



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 283 307**

(51) Int. Cl.:

C07J 41/00 (2006.01)

C07J 43/00 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 5/32 (2006.01)

A61P 5/30 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **00947882 .7**

(86) Fecha de presentación : **26.06.2000**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1187846**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **20.03.2002**

(54) Título: **Estratrienos sustituidos en la posición 11 β con un radical de cadena larga, procedimientos para su preparación, formulaciones farmacéuticas, que contienen estos estratrienos sustituidos en la posición 11 β con un radical de cadena larga, así como su utilización para la preparación de medicamentos.**

(30) Prioridad: **24.06.1999 DE 199 29 715**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.11.2007

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.11.2007

(73) Titular/es:
**Bayer Schering Pharma Aktiengesellschaft
Mullerstrasse 178
13353 Berlin, DE**

(72) Inventor/es: **Bohlmann, Rolf;
Heinrich, Nikolaus;
Kroll, Jorg;
Sauer, Gerhard;
Fritzemeier, Karl-Heinrich;
Hegele-Hartung, Christa;
Hoffmann, Jens;
Lichtner, Rosemarie y
Zorn, Ludwig**

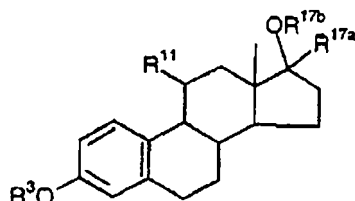
(74) Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

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

Estratrienos sustituidos en la posición 11 β con un radical de cadena larga, procedimientos para su preparación, formulaciones farmacéuticas, que contienen estos estratrienos sustituidos en la posición 11 β con un radical de cadena larga, así como su utilización para la preparación de medicamentos.

El presente invento se refiere a estratrienos sustituidos en la posición 11 β con un radical de cadena larga de la fórmula general I



(I)

en la que

R^3 significa un átomo de hidrógeno, un radical hidrocarbilo con hasta 8 átomos de carbono o un radical de la fórmula parcial $R^{3'}-C(O)-$, en la que $R^{3'}$ es un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarbilo con hasta 8 átomos de carbono o un radical fenilo,

R^{11} significa un radical de la fórmula $-A-B-Z-R^{20}$,

en la que

A representa un enlace directo y

B representa un grupo alquileo, alquenileo o alquinileo de cadena lineal o ramificada, con 4, 5 o 6 átomos de carbono

y

Z representa para $-NR^{21}$ y R^{21} un grupo alquilo de C_1-C_3 ,

significando R^{20}

un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de cadena lineal o ramificada, con hasta 10 átomos de carbono, pero realizándose que R^{20} y R^{21} no deben ser ambos metilo al mismo tiempo,

o una de las agrupaciones

$-D-C_nF_{2n+1}$, siendo D un grupo alquileo, alquenileo o alquinileo de cadena lineal o ramificada, con hasta 8 átomos de carbono, y siendo n un número entero de 1 a 8,

D-arilo, teniendo D el significado ya indicado y representando el arilo un radical fenilo, 1- ó 2-naftilo o un radical heteroarilo, eventualmente sustituido una vez o dos veces,

$-L-CH=CF-C_pF_{2p+1}$, siendo L un grupo alquileo, alquenileo o alquinileo de cadena lineal o ramificada, con hasta 7 átomos de carbono, y siendo p un número entero de 1 a 7,

pudiendo en los tres casos precedentes, en D o respectivamente en L, un grupo metileno estar reemplazado por un grupo sulfonilo o de sulfóxido,

$-D-O-(CH_2)_q$ -arilo, teniendo D y arilo los significados ya indicados y siendo q 0, 1, 2 ó 3,

$-D-O-(CH_2)_r-C_nF_{2n+1}$, teniendo D y n los significados ya indicados y representando r un número de 1 a 5,

pudiendo además, en todos los correspondientes casos precedentes, R^{21} representar, en común con D, mediando inclusión del átomo de nitrógeno, un anillo de pirrolidina sustituida entonces en la posición 2 ó 3,

ES 2 283 307 T3

R^{20} y R^{21} forman en común con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado con 5 ó 6 miembros de la cadena, que eventualmente contiene uno o dos otros heteroátomos adicionales, escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que eventualmente está sustituido,

y

R^{17a} significa en la posición α ó β un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C_{1-5} , un grupo alqueno de C_{2-5} o un grupo alquino de C_{2-5} o un grupo trifluorometilo,

o significa, en común con el radical OR^{17b} , un átomo de oxígeno cetónico, y

R^{17b} significa un átomo de hidrógeno o un radical de la fórmula parcial $R^{17'}-C(O)-$, en la que $R^{17'}$ es un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarbilo con hasta 8 átomos de carbono.

