



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
  
ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 312 965**

(51) Int. Cl.:

**C07J 63/00** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04712555 .4**

(96) Fecha de presentación : **19.02.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1594886**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **16.11.2005**

(54) Título: **Sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il-2-sustituidos con efectos antitumoral.**

(30) Prioridad: **19.02.2003 DE 103 07 103**

(73) Titular/es: **Sterix Limited  
190 Bath Road  
Slough, Berkshire SL1 3XE, GB**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.03.2009**

(72) Inventor/es: **Hillisch, Alexander;  
Peters, Olaf;  
Gege, Christian;  
Siemeister, Gerhard;  
Unger, Eberhard y  
Menzenbach, Bernd**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.03.2009**

(74) Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 312 965 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il-2-sustituidos con efecto antitumoral.

5 La presente invención se refiere a sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il 2-sustituidos, a composiciones que los contienen y a su utilización para la preparación de fármacos que presentan una actividad antitumoral.

10 Los microtúbulos son organelas que ocurren en la mayoría de las células eucariontes y desempeñan allí una serie de funciones, tales como mitosis, movimientos intracelulares, migración celular y el diseño de la forma celular. Los microtúbulos son polímeros de tubulina, que por su parte constituye un dímero constituido por una unidad  $\alpha$  y una unidad  $\beta$ . Dichos heterodímeros están unidos a dos moléculas de guanosintrifosfato (GTP), estando uno de los GTP unido fijamente y siendo el otro intercambiable. Los heterodímeros polimerizan en una disposición cabeza a cola para proporcionar macromoléculas filiformes, los denominados protofilamentos, que por su parte se agregan formando organelas tubulares, los microtúbulos.

15 Los microtúbulos están sujetos a una formación y una degradación continua. El equilibrio entre crecimiento y degradación depende de la disponibilidad de nuevas subunidades de GTP-tubulina y de la velocidad de hidrólisis del segundo GTP unido. Al extremo positivo, se les unen nuevas subunidades, mientras que del extremo negativo se eliminan subunidades por difusión.

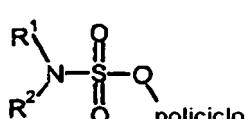
20 Es conocido que las sustancias citotóxicas, tales como colchicina, vinblastina, vincristina, taxol, epotilonas, podofilotoxina, steganicina, combretastatina y 2-metoxiestradiol afectan a la formación y degradación de los microtúbulos (polimerización de tubulina y despolimerización de tubulina) y por tanto pueden influenciar en la división celular con especificidad de fases. Esto se refiere en particular a células neoplásicas de rápido crecimiento cuyo crecimiento se 25 ve sustancialmente inafectado por mecanismos de regulación intracelulares. Los principios activos de este tipo son básicamente adecuados para el tratamiento de tumores malignos.

Fotsis *et al.* Nature 1994, 368, 237-239 dan a conocer que 2-metoxiestradiol inhibe el crecimiento de tumores y la angiogénesis.

30 Cushman *et al.* J. Med. Chem. 1995, 38, 2041-2049 han investigado el efecto citotóxico e inhibidor de la polimerización de tubulina de 2-metoxiestradiol y han expuesto en J. Med. Chem. 1997, 40, 2323-2334 que los derivados de 2-alcoxi-6-oximinoestradiol inhiben la polimerización de tubulina así como la unión de [ $^3$ H]-colchicina a tubulina. Los derivados de 2-alcoxi-6-oximinoestradiol mencionados en la presente memoria presentan, con relación a la inhibición 35 de la polimerización de tubulina, una actividad similar a la de 2-etoxiestradiol, el cual presenta una mayor actividad que 2-metoxiestradiol.

Por otro lado, los esteroide-3-sulfamatos se han descrito en la literatura como sustancias inhibidoras de la esteroi-desulfatasa:

40 El documento WO 93/05064 se refiere, entre otros, a compuestos de la fórmula



50 en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son, independientemente uno del otro, hidrógeno o un grupo metilo, con la condición de que por lo menos uno de los radicales R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> sea un átomo de H y el radical O-políciclo un 3-esterol cuyo éster sulfático puede ser hidrolizado por una enzima con actividad de esteroidesulfatasa. En la posición 2 del esqueleto de esteroide, no se han descrito explícitamente compuestos sustituidos específicamente.

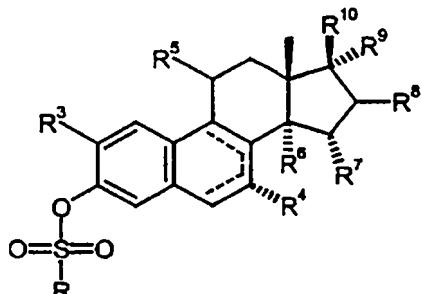
55 La patente US nº 6.011.024 se basa en el documento WO 93/05064 y comprende por ejemplo todos los compuestos en los que la función primaria de sulfamato está unida a un anillo hexagonal. En la posición 2 del esqueleto del esteroide, otra vez no se han descrito explícitamente compuestos sustituidos específicamente.

60 El documento WO 96/05216 se refiere a derivados de estra-1,3,5(10)-trienosulfamato no sustituidos en C2.

# ES 2 312 965 T3

El documento WO 96/05217 se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen principios activos de la fórmula general

5



10

15

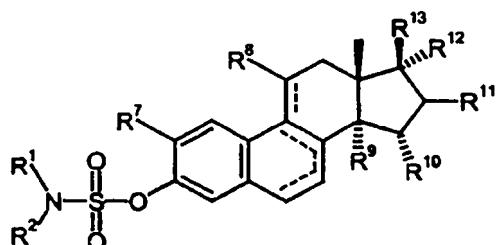
20

en la que R es NH<sub>2</sub>, R<sup>3</sup> es un grupo C<sub>1-5</sub>-alcoxi, OH; R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> y R<sup>10</sup>, independientemente uno de los otros, son H, OH; R<sup>6</sup> y R<sup>10</sup> juntos pueden representar O. Las composiciones farmacéuticas conocidas a partir de dicho documento pueden utilizarse para el control de la fertilidad femenina, HRT climatérico y para el tratamiento de cuadros clínicos ginecológicos y andrológicos, tales como el carcinoma de mama o próstata.

El documento WO 97/14712 se refiere a derivados de esteroidesulfamatos de la fórmula general

25

30



35

40

45

50

55

60

65

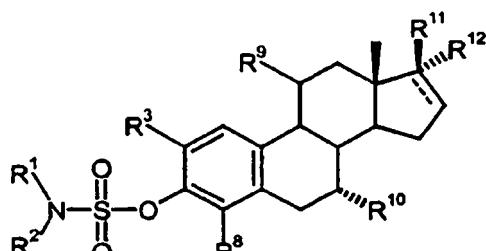
en la que R<sup>1</sup> es un grupo acilo, aloxicarbonilo, aminocarbonilo, sulfonilo o sulfonamidilo, R<sup>2</sup> puede representar un átomo de hidrógeno o de un metal, R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, independientemente el uno del otro, pueden representar H, OH y C<sub>1-5</sub>-alcoxi; R<sup>13</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>11</sup>, independientemente uno de los otros, pueden representar H u OH.

