo necesita, una

cantidad farmacéuticamente eficaz de uno o más compuestos como los descritos antes, donde R es grupo alquilo, arilo, heteroarilo o alquilarilo.

Los antagonistas de receptor de progesterona de esta invención, utilizados solos o en combinación, se pueden emplear en métodos de contracepción y en el tratamiento y/o prevención de enfermedades neoplásicas benignas y malignas. Los usos específicos de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención incluyen el tratamiento y/o prevención de fibroides miométricos uterinos, endometriosis, hipertrofia prostática benigna, carcinomas y adenocarcinomas del endometrio, ovario, mama, colon, próstata, pituitaria; meningioma y otros tumores dependientes de hormonas. Usos adicionales de los presentes antagonistas de receptor de progesterona de la presente invención incluyen la sincronización del estro del ganado.

Cuando se utilizan en contracepción, los antagonistas de receptor de progesterona de la presente invención pueden emplearse solos en una administración continua de entre 0,1 a 500 mg por día, o alternatively utilizarse en un régimen diferente que supondría 2-4 días de tratamiento con el antagonista de receptor de progesterona después de 21 días de una progestina. En este régimen, en dosis diarias de entre 0,1 y 500 mg de progestina (por ejemplo, levonorgestrel, trimegestona, gestodene, acetato de noretistrona, norgestimato o acetato de ciproterona) seguido de dosis diarias entre 0,1 y 500 mg de los antagonistas de receptor de progesterona de la presente invención.

Los agonistas de receptor de progesterona de la presente invención, utilizados solos o en combinación, se pueden utilizar también en métodos de contracepción y en el tratamiento y/o prevención de hemorragia disfuncional, leiomioma uterino, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, carcinomas y adenocarcinomas del endometrio, ovario, mama, colon, próstata. Usos adicionales de la invención incluyen la estimulación de ingesta de alimentos.

Cuando se utiliza en contracepción, los agonistas de receptor de progesterona de la presente invención se emplean preferiblemente en combinación o secuencialmente con un agonista de estrógeno (por ejemplo etinil estradiol). La dosis preferida del agonista de receptor de progesterona es de 0,01 mg a 500 mg por día.

Esta invención incluye también composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos aquí descritos, preferiblemente en combinación con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Cuando los compuestos se emplean en las anteriores aplicaciones, se pueden combinar con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, disolventes, diluyentes y similares y pueden ser administrados por vía oral en formas tales como tabletas, cápsulas, polvos dispersables, gránulos o suspensiones que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 0,05 a 5% de agente de suspensión, jarabes que contienen, por ejemplo, de aproximadamente 10 a 50% de azúcar y elixires que contienen, por ejemplo, de 20 a 50% de etanol, y similares, o por vía parenteral en la forma de soluciones estériles inyectables o suspensiones que contienen de aproximadamente 0,05 a 5% de agente de suspensión en un medio isotónico. Estas preparaciones farmacéuticas pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente 25 a aproximadamente 90% del ingrediente activo en combinación con el vehículo, más habitualmente entre aproximadamente 5% y 60% en peso.

La dosis eficaz del ingrediente activo empleado puede variar dependiendo del compuesto particular empleado, el modo de administración y la gravedad del estado tratado. Sin embargo, en general, se obtienen resultados satisfactorios cuando los compuestos de la invención se administran a dosis diarias de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal del animal, preferiblemente dadas en dosis divididas, dos a cuatro veces al día, o en forma de liberación sostenida. Para los mamíferos más grandes, la dosis diaria total es de aproximadamente 1 a 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 2 a 80 mg. Las formas de dosificación adecuadas para uso interno comprenden de aproximadamente 0,5 a 500 mg del compuesto activo en mezcla íntima con vehículo sólido o líquido farmacéuticamente aceptable. Este régimen de dosificación se puede ajustar para que haya una respuesta terapéutica óptima. Por ejemplo, se pueden administrar diariamente varias dosis divididas o se puede reducir proporcionalmente la dosis según indiquen las exigencias de la situación terapéutica.

Estos compuestos activos se pueden administrar por vía oral así como por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Los vehículos sólidos incluyen almidón, lactosa, fosfato dicálcico, celulosa microcristalina, sacarosa y caolín, mientras que los vehículos líquidos incluyen agua estéril, polietilén glicoles, agentes tensioactivos no-iónicos y aceites comestibles tales como aceite de maíz, aceite de cacahuete y aceite de sésamo, en cuanto apropiados a la naturaleza del ingrediente activo y a la forma de administración particular deseada. Se puede incluir ventajosamente los auxiliares que se acostumbran a utilizar en la preparación de composiciones farmacéuticas, tales como agentes de sabor, agentes colorantes, agentes conservantes y antioxidantes, por ejemplo, vitamina E, ácido ascórbico, BHT y BHA.