Los estratrienos sustituidos, conformes al invento, tienen como R^3 , de manera preferida, un átomo de hidrógeno. El grupo hidroxilo puede, no obstante, también estar eterificado con un radical hidrocarbilo saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificada, que tiene hasta 8 átomos de carbono, tal como p.ej. un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo u octilo, o esterificado con un radical acilo $R^3-C(O)-$, en donde R^3 es un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarbilo con hasta 8 átomos de carbono o es un radical fenilo.

Para los sustituyentes, R^{17b} puede representar un átomo de hidrógeno o un radical de la fórmula parcial $R^{17'}-C(O)-$, en la que $R^{17'}$ es un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarbilo con hasta 8 átomos de carbono. Un átomo de hidrógeno es preferido para R^{17b} . El radical hidrocarbilo puede tener, por ejemplo, el significado de un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, heptilo, hexilo u octilo. Además, el sustituyente $-OR^{17b}$ puede estar situado en la posición α ó β . Se prefiere la posición β .

R^{17a} puede significar un átomo de hidrógeno, un radical alquilo de C_{1-5} de cadena lineal o ramificada, tal como, por ejemplo, un radical metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, terc.-butilo, pentilo, isopentilo, neopentilo, un radical alqueno de C_{2-5} de cadena lineal o ramificada, tal como, por ejemplo, un radical etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-etil-etenilo, 2-etil-etenilo, 1-metil(1-propenilo), 1-metil(2-propenilo), o un radical alquino de C_{2-5} de cadena lineal o ramificada, tal como, por ejemplo, un radical etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 3-metil(1-butinilo), 1-metil(3-butinilo) y un radical trifluorometilo.

De manera preferida, R^{17b} significa un átomo de hidrógeno, un radical alqueno de C_{2-3} , un radical alquino de C_{2-3} o un grupo trifluorometilo.

De manera especialmente preferida, R^{17a} significa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un radical etenilo, un radical etinilo o un grupo trifluorometilo.

Además, el radical R^{17a} puede estar situado en posición α ó β . Se prefiere la posición α para R^{17a} .

Un significado adicional para R^{17b} en común con OR^{17a} es un átomo de oxígeno cetónico. Este significado se ha de preferir antes que cualquier otra sustitución en la posición 17.

En los compuestos conformes al invento de la fórmula general I, A representa un enlace directo.

En el caso de un radical arilo, que eventualmente puede estar sustituido, se trata en el sentido del presente invento de un radical fenilo, 1- o 2-naftilo; se prefiere el radical fenilo. Cuando no se menciona expresamente, el arilo incluye siempre también un radical heteroarilo. Ejemplos de un radical heteroarilo son los radicales 2-, 3- ó 4-piridinilo, 2- ó 3-furilo, 2- ó 3-tienilo, 2- ó 3-pirrolilo, 2-, 4- ó 5-imidazolilo, pirazinilo, 2, 4- ó 5-pirimidinilo o bien 3- ó 4-piridinilo.

Cuando R^{20} y R^{21} forman con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado con 5 ó 6 miembros de la cadena, que contiene eventualmente uno o dos otros heteroátomos adicionales, escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, éste es en particular un anillo de pirrolidina, piperidina, morfina o piperazina.

Como sustituyentes para los radicales arilo, heteroarilo, aralquilo y heteroarilalquilo se han de citar por ejemplo un radical metilo, etilo, propilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometiltio, metoxi, etoxi, nitro, ciano, halógeno (fluoro, cloro, bromo, yodo), hidroxilo, amino, mono(alquil de C_{1-8})- o di(alquil de C_{1-8})-amino, pudiendo los dos grupos alquilo ser idénticos o diferentes, di(aralquil)-amino, pudiendo los dos grupos aralquilo ser idénticos o diferentes (para el aralquilo véase más arriba en los casos de R^{20} y R^{31}) o el radical 1-metoxiacetil-amino.

El átomo de azufre en la cadena lateral se puede presentar como un simple puente de azufre (sulfuro), o como una sulfona o un sulfóxido.