El documento WO 98/42729 se refiere a 1,3,5-estratrien-3-monosulfamatos 16-halogenosustituidos así como a 3,17β-bissulfamatos, que pueden estar alcoxi-sustituidos en C2. La sustitución 16-halogeno aumenta tanto el efecto inhibidor de sulfatasa como la estrogenicidad de los derivados de sulfamato correspondientes.

La incorporación de una función 17-sulfamato además de la función 3-sulfamato reduce drásticamente la estrogenicidad.

El documento WO 98/24802 se refiere a sulfamatos que inhiben la estronasulfatasa. Se menciona explícitamente el 2-metoxiestronasulfamato. El campo de terapia potencial mencionado en la descripción es el carcinoma de mama, pero no el carcinoma de próstata.

El documento WO 99/33858 describe también inhibidores de la estronasulfatasa de la fórmula



en la que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, independientemente el uno del otro, representan H, alquilo, o juntos piperidino, morfolino, pipеразино; R<sup>3</sup> representa H, CN, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>; R<sup>8</sup> representa H, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>. En la descripción, se menciona el carcinoma de mama como campo de terapia posible.

En los documentos WO 99/33859 y US°2002/0032180, se describen compuestos antiestrógenos que resultan adecuados para el tratamiento de diferentes enfermedades, especialmente las que son dependientes de estrógeno. Los

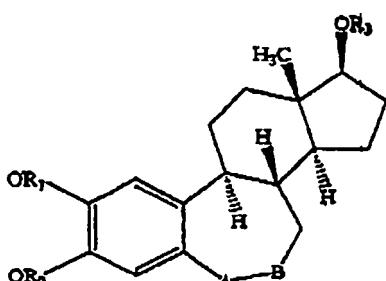
# ES 2 312 965 T3

compuestos preferidos presentan un esqueleto básico de estra-1,3,5(10)-trieno y están sustituidos en la posición 11 y en la 17. Particularmente preferido es el 17-desoxi-estra-1,3,5(10)-trieno. Entre las fórmulas generales, se incluyen también los sulfamatos de D-homo-estra-1,3,5(10)-trien-3-il 2-sustituidos, pero no se mencionan los compuestos correspondientes explícitamente.

5 El documento WO 99/64013 se refiere a una composición farmacéutica de un derivado de sulfamato con un modificador de células señal (tal como, por ejemplo, TNF $\alpha$ ). En esta combinación, 2-metoxiestronasulfamato se reivindica explícitamente como sulfamato preferido; sin embargo, un gran número de otros esteroide-3-sulfamatos están comprendidos en el alcance de la fórmula general. Como mecanismo de acción para las composiciones farmacéuticas 10 según la invención o para los esteroide-3-sulfamatos contenidos en las mismas (preferentemente con por lo menos un sustituyente 2-alcoxi) se describen 1) la inhibición de la resorción de glucosa en células tumorales, 2) la inhibición de la tumorangiogénesis, 3) la degradación de los microtúbulos, 4) la inducción de la apoptosis. El documento WO 00/76487 se refiere a sustancias que inhiben la actividad de aromatasa inducida por TNF $\alpha$ . Entre los sulfamatos reivindicados, se incluyen 2-alcoxiestrona-3-sulfamatos, preferentemente 2-metoxiestronasulfamato.

15 El documento WO 01/30803 se refiere a B-homoestra-1,3,5(10)-trienos como moduladores de la polimerización de tubulina, en particular se refiere a compuestos de la fórmula general,

20



25

30

en la que, según sus formas de realización preferidas, A significa C=O, NR<sup>4</sup>; CHO ó CHNHCOR<sup>6</sup> y B significa CH<sub>2</sub>, R<sup>1</sup> se ha seleccionado de entre el grupo constituido por H, metilo, etilo, i-propenilo, n-propilo e i-propilo, R<sup>2</sup> y R<sup>4</sup> se 35 han seleccionado de entre el grupo constituido por H, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, acetilo, propionilo, butirilo e isobutirilo, R<sup>3</sup> se ha seleccionado de entre el grupo constituido por H, acetilo, propionilo, butirilo e isobutirilo, y R<sup>5</sup> se ha seleccionado de entre el grupo constituido por H, acetilo, propionilo, butirilo e isobutirilo.

40 El documento WO 01/18028 describe esteroide-3-sulfamatos N-acil-18a-sustituidos no estrógenos que inhiben la estronasulfatasa, tal como, por ejemplo 16 $\alpha$ -fluoro-2-metoxi-18a-homoestradiol-(N-acetilsulfamato) o 16 $\alpha$ -fluoro-2-metoxi-18a-homoestrona-(N-acetilsulfamato).

45 En Cancer 2000, 85, 983-994, se comparan la apoptosis inducida por 2-metoxiestradiol, docetaxel y paclitaxel en células de hepatoma y su correlación con especies de oxígeno reactivas.

Potter *et al.* Int. J. Cancer 2000, 85, 584-589, han investigado la acción de 2-metoxiestronasulfamato en comparación con 2-metoxiestrona sobre el crecimiento de células cancerígenas de mama y tumores de mama inducidos y descubierto que el 2-metoxiestronasulfamato presenta un potencial considerable terapéutico para el tratamiento del cáncer del mama.

50 Potter *et al.* Molecular and Cellular Endocrinology 2000, 160, 61-66 han investigado la inhibición de la absorción de la desoxiglucosa por células de cáncer de mama MCF-7 provocada por 2-metoxiestrona y 2-metoxiestrona-3-sulfamato, que inhiben la absorción de glucosa en un 25 a un 49% con 10  $\mu$ M (igualmente 2-metoxiestradiol y 2-metoxiestrona) y han llegado a la conclusión de que la capacidad de dichos compuestos de inhibir la absorción de glucosa podría conferirles un potencial terapéutico para la inhibición del cáncer de mama.

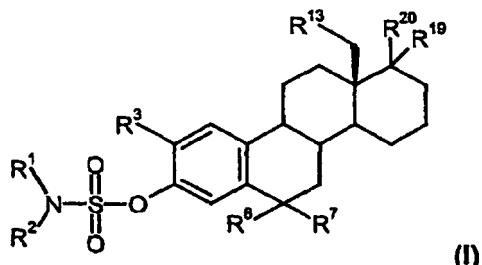
55 Potter *et al.* Cancer Research 2000, 60, 5441-5450 han descrito 2-metoxiestronasulfamato y 2-ethoxiestronasulfamato como nuevos compuestos activos antimicrotúbulos, que presentan una actividad anticancerígena *in vitro* en células de carcinomas de mama y por tanto podrían ser activos también *in vivo*. En J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 1999, 69, 227-238, se describe que la inhibición de la actividad de la esteroidesulfatasa constituye un importante punto de partida para el tratamiento de carcinomas de mama dependientes de hormonas. Se mencionan explícitamente 2-metoxiestronasulfamato, 17-desoxiestronasulfamato y estronasulfamato. Aunque los sulfamatos monocíclicos o bicíclicos no esteroides inhiben la esteroidesulfatasa, no son tan eficaces como los derivados esteroides correspondientes.

60 65 El objetivo de la presente invención consiste en proporcionar compuestos adicionales que inhiban la polimerización de tubulina de forma eficaz.