Las composiciones farmacéuticas preferidas desde el punto de vista de su fácil preparación y administración son composiciones sólidas, particularmente tabletas y cápsulas rellenas de sólido o rellenas de líquido. Se prefiere la administración oral de los compuestos.

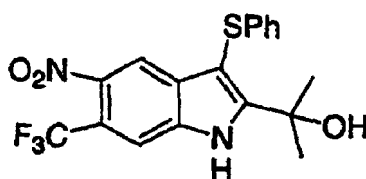
Estos compuestos activos pueden administrarse también peritonealmente o intraperitonealmente. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos como base libre o sal farmacéuticamente aceptable se pueden preparar en agua mezclados adecuadamente con un agente tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones se pueden preparar también en glicerina, polietilenglicoles líquidos y mezclas de ellos en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para su uso como inyectables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación, en el momento de utilizarlas, de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida que sea fácil de salir de la jeringuilla. Debe ser estable en las condiciones de manufactura y almacenamiento y debe estar preservada de la acción de la contaminación de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol (por ejemplo glicerina, propilenglicol, y polietilenglicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos y aceite vegetal.

Los siguientes ejemplos no limitativos sirven para ilustrar la preparación y el uso de los compuestos de la invención.

Ejemplo 1

2-(5-Nitro-3-fenilsulfanil-6-trifluorometil-1-H-indol-2-il)-propan-2-ol



Se agitó 2-(5-nitro-6-trifluorometil-1-H-indol-2-il)-propan-2-ol (192 mg, 0,669 mmoles) con (PhS)₂ (320 mg, 1,467 mmoles) en DMF (4 ml). Al cabo de 64 horas, la reacción se trató por extracción con EtOAc/agua. La capa orgánica se lavó varias veces con salmuera. Se secó la capa orgánica, se concentró y purificó por columna de gel de sílice (EtOAc/al 55%/hexano) para dar el compuesto del título (19 mg, 10%) con el material de partida recuperado (50 mg).

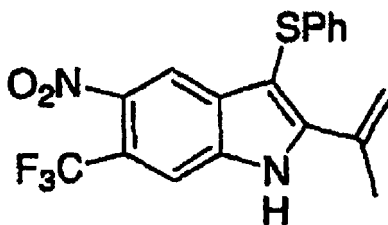
RMN-¹H (CDCl₃) δ 9,71 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,95 (d, 2H, J=8,8 Hz), 1,81 (s, 6H)

MS (m/z) 395 (MH)

HRMS	calculado M ⁺ para C ₁₈ H ₁₅ F ₃ N ₂ O ₃ S	396.0755
	encontrado	396.0760

Ejemplo 2

2-Isopropenil-5-nitro-3-fenilsulfanil-6-trifluorometil-1H-indol



Se agitaron 2-(3-yodo-5-nitro-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol (263 mg, 0,635 mmoles) y CuSPh (330 mg, 1,9 mmoles) en DMF (2 ml) durante 16 horas a 100°C. Después del tratamiento acuoso normal (EtOAc/agua), purificación sobre gel de sílice (EtOAc) 5%-20%/hexano) se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (18 mg, 8%) junto con otro producto, 2-(5-nitro-3-fenilsulfanil-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol (35 mg, 14%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ 8,20 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,01-7,25 (m, 5H), 5,81 (s, 1H), 7,10 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 2,32 (s, 3H)

MS (m/z) 377 (MH⁻)

HRMS	calculado MH ⁺ para C ₂₃ H ₂₁ CN ₂ O ₃ S	378.0650
	encontrado	378.0649

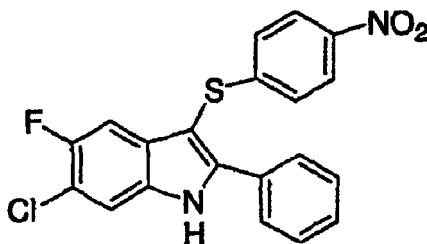
5

Ejemplo 3

10 6-Cloro-5-fluoro-3-(4-nitro-fenilsulfanil)-2-fenil-1H-indol

15

20



25

A una solución de 6-cloro-5-fluoro-2-fenil-1H-indol (24 mg, 0,10 mmoles) en DMF (1,0 ml) se añadió NaH (dispersión al 60% en aceite mineral, 6,0 mg, 0,15 mmoles). Al cabo de 30 minutos a temperatura ambiente, se añadió una solución de disulfuro de 4-nitrofenilo (34 mg, 0,11 mmoles) en THF (0,8 ml). Al cabo de 1 hora, se apagó la mezcla de reacción con agua (5 ml). Después de extraer con EtOAc (2x30 ml), se secaron las capas orgánicas sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto bruto se purificó sobre columna de gel de sílice (EtOAc al 5%/hexano) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (36 mg, 90%).