# ES 2 312 965 T3

Según la invención, dicho objetivo de la presente invención se consigue proporcionando sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il 2-sustituidos de la fórmula general I:

5



10

15

en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, independientemente uno del otro, son un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-acilo o benzoilo,

20

R<sup>3</sup> es un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquiloxi o un radical -O-C<sub>n</sub>F<sub>m</sub>H<sub>o</sub>, en el que n=1, 2, 3, 4, 5 ó 6, m>1 y m+o=2n+1,

25

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> independientemente uno del otro, son un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxi, amino, o NHR<sup>8</sup>, en el que R<sup>8</sup> es un grupo acetilo, o

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> juntos son una oxima NOH,

30

R<sup>13</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo metilo,

35

R<sup>19</sup> es un átomo de hidrógeno o de fluoro,

R<sup>20</sup> es un átomo de hidrógeno o de fluoro o un grupo hidroxi o C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquiloxi, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquilo, o un radical -C<sub>n</sub>F<sub>m</sub>H<sub>o</sub>, en el que n=1, 2, 3, 4, 5 ó 6, m>1 y m+o=2n+1 o un grupo OSO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>NR<sup>2</sup>,

40

R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> juntos son un átomo de oxígeno, un grupo metileno, difluorometileno, o monofluorometileno o una oxima NOR<sup>21</sup>, en la que

R<sup>21</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquilo,

45

así como sus sales farmacéuticamente compatibles.

Según una segunda forma de realización, la invención se refiere a sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10-trien-3-il 2-sustituidos, tal como se han definido anteriormente, para ser utilizados como medicamento.

50

Según una tercera forma de realización, la invención se refiere a sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10-trien-3-il 2-sustituidos, tal como se han definido anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades tumorales.

55

Según una cuarta forma de realización, la invención se refiere a Sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10-trien-3-il 2-sustituidos, tal como se han definido anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de próstata.

60

Según una quinta forma de realización, la invención se refiere a Sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10-trien-3-il 2-sustituidos, tal como se han definido anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de mama.

Según una sexta forma de realización, la invención se refiere a preparaciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la fórmula general I, tal como se ha definido anteriormente, juntas con adyuvantes y/o vehículos líquidos farmacéuticamente compatibles.

Además, la presente invención comprende los nuevos compuestos como principios activos farmacéuticos, su aplicación terapéutica y las formas de administración farmacéuticas que contienen los nuevos compuestos.

65

Los compuestos según la invención de la fórmula general (I) o su sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para la preparación de un medicamento, en particular para el tratamiento de enfermedades tumorales que pueden resultar afectadas favorablemente por medio de la inhibición de la polimerización de tubulina.

# ES 2 312 965 T3

Se ha descubierto que los Sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il 2-sustituidos según la invención inhiben la polimerización de tubulina *in vitro* sorprendentemente en mayor grado que el propio 2-metoxiestradiol. Los compuestos según la invención inhiben de proliferación de células tumorales y presentan también un efecto antitumoral *in vivo*.

5 Además, los compuestos según la invención presentan una mejor biodisponibilidad oral que 2-metoxiestradiol.

Los grupos C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo para R<sup>3</sup> y R<sup>20</sup> pueden ser generalmente un grupo metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-, iso- o terc-butilo, n-, iso- o neo-pentilo.

10 El radical acilo R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> puede ser un radical formilo, acetilo, propionilo, butirilo o iso-butirilo.

El radical C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-alcoxi R<sup>3</sup> o R<sup>20</sup> puede ser un grupo metoxi, etoxi, n-propoxi, iso-propoxi, n-, iso- o terc.-butoxi, n-, iso- o neo-pentoxi.

15 Según la presente invención, resultan preferidos los compuestos de la fórmula general I, en los que

20 R<sup>1</sup> representa H, metilo, acetilo, propionilo, butirilo, en particular H,

R<sup>2</sup> representa H, acilo

R<sup>3</sup> representa metilo, etilo, metoxi, etoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi,

25 R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan ambos H o juntos una oxima,

R<sup>13</sup> representa H o metilo,

R<sup>19</sup> representa H,

30 R<sup>20</sup> representa H, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-alquiloxi, en particular H, OH.

35 Según la invención, resultan particularmente preferidos los compuestos mencionados a continuación y la utilización de los mismos:

1) Sulfamato de 2-metoxi-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il (1)

2) (N-acetil)sulfamato de 2-metoxi-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il

40 3) Sulfamato de 2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il (2)

4) (N-acetil)sulfamato de 2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il

45 5) Sulfamato de 2-metoxi-6-oximino-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il

6) Sulfamato de 2-metoxi-6-(O-metiloximino)-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il

50 7) Sulfamato de 6α-hidroxi-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il

8) Sulfamato de 6α-acetilamino-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il

9) Sulfamato de 2-metoxi-6-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il

55 10) Sulfamato de 17aα-hidroxi-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il (3a)

11) Sulfamato de 17aβ-hidroxi-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il (3b)

60 12) Bis-sulfamato de 2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,17aβ-diil (4)

13) Bis-(N-acetil)-sulfamato de 2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,17aβ-diil

14) Sulfamato de 17a-difluoro-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il

65 15) Sulfamato de 17aα-fluoro-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il

16) Sulfamato de 17aβ-fluoro-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il

# ES 2 312 965 T3

- 17) Sulfamato de 2-metoxi-17a-oximino-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
18) Sulfamato de 2-metoxi-17a-(metiloximino)-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
5 19) Sulfamato de 2,17a $\beta$ -dimetoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
20) (N-acetyl)sulfamato de 2,17a $\beta$ -dimetoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
10 21) Sulfamato de 17a $\beta$ -etoxi-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
22) (N-acetyl)sulfamato de 17a $\beta$ -etoxi-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
15 23) Sulfamato de 2-metoxi-17a $\beta$ -(n-propoxi)-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
24) Sulfamato de 2-metoxi-17a $\beta$ -metil-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
25) Sulfamato de 17a $\beta$ -difluorometil-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
26) Sulfamato de 17a $\beta$ -fluorometil-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
20 27) Sulfamato de 17a $\beta$ -etil-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
28) Sulfamato de 2-metoxi-17a(20)-metileno-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
29) Sulfamato de 17a(20)-difluorometileno-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
30 30) Sulfamato de 17a(20)-fluorometileno-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
31) Sulfamato de 2-metoxi-17a-oxo-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
32) (N-acetyl)sulfamato de 2-metoxi-17a-oxo-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
33) Sulfamato de 2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
35 34) (N-actil)sulfamato de 2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
35) Sulfamato de 2-metoxi-6-oximino-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
36) Sulfamato de 2-metoxi-6-(O-metiloximino)-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
40 37) Sulfamato de 6 $\alpha$ -hidroxi-2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
38) Sulfamato de 6 $\alpha$ -acetilamino-2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
45 39) Sulfamato de 17a $\beta$ -hidroxi-2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
40) Bis-sulfamato de 2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3,17a $\beta$ -diil  
41) Bis-(N-acetyl)-sulfamato de 2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3,17a $\beta$ -diil  
50 42) Sulfamato de 17a-difluoro-2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
43) Sulfamato de 17a $\alpha$ -fluoro-2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
55 44) Sulfamato de 17a $\beta$ -fluoro-2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
45) Sulfamato de 2-metoxi-17a-oximino-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
46) Sulfamato de 2-metoxi-17a-(metiloximino)-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
60 47) Sulfamato de 2,17a $\beta$ -dimetoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
48) Sulfamato de 17a $\beta$ -etoxi-2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
65 49) Sulfamato de 2-metoxi-17a $\beta$ -(n-propoxi)-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
50) Sulfamato de 2-metoxi-17a $\beta$ -metil-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il