30

RMN-¹H (CDCl₃) δ 9,12 (s, 1H), 8,02 (d, 2H, J=10,0Hz), 7,68-7,40 (m, 5H), 7,74 (m, 2H), 7,12 (d, 2H, J=10,0 Hz)

MS (m/z) 397 (MH)

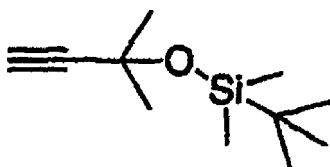
35

Ejemplo 4

40

1A. *terc*-Butil-(1,1-dimetil,prop-2-inilo)-dimetil-silano

45



50

Se mezcló 2-metil-but-3-in-2-ol (2,20 g, 26,2 mmoles) en DCM con 2,6-lutadina (0,1 ml, 78,6 mmoles). Se añadió lentamente TBSOT (6,6 ml, 28,8 mmoles) a la mezcla de reacción. Después de 2 horas a temperatura ambiente, se añadió una cantidad extra de TBSOTf (1,5 ml). Al cabo de 16 horas a temperatura ambiente, se apagó la reacción con solución acuosa de HOAc al 10% (400 ml). El producto se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. La purificación del producto bruto en columna de gel de sílice (Foxy, EtOA/hexano 3:7) dio el producto deseado como líquido incoloro (4,12 g, 80%).

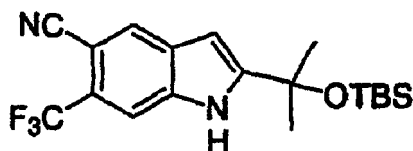
55

RMN-¹H (CDCl₃) δ 2,58 (s, 1H), 0,62 (s, 6H)

60

1B. 2-[1-(*terc*-Butil-dimetil-silanilo)-1-metil,etil]-6-trifluorometil-1H-indol-5-carbonitrilo

65



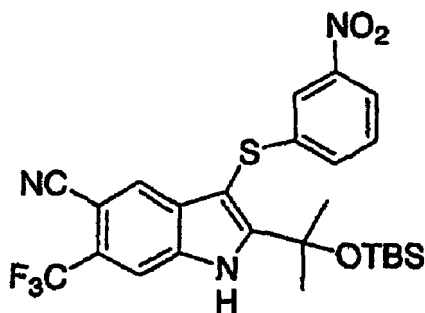
ES 2 314 739 T3

Se mezclaron N-(4-ciano-2-yodo-5-trifluorometil-fenil-metanosulfoamida (1.96 g, 5,0 mmoles), terc-butil-(1,1-dimetil-prop-2-iniloxi)-dimetil-silano (992 mg, 5,0 mmoles), PdCl₂ (PPh₃)₂ (175 mg, 0,25 mmoles), NEt₃ (1,4 ml, 10,0 mmoles), en DMF, (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se lavaron con solución de LiCl al 10% y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron hasta un aceite pardo. El aceite pardo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 1,3 y acetato de etilo al 10%/hexanos. El producto se obtuvo como sólido blanco (306 mg, 16%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ 8,75 (s, 1H), 7,92 (s 1H), 7,67 (s, 1H), 6,27 (d, J=1,2 Hz, 1H), 1,58 (s, 6H), 0,85 (s, 9H), 0,3 (s, 6H)

MS (m/z) 405 (MNa⁺) 381 (MH⁻)

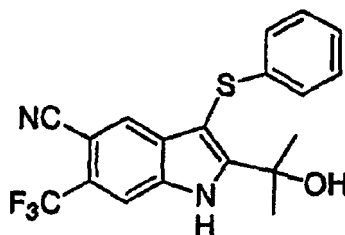
C. 2-[1-terc-Butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-etil]-3-(3-nitrofenilsulfanil)-6-trifluoro-metil-1H-indol-5-carbonitrilo



El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 63% siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 partiendo de disulfuro de 3-nitrofenilo y 2-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi-1-metil-etil-6-trifluorometil-1H-indol-5-carboxamida.

MS (m/z) 534 (MH⁻)

D. 2-(1-Hidroxi-1-metil-etil)-3-(3-nitro-fenilsulfanil)-6-trifluorometil-1H-1H-indol-5-carbonitrilo



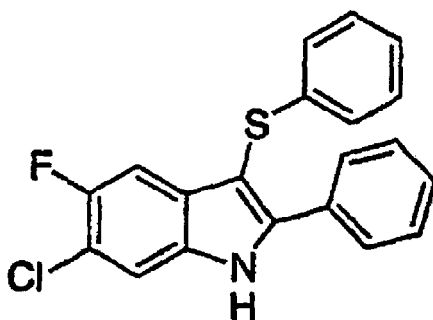
Se agitó 2-[1-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-1-metil-etil]-3-(3-nitrofenil-sulfanil)-6-trifluorometil-1 H-indol-5-carbonitrilo (33 mg, 0,060 mmoles) en THF (1 ml) con TBAF (1 M en THF) (0,1 ml, 0,1 mmol). Se dejó que procediese la reacción toda la noche y se purificó por cromatografía en columna eluyendo con etanol del 0 al 1%/clorometano. Se obtuvieron 17 mg (71%) del producto deseado.

RMN-¹H (Acetona-d₆) δ 11,75 (s, 1H), 8,19 (s 1H), 8,08 (s, 1H) 7,98-7,96 (m, 1H), 7,81 (t, J=2,0 Hz, 1H), 7,54 (t, J= 8,0 Hz, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H) 2,83 (s, 1H), 1,75 (s, 6H)

MS (m/z) 444 (MNa⁺) 420 (MH)

Ejemplo 5

6-Cloro-5-fluoro-2-fenil-3-fenilsulfanil-1H-indol



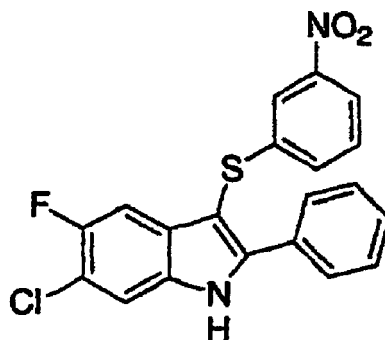
Se preparó el compuesto del título con un rendimiento del 64% siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 3 partiendo de disulfuro de fenilo.

RMN-¹H (CDCl₃) δ 8,50 (s, 1H), 7,75-7,73 (m, 2H), 7,48-7,39 (m, 4H) 7,34 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 7,10-7,05 (m, 3H)

MS (m/z) 405 (MNa⁺) 381 (MH)

Ejemplo 6

8-Cloro-5-fluoro-3-(3-nitro-fenilsulfanil)-2-fenil-1H-indol



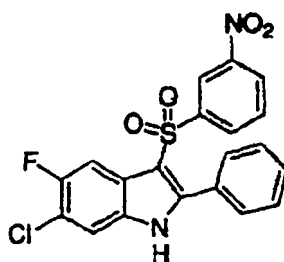
El compuesto del título se preparó con un rendimiento del 54% siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 4 partiendo de disulfuro de 3-nitrofenilo.

RMN-¹H (CDCl₃) δ 8,70 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,84 (t, J = 1,2 Hz, 1H) 7,72-7,70 (m, 2H), 7,52 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,47-7,45 (m, 3H), 7,34-7,29 (m, 3H)

MS (m/z) 421 (MNa⁺) 397 (MH⁻)

Ejemplo 7

6-Cloro-5-fluoro-3-(3-bencenosulfonil)-2-fenil-1H-indol



ES 2 314 739 T3

Se preparó una solución de 6-cloro-5-fluoro-3-(3-nitro-fenilsulfanil)-2-fenil-1H-indol (45 mg, 0,11 mmoles) en diclorometano (10 ml) con la mayor parte del material soluble. A esta solución se añadió ácido m-cloroperoxibenzoico (60 mg, 0,242 mmoles, estimado como 70% puro). La solución se hizo transparente y de color pardo. Se añadió a la solución una solución acuosa de carbonato de sodio 1M y diclorometano. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía sobre columna eluyendo con acetato de etilo/hexano al 28%. El producto se obtuvo como un sólido blanco (34 mg, 72%).