# ES 2 312 965 T3

- 51) Sulfamato de 17 $\alpha\beta$ -difluorometil-2-metoxi-17 $\alpha$ ,18 $\alpha$ -dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
52) Sulfamato de 17 $\alpha\beta$ -fluorometil-2-metoxi-17 $\alpha$ ,18 $\alpha$ -dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
5 53) Sulfamato de 17 $\alpha\beta$ -etil-2-metoxi-17 $\alpha$ ,18 $\alpha$ -dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
54) Sulfamato de 2-metoxi-17 $\alpha$ (20)-metileno-17 $\alpha$ ,18 $\alpha$ -dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
10 55) Sulfamato de 17 $\alpha$ (20)-difluorometileno-2-metoxi-17 $\alpha$ ,18 $\alpha$ -dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
56) Sulfamato de 17 $\alpha$ (20)-fluorometileno-2-metoxi-17 $\alpha$ ,18 $\alpha$ -dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
15 57) Sulfamato de 2-etil-17 $\alpha$ -oxo-17 $\alpha$ -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
58) (N-acetil)sulfamato de 2-etil-17 $\alpha$ -oxo-17 $\alpha$ -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
59) Sulfamato de 2-etil-17 $\alpha$ -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
20 60) (N-acetil)sulfamato de 2-etil-17 $\alpha$ -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
61) Sulfamato de 2-etil-17 $\alpha\beta$ -hidroxi-17 $\alpha$ -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
62) Bis-sulfamato de 2-etil-17 $\alpha$ -homoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\alpha\beta$ -diil  
25 63) Bis-(N-acetil)-sulfamato de 2-etil-17 $\alpha$ -homoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\alpha\beta$ -diil  
64) Sulfamato de 2-etil-17 $\alpha\beta$ -metoxi-17 $\alpha$ -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
65) Sulfamato de 2-etil-17 $\alpha\beta$ -etoxi-17 $\alpha$ -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il.

30

## Datos farmacológicos

### 1. Inhibición de la polimerización de tubulina

35

Los compuestos según la invención se han ensayado en varios modelos. Los compuestos según la invención de la fórmula general I se distinguen por el hecho de que inhiben la polimerización de tubulina en mayor grado que el 2-metoxiestradiol. El ensayo *in vitro* del efecto sobre la polimerización de tubulina se realizó de la siguiente manera:

40

Una proteína microtubular se purificó según Shelanski *et al.* (Shelanski *et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1973, 70, 765-8) a través de ensamblaje/desensamblado cíclico a partir del cerebro de cerdo. Se utilizó un sistema de tampón de la siguiente composición: PIPES 20 mM (ácido 1,4-piperazinodietanósulfónico, pKa 6,8), NaCl 80 mM, MgCl<sub>2</sub> 0,5 mM, EGTA 1 mM (ácido etilenglicol-bis(2-aminoetilen)-tetraacético).

45

Para el ensayo del principio activo, se utilizaron concentraciones de proteína de 1 mg/ml (aproximadamente tubulina 10<sup>-5</sup> mM). La determinación de proteína se realizó según el método de Lowry (Lowry *et al.* J. Biol. Chem. 1951, 193, 265-75) con albúmina de suero bovino como estándar. El ensamblaje de los microtúbulos se llevó a cabo en presencia de GTP 0,25 mM y por calentamiento de las muestras a 37°C.

50

La formación de microtúbulos se comprobó por medio de turbidimetría a una longitud de onda de 340 nm. El estado de equilibrio en el que la proteína microtubular ya no presenta un aumento de la concentración de ensamblado (según la concentración de microtúbulos) y el valor de turbidez ya no incrementa, se alcanza típicamente tras 20 minutos.

55

El ensayo de los principios activos se llevó a cabo por adición de los mismos al principio del ensamblaje o en el estado de equilibrio. Las desviaciones de las curvas de turbidez del control caracterizan su eficacia. Para el control de su acción y la evaluación de los valores de turbidez medidos, se realizó siempre una investigación con un microscopio electrónico de transmisión (CEM 902 A, Zeiss, Oberkochen, Alemania) de los ensamblados tras una coloración negativa con acetato de uranilo acuoso al 1%.

60

TABLA 1

65

Compuesto	Inhibición de la polimerización de tubulina IC <sub>50</sub> [μM]
2-Metoxiestradiol	2,7
(2)	0,95

# ES 2 312 965 T3

## 2. Inhibición de la proliferación de células

Los compuestos según la invención se distinguen por una inhibición potente de la proliferación de células.

5 Los cultivos de células de las siguientes líneas de células se produjeron en placas de microtítulo de 96 pozos:

1. Células de tumor de mama MaTu/ADR resistentes a multidrugs (Epo GmbH Berlín), 5.000 células/pozo
- 10 2. Células de tumor de colon humanas HCT116 (ATCC CCL-247), 3.000 células/pozo
- 15 3. Células de carcinoma de pulmón humanas de células no pequeñas NCI-H460 (ATCC HTB-177), 3.000 células/pozo
4. Células de tumor de próstata humanas DU145 (ATCC HTB-81), 5.000 células/pozo
- 15 5. Células de endotelio dermales microvasculares primarias humanas HMVEC, 7.500 células/pozo

Tras un tiempo de incubación de 24 horas a 37°C en una incubadora de cultivos celulares, las células de una placa de microtítulo se colorearon con cristal violeta (placa de referencia), mientras que las células en las placas de ensayo se incubaron con las sustancias de prueba en las concentraciones 0,1-10 µM así como solamente con el disolvente DMSO (control de disolvente) durante 4 días. La proliferación de células se determinó por coloración de las células con cristal violeta. La extinción de cristal violeta se determinó por fotometría a 595 nm. Se determinó el porcentaje del cambio del número de células en las placas de prueba después de normalización de los valores de extinción, relativa a la placa de referencia (0%) y a los controles de disolvente (100%). Se determinó la inhibición del crecimiento de células a medio máximo (IC50), que es la concentración de sustancia a la que un 50% del número de células de los controles estaba presente.

Compuesto	Inhibición de la proliferación de células IC50 [µM]				
	NCI-H460	HCT116	DU145	MaTu/ADR	HMVEC
<b>Taxol</b>	0,004	0,004	0,004	0,4	0,004
<b>2-Metoxiestradiol</b>	1,8	1,1	1,9	0,2	2,2
(1)	0,18	0,18	0,5	<0,1	0,22
(2)	0,6	0,6	0,6	0,2	0,5
(4)	1,8	1,8	2,8	0,8	0,6

## Dosificación

Por lo general, pueden esperarse resultados satisfactorios cuando las dosis diarias están comprendidas entre 5 µg y 50 mg de los compuestos según la invención por kg de peso corporal. En mamíferos más grandes, por ejemplo el hombre, la dosis diaria recomendada está comprendida entre 10 µg y 30 mg por peso corporal.