RMN-¹H (Acetona-d₆) δ 12,60 (s, 1H), 8,06 (d, J=10,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J=10,2 Hz, 1H), 7,71-7,64 (m, 5H), 7,59-7,42 (m, 6H)

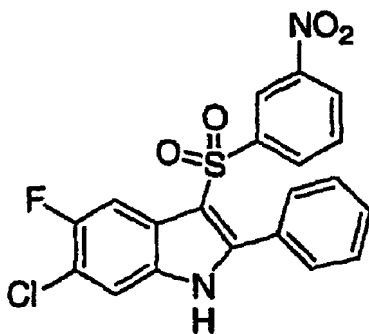
MS (m/z) 384 (MH⁻)

Análisis para C₂₀H₁₃ClFNO₂S

calculado:	C, 62,26;	H, 3,40;	N, 3,63
encontrado:	C, 61,12;	H, 3,25;	N, 3,52

Ejemplo 8

6-Cloro-5-fluoro-3-(3-nitro-bencenosulfonil)-2-fenil-1H-indol



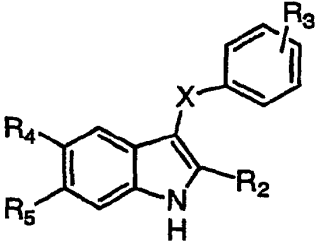
Se preparó el compuesto del título según el procedimiento descrito en el Ejemplo 7 partiendo de 6-cloro-5-fluoro-3-nitrofenilsulfanil-2-fenil-1H-indol.

RMN-¹H (Acetona-d₆) δ 11,75 (s, 1H), 8,39-8,36 (m, 1H), 8,27 (t, J=1,9 Hz, 1H), 8,11-8,07 (m, 2H), 7,76 (t, J=6,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J=6,3 Hz, 1H), 7,63- 7,50 (m, 5H)

MS (m/z) 431 (MH⁺) 429 (MH⁻)

(Tabla pasa a página siguiente)

TABLA 1

								
Ej.	X	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	MF	inh.@3μM	IC ₅₀ [nM]
1	S		H	NO ₂	CF ₃	C ₂₃ H ₂₁ N ₂ O ₃ S	99%	62 nM
2	S		H	NO ₂	CF ₃	C ₂₃ H ₂₁ N ₂ O ₃ S		>10.000
	S		H	F	Cl		86%	306
3	S	Ph	3-NO ₂	F	Cl	C ₂₃ H ₂₁ N ₂ O ₃ S	86%	1395
4	S		3-NO ₂	CN	CF ₃	C ₁₉ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	69%	2190
5	S	Ph	3-NO ₂	F	Cl	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O ₃ S	103%	1761
6	SO ₂	Ph	3-NO ₂	F	Cl	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₄ S	99%	1900
7	SO ₂	Ph	H	F	Cl	C ₂₅ H ₂₀ F ₆ N ₂ O ₃ S	55%	3622
8	SO ₂	Ph	H	F	Cl	C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₄ S	82%	3181

Ejemplo 9

Pruebas in vitro - ensayo de T47D

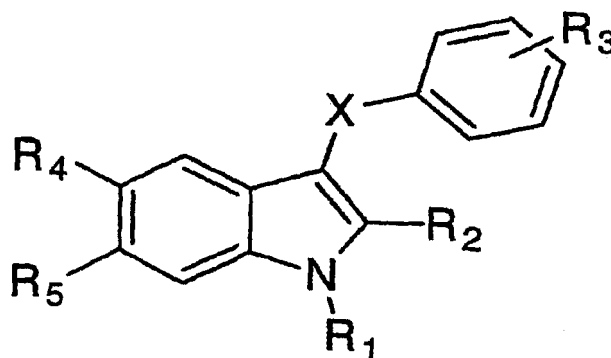
Se hacen crecer células de cáncer de mama humano T47D en medio RPMI sin rojo fenol (Invitrogen) que contiene 10% (volumen/volumen) de suero bovino fetal (FBS; Hyclone) inactivado por calor, 1% (volumen/volumen) de penicilina-estreptomycin (Invitrogen), 1% (peso/volumen) de glutamina (Invitrogen) y 10 mg/ml de insulina (Sigma). Las condiciones de incubación son 37°C en un entorno de dióxido de carbono al 5% (volumen/volumen) humidificado. Para el ensayo se colocan en placa las células en placas de cultivo de tejidos de 96 pocillos a 10.000 células por pocillo en un medio de ensayo sin rojo fenol [RPM] (Invitrogen) que contenía 5% (volumen/volumen) de FBS (Hyclone) tratado con carbón y 1% (volumen/volumen) de penicilina-estreptomycin (Invitrogen). Dos días más tarde, el medio se decanta y se añaden los compuestos a una concentración final de 0,1% (volumen/volumen) de sulfóxido de dimetilo en medio de ensayo fresco. Veinticuatro horas más tarde se realiza un ensayo de fosfatasa alcalina utilizando un kit SEAP (BD Biosciences Clontech, Palo Alto, CA). En pocas palabras, se decanta el medio y las células se fijan durante 30 minutos a temperatura ambiente con 5% formalina (Sigma) al 5% (volumen/volumen). Las células se lavan una vez con solución salina de Hank tamponada (Invitrogen) a temperatura ambiente. Se añaden volúmenes iguales (0,05 ml) de tampón de dilución 1X, tampón de ensayo y mezcla sustrato/potenciador 1:20. Al cabo de 1 hora de incubación a temperatura ambiente en la oscuridad, se transfiere el lisato a una placa blanca de 26 pocillos (Dynex) y se lee la luminiscencia utilizando un LuminoSkan Ascent (Thermo Electron, Woburn, MA).