Las dosificaciones adecuadas para los compuestos según la invención están comprendidas entre 0,005 mg y 50 mg por día por kg de peso corporal, según la edad y constitución del paciente, pudiendo administrarse la dosis diaria necesaria por medio de un suministro único o múltiple.

Sin embargo, debido al efecto de depósito específico de los sulfamatos de estrógeno, los compuestos según la invención pueden administrarse también en intervalos mayores a una vez al día.

55 La formulación de los preparados farmacéuticos a base de los nuevos compuestos se lleva a cabo de manera de por sí conocida, procesando el principio activo con los excipientes, cargas, agentes que afectan a la desintegración, aglutinantes, humectantes, lubricantes, absorbentes, diluyentes, correctores del sabor, colorantes, etc., convencionales en la galénica y convirtiendo la mezcla resultante en la forma de administración deseada. Para ello, se hace referencia a Remington's Pharmaceutical Science, 15<sup>a</sup> Edición Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980).

Para la administración oral, resultan adecuados en particular comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, polvos, granulados, pastillas, suspensiones, emulsiones o soluciones.

65 Para la administración parenteral, son posibles preparaciones por inyección o infusión.

Para la inyección intraarticular, pueden utilizarse suspensiones cristalinas preparadas de forma adecuada.

# ES 2 312 965 T3

Para la inyección intramuscular, pueden utilizarse soluciones de inyección o suspensiones acuosas y aceitosas y las preparaciones de depósito correspondientes.

Para la administración rectal, los nuevos compuestos pueden utilizarse en forma de supositorios, cápsulas, soluciones (por ejemplo en forma de lavativas) y ungüentos tanto para la terapia sistémica como la local.

Para la administración pulmonar de los nuevos compuestos, los mismos pueden utilizarse en forma de aerosoles e inhalados.

Para la aplicación tópica, son posibles formulaciones en geles, ungüentos, ungüentos grasos, cremas, pastas, polvos, leche y tinturas. La dosificación de los compuestos de la fórmula general I en dichas preparaciones debería estar comprendida entre un 0,01% y un 20% para conseguir un efecto farmacológico suficiente.

La presente invención comprende los compuestos de la fórmula general I y su utilización para la preparación de un medicamento, en particular para el tratamiento de enfermedades tumorales que pueden ser afectadas favorablemente por la inhibición de la polimerización de tubulina.

Los compuestos según la invención de la fórmula general I se utilizan preferentemente para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades tumorales de las gónadas masculinas y femeninas, de los órganos sexuales masculinos y femeninos, incluidas las glándulas mamarias, en particular del carcinoma de próstata y carcinoma de mama.

Además, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto particularmente preferido según la invención, si se desea, en forma de una sal farmacéutica/farmacológicamente aceptable, sin o con sustancias auxiliares o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Dichas composiciones farmacéuticas y medicamentos pueden estar previstos para la administración oral, rectal, vaginal, subcutánea, percutánea, intravenosa o intramuscular. Contienen, además de los excipientes y/o diluyentes convencionales, por lo menos un compuesto particularmente preferido según la invención.

Los medicamentos según la invención se preparan de manera conocida con los excipientes o diluyentes sólidos o líquidos convencionales y las sustancias auxiliares farmacéutico-técnicas utilizadas convencionalmente según el tipo de administración deseado con una dosificación adecuada. Las preparaciones preferidas consisten en una forma de administración apta para la administración oral. Entre los ejemplos de formas de administración de este tipo, se incluyen comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas, píldoras, polvos, soluciones o suspensiones o también formas de depósito.

Las composiciones farmacéuticas que contienen por lo menos uno de los compuestos según la invención se administran preferentemente por vía oral.

Las preparaciones parenterales tales como soluciones de inyección resultan asimismo adecuadas. Entre los ejemplos de preparaciones, se incluyen también supositorios y agentes para la administración vaginal.

Los comprimidos adecuados pueden obtenerse por ejemplo mezclando el principio activo con sustancias auxiliares conocidas, por ejemplo diluyentes inertes, tales como dextrosa, azúcar, sorbitol, manitol, polivinilpirrolidona, agentes de desintegración, tales como almidón de maíz o ácido algínico, aglutinantes, tales como almidón o gelatina, lubricantes, tales como estearato de magnesio o talco y/o agentes para conseguir un efecto de depósito, tales como carboxipolimetileno, carboximetilcelulosa, acetato y ftalato de celulosa o acetato de polivinilo. Los comprimidos pueden estar asimismo constituidos por varias capas.

Por tanto, las grageas pueden prepararse recubriendo los núcleos preparados de forma análoga a los comprimidos con agentes utilizados convencionalmente en los recubrimientos de grageas, por ejemplo polivinilpirrolidona o goma laca, goma arábiga, talco, óxido de titanio o azúcar. La envoltura de dichas grageas puede estar asimismo constituida por varias capas, para las cuales pueden utilizarse las sustancias auxiliares mencionadas para los comprimidos.

Las soluciones o suspensiones que contienen los compuestos según la invención de la fórmula general I pueden contener adicionalmente agentes que mejoran el sabor, tales como sacarina, ciclamato o azúcar así como por ejemplo sustancias aromáticas, tales como vainilla o extracto de naranja. Además, pueden contener agentes auxiliares de suspensión, tales como carboximetilcelulosa sódica o conservantes, tales como p-hidroxibenzoatos.

Las cápsulas que contienen los compuestos de la fórmula general I pueden prepararse, por ejemplo, mezclando el(s) compuesto(s) de la fórmula general I con un excipiente inerte, tal como lactosa o sorbitol y encapsulando la mezcla en cápsulas de gelatina.

Los supositorios adecuados pueden prepararse, por ejemplo, mezclando los compuestos con excipientes previstos para tal fin, tales como grasas neutras o polietilenglicol o sus derivados.

# ES 2 312 965 T3

Los compuestos según la invención pueden administrarse combinados con uno o más de los siguientes principios activos para la terapia de carcinomas de próstata:

- 5        1) Antiandrógenos, tales como CPA, flutamida, Casodex, etc.
- 10      2) Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)
- 15      3) Inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, tal como finastride
- 20      4) Citostáticos
- 25      5) Inhibidores de la VEGF-cinasa
- 30      6) Antigestágenos
- 35      7) Antiestrógenos
- 40      8) Oligonucleótidos antisentido
- 45      9) Anticuerpos EGF
- 50      10) Estrógenos

Además, los compuestos según la invención de la fórmula general I pueden utilizarse para la terapia y profilaxis de otros estados clínicos no mencionados anteriormente.

Los compuestos según la invención de la fórmula general I pueden prepararse de la manera descrita a continuación:

La funcionalización del átomo C2 de un derivado de estra-1,3,5(10)-trien-17-ona se realiza preferentemente por acilación según Friedel-Crafts, tal como se ha descrito en la literatura (T. Nambara *et al.*, Chem. Pharm. Bull. 1979, 18, 474-480).

Después de cambiar el grupo protector en la posición 3 se genera una 2-carboxiestra-1,3,5(10)-trien-17-ona por medio de una oxidación según Baeyer-Villiger (M. B. Smith, J. March, Advanced Organic Chemistry, 5<sup>a</sup> Edición, Wiley & Sons 2001, 1417-1418 y las referencias mencionadas). El éster se saponifica y se convierte en un éter 2-alquilo, haciéndolo reaccionar con el haluro de alquilo correspondiente en condiciones básicas. Alternativamente, la 17-cetona puede reducirse y convertirse en el éter de forma conocida. La eliminación del grupo protector en la posición 3 se lleva a cabo tal como se ha descrito en la literatura (T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley & Sons 1999, p. 249-275). Dicho método u otros métodos conocidos por la literatura (P. N. Rao, J. W. Cessac, Steroids 2002, 67, 1065-1070 y las referencias mencionadas) pueden aplicarse de forma análoga a los derivados 17a-homo y 17a,18a-dihomo.

Los derivados 2-acilo obtenidos preferentemente por acilación según Friedel-Crafts pueden transformarse en los derivados 2-alquilos correspondientes por reducción con borohidruro sódico, seguido de hidrogenación.

Igualmente pueden prepararse, a partir de los derivados 2-funcionalizados, los derivados 17a-oxima, 17a-alquileno (reacción según Wittig, ver, por ejemplo, S. Schwarz *et al.* Pharmazie 2001, 56, 843-849), 17a-diflurometileno (reacción según Wadsworth-Emmons, S. R. Piettre, L. Cabanas, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 5881-5884), 17 $\alpha$ ,17 $\beta$ -alquilo correspondientes (por ejemplo R. H. Peters *et al.*, J. med. Chem. 1989, 32, 1642; G. E. Agoston *et al.* WO02/42319 y a continuación sulfamoilarse en la posición 3).

Según Cushman *et al.* (J. Med. Chem. 1997, 40, 2323), la síntesis de los derivados de estrógeno 6-funcionalizados se realiza por oxidación del derivado de estrógeno acetil-protégido con trióxido de cromo.

A partir de los derivados 17-ceto 2-funcionalizados, pueden prepararse 17-oxiranos (M. Hübner, I. Noack, J. prakt. Chem. 1972, 314, 667) y a partir de los últimos, pueden prepararse los derivados 17a-homo correspondientes (M. Hübner, K. Ponsold, Z. Chem. 1982, 22, 186).

Los derivados 17a-fluorados pueden prepararse a partir de los derivados 17a-oxo y 17a-hidroxi correspondientes por reacción con trifluoruro de dietilaminoazufre (M. Hudlicky, Org. Reactions 1988, 35, 513; J. T. Welch, Fluorine in Biorganic Chemistry 1991, John Wiley, New York; S. Rozen *et al.* Tetrahedron Lett. 1979, 20, 1823-1826) y a continuación sulfamoilarse.

A continuación, la presente invención se ilustrará con mayor detalle haciendo referencia a los ejemplos no limitativos de la misma siguientes:

# ES 2 312 965 T3

## Procedimientos de preparación

### Procedimiento general 1 para la preparación de sulfamatos de 17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il

- 5 Un equivalente del derivado de 17a-homoestra-1,3,5(10)-trieno se disuelve o suspende en 100 ml de cloruro de metileno con agitación y se adicionan 5 equivalentes de 2,6-di-terc.-butilpiridina. A continuación, se adicionan 10 equivalentes de cloruro de sulfamoilo bajo argón, y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. La agitación de la solución se continúa hasta obtener una conversión completa (control por DC, 1-5 h), y a continuación se adiciona agua. En el caso de compuestos sensibles a ácidos, la mezcla se tampona antes con aproximadamente 10 equivalentes 10 de trietilamina. La fase orgánica se extrae varias veces con dicloruro de metano o acetato de etilo. Las fases acuosas unidas se secan sobre sulfato sódico, se concentran al vacío, y se purifican a continuación por cromatografía flash.

### Procedimiento general 2 para la acetilación de sulfamatos

- 15 Un equivalente del sulfamato o -bisulfamato de 17a-homoestra-1,3,5(10)-trieno se disuelve en piridina, y se adicionan 5 equivalentes de anhídrido con enfriamiento por hielo (0 a 5°C). La agitación se continúa durante 1 h a temperatura ambiente, y a continuación se adiciona agua. La fase acuosa se extrae varias veces con dicloruro de metano o acetato de etilo. Las fases orgánicas unidas se lavan con ácido clorhídrico 6N y a continuación con agua y 20 solución de cloruro sódico. A continuación, la mezcla resultante se seca sobre sulfato sódico, se concentra al vacío, y se purifica a continuación por cromatografía flash.

Los compuestos siguientes según la invención se prepararon utilizando los procedimientos mencionados:

#### Ejemplo 1

##### Sulfamato de 2-metoxi-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il (1)

- 30 Se suspendieron 3,61 g de 17 $\alpha$ -azidometil-3,17 $\beta$ -dihidroxi-2-metoxi-estra-1,3,5(10)-trieno y 7,5 g de ioduro sódico en 250 ml de acetonitrilo, y a la solución resultante se le añadieron lentamente a temperatura ambiente 15 ml de cloruro de trisililo. Tras 4 h, se le añadieron otras 4 ml de cloruro de trisililo y tras otras 2,5 h se le añadieron una solución de tiosulfato sódico saturada y agua, y la mezcla resultante se extrajo con dicloruro de metano (3x). Las fases orgánicas unidas se lavaron con solución acuosa de bicarbonato sódico, se secaron y se concentraron en un evaporador rotatorio. La cromatografía flash (ciclohexano/acetato de etilo = 10:1 -> 7:1 -> 5:1) produjo 2,12 g (67%) de 3-hidroxi-2-metoxi-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trieno como cristales incoloros.

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,13 (s, 3H; 18-CH<sub>3</sub>), 2,62-2,71 (m, 1H; 17-H), 2,77 (dd, 2H; 6-CH<sub>2</sub>), 3,86 (s, 3H; 2-OCH<sub>3</sub>), 5,48 (s, 1H; 3-OH), 6,63, 6,78 (2s, 2H; 1-H, 4-H).

- 40 Se convirtieron 492 mg de 3-hidroxi-2-metoxi-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trieno en el producto utilizando el procedimiento de síntesis general 1, que, a continuación, se purificó por cromatografía flash (ciclohexano/acetato de etilo = 3:1 -> 2:1. Se obtuvieron 545 mg (89%) de sulfamato de 2-metoxi-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il (1) como cristales incoloros.

45 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 1,13 (s, 3H; 18-CH<sub>3</sub>), 2,63-2,71 (m, 1H; 17-H), 2,74-2,84 (m, 2H; 6-CH<sub>2</sub>), 3,88 (s, 3H; 2-OCH<sub>3</sub>), 5,00 (s, 2H; NH<sub>2</sub>), 6,93, 7,04 (2s, 2H; 1-H, 4-H).

#### Ejemplo 2

##### Sulfamato de 2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il (2)

- 50 Se disolvieron 600 mg de 3-hidroxi-2-metoxi-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trieno en 20 ml de trietilenglicol, y a la solución resultante se le añadieron bajo argón 15 ml de monohidrato de hidrazina y 0,8 g de hidróxido potásico. A continuación, la mezcla se calentó a 130°C durante 2 h y a continuación a 200°C durante otras 1,5 h. Tras enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 6 N y se extrajo con dicloruro de metano (3x). Las fases orgánicas unidas se lavaron con una solución acuosa de bicarbonato sódico saturada, se secaron y se concentraron en un evaporador rotatorio. La cromatografía flash (ciclohexano/acetato de etilo = 100:1 -> 50:1 -> 20:1) produjo 541 mg (94%) de 3-hidroxi-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trieno en forma de cristales incoloros.