Ejemplo 10

Aunque la anterior memoria descriptiva describe los principios de la presente invención con ejemplos dados con propósito ilustrativo, habrá de entenderse que la práctica de la invención abarca todas las variaciones, adaptaciones y modificaciones usuales que entren dentro del marco de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



fórmula (I)

donde:

X es igual a S, S(O) ó SO₂;

R₁ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo de C₁₋₈, cicloalquilo, aralquilo y heteroaril-alquilo, donde el grupo cicloalquilo, aralquilo, o heteroaril-alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, NO₂, CF₃, CN y CO₂H;

R₂ es alquilo de C₁₋₈ o alquenilo de C₂₋₈ opcionalmente sustituido con uno o más entre metilo, hidroxilo o CH₂OH, o R₂ es arilo opcionalmente sustituido con CF₃, CN, NO₂, alquilo de C₁₋₈ o O-alquilo de C₁₋₈, siempre que, cuando R₂ está opcionalmente sustituido con alquilo de C₁₋₈, o alquenilo de C₂₋₈, entonces R₄ y R₅ no pueden ser halógeno,

R₃ es hidrógeno, NO₂, halógeno, alquilo de C₁₋₈, CN ó CF₃

R₄ es halógeno, NO₂ ó CN

R₅ es halógeno o CF₃

siempre que R₄ sea NO₂ o CN cuando R₅ es CF₃ y R₄ sea halógeno cuando R₅ es halógeno y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto según la reivindicación 1 donde:

X es S o SO₂, R₁ es hidrógeno, R₂ es fenilo, R₃ es hidrógeno, 3-NO₂ ó 4-NO₂, R₄ es F y R₅ es Cl.

3. El compuesto según la reivindicación 1 donde

X es S, R₁ es hidrógeno, R₂ es 2-propan-2-ol ó 2-isopropenilo, R₃ es hidrógeno u 3-NO₂, R₄ es NO₂ ó CN, y R₅ es CF₃.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 donde

X es SO₂, R₁ es hidrógeno, R₂ es grupo 2-propan-2-ol o grupo 2-isopropenilo, R₃ es hidrógeno o grupo 3-NO₂, R₄ es NO₂ o CN, R₅ es CF₃.

5. El compuesto 1 seleccionado del grupo que consiste en 2-(5-nitro-3-fenilsulfanil-6-trifluorometil-1H-indol-2-il)-propan-2-ol, 6-cloro-5-fluoro-3-/4-nitro-fenilsulfanil)-2-fenil-1H-indol y 6-cloro-5-fluoro-2-fenil-3-fenil-sulfanil-1H-indol.

6. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para tratar un trastorno mediado por receptor de progesterona.

ES 2 314 739 T3

8. El compuesto según la reivindicación 7 donde el trastorno mediado por un receptor de progesterona se selecciona del grupo de relacionados con el tratamiento y/o prevención de amenorrea secundaria, hemorragia disfuncional, leiomioma uterino, endometriosis, síndrome de ovario poliquístico, carcinomas y adenocarcinomas del endometrio, ovario, mama, colon, próstata.

9. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para contracepción.

10. Una composición según la reivindicación 6 para el tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de progesterona.

11. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en combinación con estrógeno o un agonista de estrógeno para utilizarlo como contraceptivo.

12. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de un trastorno mediado por un receptor de progesterona.