60 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 0,85 (s, 3H; 18-CH<sub>3</sub>), 2,71-2,74 (m, 2H; 6-CH<sub>2</sub>), 3,85 (s, 3H; 2-OCH<sub>3</sub>), 5,41 (s, 1H; 3-OH), 6,62, 6,79 (2s, 2H; 1-H, 4-H).

- 65 Se convirtieron 253 mg de 3-hidroxi-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trieno en el producto utilizando el procedimiento de síntesis general 1, que, a continuación, se purificó por cromatografía flash (tolueno/acetato de etilo = 20:1 -> 10:1. Se obtuvieron 217 mg (68%) de sulfamato de 2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il (2) como cristales incoloros.

## ES 2 312 965 T3

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0,85$  (s, 3H; 18- $\text{CH}_3$ ), 2,67-2,82 (m, 2H; 6- $\text{CH}_2$ ), 3,86 (s, 3H; 2- $\text{OCH}_3$ ), 4,97 (s, 2H;  $\text{NH}_2$ ), 6,93, 7,02 (2s, 2H; 1-H, 4-H).

### 5 Ejemplo 3

*Sulfamato de 17 $\alpha\alpha$ -hidroxi-2-metoxi-17 $\alpha$ -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il (3a) y sulfamato de 17 $\alpha\beta$ -hidroxi-2-metoxi-17 $\alpha$ -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il (3b)*

10 Se disolvió sulfamato de 298 mg de 2-metoxi-17 $\alpha$ -oxo-17 $\alpha$ -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il (2) en 20 ml de metano y 10 ml de tetrahidrofurano, y a la solución resultante se adicionaron con enfriamiento por hielo 115 mg de borohidruro sódico. Tras 2 h, se adicionó acetona, y la mezcla se concentró en un evaporador rotatorio. El residuo se acidificó con ácido clorhídrico 6 N y se extrajo con dicloruro de metano (2x). Las fases orgánicas unidas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se secaron y se concentraron en un evaporador rotatorio. La cromatografía flash 15 (n-hexano/acetato de etilo = 3:2 -> 1:1) produjo 35 mg (12%) del epímero  $\alpha$  3a y 276 mg (92%) del epímero  $\beta$  3b como sólidos amorfos.

20 3a: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0,86$  (s, 3H; 18- $\text{CH}_3$ ), 3,42 (dd,  $^3\text{J}_{\text{eq}} = ^3\text{J}_{\text{ax}} = 2,7$  Hz, 1 H; 17 $\alpha\beta$ -H), 3,86 (s, 3H; 2- $\text{OCH}_3$ ), 5,14 (s, 2H;  $\text{NH}_2$ ), 6,92, 7,02 (2s, 2H; 1-H, 4-H).

25 3b: RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 0,84$  (s, 3H; 18- $\text{CH}_3$ ), 3,25 (dd,  $^3\text{J} = 4,3$  Hz y 11,3 Hz, 1 H; 17 $\alpha\alpha$ -H), 3,87 (s, 3H; 2- $\text{OCH}_3$ ), 5,07 (s, 2H;  $\text{NH}_2$ ), 5,29 (s, 1 H; OH), 6,93, 7,03 (2s, 2H; 1-H, 4-H).

### 25 Ejemplo 4

*Bis-sulfamato de 2-metoxi-17 $\alpha$ -homoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\alpha\beta$ -diil (4)*

30 Se convirtieron 62 mg de sulfamato de 17 $\alpha\beta$ -hidroxi-2-metoxi-17 $\alpha$ -homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il (3b) en el producto utilizando el procedimiento de síntesis general 1, que, a continuación, se purificó por cromatografía flash (tolueno/acetato de etilo = 3:1). Se obtuvieron 55 mg (74%) de bis-sulfamato de 2-metoxi-17 $\alpha$ -homoestra-1,3,5(10)-trien-3,17 $\alpha\beta$ -diil (4) como un aceite incoloro, que cristalizó lentamente.

35 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta = 0,84$  (s, 3H; 18- $\text{CH}_3$ ), 3,76 (s, 3H; 2- $\text{OCH}_3$ ), 4,06 (dd,  $^3\text{J} = 4,3$  Hz y 11,7 Hz, 1 H; 17 $\alpha\alpha$ -H), 6,97, 7,00 (2s, 2H; 1-H, 4-H), 7,37 (s, 2H;  $\text{NH}_2$ ), 7,82 (s, 2H;  $\text{NH}_2$ ).

40

45

50

55

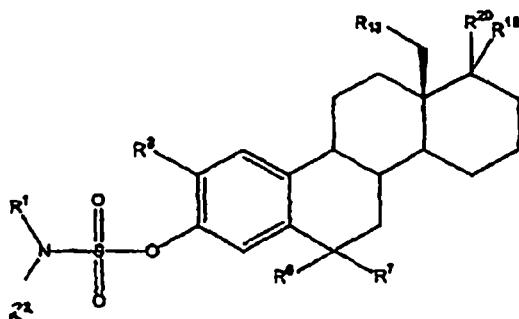
60

65

## REIVINDICACIONES

1. Sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il 2-sustituidos de la fórmula general I:

5



10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

en la que

R¹ y R², independientemente uno del otro, representan un átomo de H, un grupo metilo, acilo C<sub>1-4</sub> o benzoilo,

R³ representa un grupo alquilo C<sub>1-5</sub> o alcoxi C<sub>1-5</sub> o un radical -O-C<sub>n</sub>F<sub>m</sub>H<sub>o</sub>, en el que n=1, 2, 3, 4, 5 ó 6, m>1 y m+o=2n+1,

R⁶ y R⁷, independientemente uno del otro, representan un átomo de H, un grupo hidroxi, amino, o NHR<sup>8</sup>, en el que

R<sup>8</sup> es un grupo acetilo, o

R⁶ y R⁷ representan conjuntamente una oxima NOH,

R<sup>13</sup> es un átomo de H o un grupo metilo,

R<sup>19</sup> es un átomo de H o de F, y

R<sup>20</sup> es un átomo de H o de F o un grupo hidroxi o alquiloxi C<sub>1-5</sub>, alquilo C<sub>1-5</sub> o un radical -C<sub>n</sub>F<sub>m</sub>Ho, en el que n=1, 2, 3, 4, 5 ó 6, m>1 y m+o=2n+1 o un grupo OSO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>NR<sup>2</sup>,

R<sup>19</sup> y R<sup>20</sup> representan conjuntamente un átomo de O, un grupo metileno, difluorometileno, o monofluorometileno o una oxima NOR<sup>21</sup>, en la que

R<sup>21</sup> es un átomo de H o un grupo alquilo C<sub>1-5</sub>, así como sus sales farmacéuticamente compatibles.

2. Sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il 2-sustituidos según la reivindicación 1, **caracterizados** porque R<sup>3</sup> representa un grupo metilo, etilo, metoxi, etoxi ó 2,2,2-trifluoroetoxi.

3. Sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il 2-sustituidos según la reivindicación 2, en los que R<sup>3</sup> representa un grupo metoxi.

4. Sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il 2-sustituidos según las reivindicaciones 1 a 3, en los que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> representan en cada caso un átomo de H.

5. Sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il 2-sustituidos según las reivindicaciones 1 a 4, en los que R<sup>19</sup> representa un átomo de H.

6. Sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il 2-sustituidos según las reivindicaciones 1 a 5, en los que R<sup>20</sup> representa un átomo de H o un grupo hidroxi.

7. Sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il 2-sustituidos según las reivindicaciones 1 a 6, en los que R<sup>1</sup> representa un átomo de H.

8. Sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il 2-sustituidos según las reivindicaciones 1 a 7, en los que R<sup>2</sup> representa un átomo de H o un grupo acilo.

9. Sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il 2-sustituidos según las reivindicaciones 1 a 8, en los que R<sup>13</sup> representa un átomo de H o un grupo metilo.

## ES 2 312 965 T3

10. Sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il 2-sustituidos según la reivindicación 1, a saber

- 1) Sulfamato de 2-metoxi-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 5 2) (N-acetyl)sulfamato de 2-metoxi-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 3) Sulfamato de 2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il (2)
- 10 4) (N-acetyl)sulfamato de 2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 5) Sulfamato de 2-metoxi-6-oximino-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 15 6) Sulfamato de 2-metoxi-6-(O-metiloximino)-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 7) Sulfamato de 6 $\alpha$ -hidroxi-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 15 8) Sulfamato de 6 $\alpha$ -acetilamino-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 9) Sulfamato de 2-metoxi-6-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 20 10) Sulfamato de 17a $\alpha$ -hidroxi-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 11) Sulfamato de 17a $\beta$ -hidroxi-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 25 12) Bis-sulfamato de 2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,17a $\beta$ -diil
- 13) Bis-(N-acetyl)sulfamato de 2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,17a $\beta$ -diil
- 14) Sulfamato de 17a-difluoro-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 30 15) Sulfamato de 17a $\alpha$ -fluoro-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 16) Sulfamato de 17a $\beta$ -fluoro-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 35 17) Sulfamato de 2-metoxi-17a-oximino-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 18) Sulfamato de 2-metoxi-17a-(metiloximino)-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 19) Sulfamato de 2,17a $\beta$ -dimetoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 40 20) (N-acetyl)sulfamato de 2,17a $\beta$ -dimetoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 21) Sulfamato de 17a $\beta$ -etoxi-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 22) (N-acetyl)sulfamato de 17a $\beta$ -etoxi-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 45 23) Sulfamato de 2-metoxi-17a $\beta$ -(n-propoxi)-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 24) Sulfamato de 2-metoxi-17a $\beta$ -metil-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 50 25) Sulfamato de 17a $\beta$ -difluorometil-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 26) Sulfamato de 17a $\beta$ -fluorometil-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 27) Sulfamato de 17a $\beta$ -etil-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 55 28) Sulfamato de 2-metoxi-17a(20)-metileno-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 29) Sulfamato de 17a(20)-difluorometileno-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 60 30) Sulfamato de 17a(20)-fluorometileno-2-metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 31) Sulfamato de 2-metoxi-17a-oxo-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 32) (N-acetyl)sulfamato de 2-metoxi-17a-oxo-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il
- 65 33) Sulfamato de 2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il

# ES 2 312 965 T3

- 34) (N-acetyl)sulfamato de 2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
35) Sulfamato de 2-metoxi-6-oximino-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
5 36) Sulfamato de 2-metoxi-6-(*O*-metiloximino)-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
37) Sulfamato de 6 $\alpha$ -hidroxi-2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
10 38) Sulfamato de 6 $\alpha$ -acetilamino-2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
39) Sulfamato de 17a $\beta$ -hidroxi-2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
15 40) Bis-sulfamato de 2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3,17a $\beta$ -diil  
41) Bis-(N-acetyl)-sulfamato de 2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3,17a $\beta$ -diil  
42) Sulfamato de 17a-difluoro-2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
43) Sulfamato de 17a $\alpha$ -fluoro-2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
20 44) Sulfamato de 17a $\beta$ -fluoro-2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
45) Sulfamato de 2-metoxi-17a-oximino-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
25 46) Sulfamato de 2-metoxi-17a-(metiloximino)-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
47) Sulfamato de 2,17a $\beta$ -dimetoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
48) Sulfamato de 17a $\beta$ -etoxi-2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
30 49) Sulfamato de 2-metoxi-17a $\beta$ -(n-propoxi)-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
50) Sulfamato de 2-metoxi-17a $\beta$ -metil-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
51) Sulfamato de 17a $\beta$ -difluorometil-2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
52) Sulfamato de 17a $\beta$ -fluorometil-2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
53) Sulfamato de 17a $\beta$ -etil-2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-il  
40 54) Sulfamato de 2-metoxi-17a(20)-metileno-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
55) Sulfamato de 17a(20)-difluorometileno-2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
45 56) Sulfamato de 17a(20)-fluorometileno-2-metoxi-17a,18a-dihomoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
57) Sulfamato de 2-etil-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
58) (N-acetyl)sulfamato de 2-etil-17a-oxo-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
50 59) Sulfamato de 2-etil-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
60 60) (N-acetyl)sulfamato de 2-etil-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
61) Sulfamato de 2-etil-17a $\beta$ -hidroxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
62) Bis-sulfamato de 2-etil-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,17a $\beta$ -diil  
63) Bis-(N-acetyl)-sulfamato de 2-etil-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3,17a $\beta$ -diil  
64) Sulfamato de 2-etil-17a $\beta$ -metoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il  
65) Sulfamato de 2-etil-17a $\beta$ -etoxi-17a-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il.  
65 11. Sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il 2-sustituidos, tal como se han definido en una de las reivindicaciones 1 a 10, para su utilización como medicamento.

## ES 2 312 965 T3

12. Utilización de los sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il 2-sustituidos, tal como se han definido en una de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades tumorales.
- 5    13. Utilización según la reivindicación 12, en la que las enfermedades tumorales pueden resultar afectadas de manera positiva por la inhibición de la polimerización de tubulina.
14. Utilización según la reivindicación 12 ó 13, en la que se utiliza por lo menos un componente de principio activo adicional para la preparación de un medicamento.
- 10    15. Utilización según la reivindicación 12, en la que las enfermedades tumorales son enfermedades tumorales de las gónadas masculinas y femeninas y de los órganos sexuales masculinos y femeninos.
16. Utilización según la reivindicación 15, en la que el tumor es una enfermedad tumoral de las glándulas mamarias.
- 15    17. Utilización de los sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il 2-sustituidos, tal como se han definido en una de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de mama.
18. Utilización de los sulfamatos de D-homoestra-1,3,5(10)-trien-3-il 2-sustituidos, tal como se han definido en una de las reivindicaciones 1 a 10, para la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer de próstata.
- 20    19. Preparaciones farmacéuticas, que contienen por lo menos un compuesto de la fórmula general I según una de las reivindicaciones 1 a 10 junto con adyuvantes y/o vehículos líquidos farmacéuticamente compatibles.
- 25    20. Preparaciones farmacéuticas según la reivindicación 19, que comprenden por lo menos un componente de principio activo adicional.

30

35

40

45

50

55

60

65