ES 2 283 307 T3

Como cadenas laterales específicas se han de mencionar

- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-(\text{CH}_2)_3\text{C}_2\text{F}_5$
- 5 - $(\text{CH}_2)_5\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-(\text{CH}_2)_3\text{C}_2\text{F}_5$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-\text{CH}_2-2\text{-piridilo}$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{SO}-\text{CH}_2-2\text{-piridilo}$
- 10 - $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{S}-\text{CH}_2\text{-p-CF}_3\text{-fenilo}$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)-(\text{CH}_2)_3-\text{SO}-\text{CH}_2\text{-p-CF}_3\text{-fenilo}$
- 15 - $(\text{CH}_2)_5\text{-[2-pirrolidin-il]}-\text{CH}_2-\text{S-p-CF}_3\text{-fenilo}$
- $(\text{CH}_2)_5\text{-[2-pirrolidin-il]}-\text{CH}_2-\text{SO-p-CF}_3\text{-fenilo}$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{C}_2\text{F}_5$
- 20 - $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_6\text{C}_2\text{F}_5$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_7\text{C}_2\text{F}_5$
- 25 - $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_8\text{C}_2\text{F}_5$
- $(\text{CH}_2)_6\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_6\text{C}_2\text{F}_5$
- $(\text{CH}_2)_6\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_7\text{C}_2\text{F}_5$
- 30 - $(\text{CH}_2)_6\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_8\text{C}_2\text{F}_5$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{C}_4\text{F}_9$
- 35 - $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{C}_6\text{F}_{13}$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{C}_8\text{F}_{17}$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_6\text{C}_4\text{F}_9$
- 40 - $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_6\text{C}_6\text{F}_{13}$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_6\text{C}_8\text{F}_{17}$
- 45 - $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{H}$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_9\text{H}$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}-\text{C}_2\text{F}_5$
- 50 - $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}-\text{C}_3\text{F}_7$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}-\text{C}_5\text{F}_{11}$
- 55 - $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}-\text{C}_7\text{F}_{15}$
- $(\text{CH}_2)_5\text{-1-pirrolidinilo}$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{O-fenilo}$
- 60 - $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{O-bencilo}$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}_2\text{F}_5$
- 65 - $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
- $(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{-piridilo}$

ES 2 283 307 T3

-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₃-fenilo

-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₂-p-tolilo

5 -(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₂-p-etoxifenilo

-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₃-p-tolilo

10 -(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₃-p-cloro-fenilo

-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₃-O-CH₂-fenilo

-(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₂-O-p-Br-fenilo

15 -(CH₂)₅N(CH₃)(CH₂)₂-O-p-CF₃-fenilo

El presente invento se refiere, entre otras cosas, a los siguientes compuestos:

20 11β-[5-(metil{ 3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]-propil} amino)pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

11β-(5-{ 3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]-propil amino} pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

11β-[5-(metil{ 3-[(2-piridilmetil)sulfanil]propil} amino)-pentil]estra- 1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

25 11β-[5-(metil{ 3-[(2-piridilmetil)sulfanil]propil} amino)-pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

11β-[5-(metil{ 3-[4-(trifluorometil)bencilsulfanil]propil} -amino)pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

30 11β-[5-(metil{ 3-[4-(trifluorometil)bencilsulfanil]propil} -amino)pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

11β-{ 5-((2S)-2-{ [4-(trifluorometil)fenil]sulfanilmetil} -pirrolidin-1-il]pentil} -estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

11β-{ 5-[(2S)-2-{ [4-(trifluorometil)fenil]sulfanilmetil} -pirrolidin-1-il]pentil} -estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

35 11β-{ 5-[metil-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-amino]-pentil} -estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

11β-{ 5-[metil-nonil-amino]-pentil} -estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

40 11β-{ 5-[metil-(9,9,10,10,10-pentafluoro-decil)-amino]-pentil} -estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

11β-{ 6-[metil-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-amino]-hexil} -estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

11β-{ 6-[metil-(9,9,10,10,10-pentafluoro-decil)-amino]-hexil} -estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

45 11β-(5-(metil-amino)-pentil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

11β-(5-pirrolidin-1-il-pentil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

11β-{ 5-[metil-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentil)-amino]-pentil} -estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

50 11β-(5-[metil-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-tridecafluoro-nonil)-amino]-pentil} -estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

11β-{ 5-[(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11-heptadecafluoro-undecil)-metil-amino]-pentil} -estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

55 11β-{ 5-[metil-(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluoro-hexil)-amino]-pentil} -estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

11β-{ 5-[metil-(7,7,8,8,8-pentafluoro-octil)-amino]-pentil} -estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

60 11β-{ 6-[metil-(7,7,8,8,8-pentafluoro-octil)-amino]-hexil} -estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

11β-{ 5-[metil-(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluoro-decil)-amino]-pentil} -estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

65 11β-{ 5-[metil-(7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,12-tridecafluoro-dodecil)-amino]-pentil} -estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

ES 2 283 307 T3

11 β -{5-[(7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,14 - heptadecafluoro - tetradecil) - metil - amino] - pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -{5-[(3,4,4,5,5,5-hexafluoro-pent-2-enil)-metil-amino]-pentil}-estra- 1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -{5-[(3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-dodecafluoro-oct-2-enil)-metil-amino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -{5-[(3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10 - hexadecafluoro - dec - 2 - enil) - metil - amino] pentil}-estra - 1,3,5 (10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -{5-[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -{5-[(3-benciloxi-propil)-metil-amino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -{5-[N-metil-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-propilamino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -{5-[metil-(2-p-tolil-etil)-amino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -{5-[[2-(4-etoxi-fenil)-etil]-metil-amino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -{5-[metil-(3-fenil-propil)-amino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -{5-[metil-(3-piridin-3-il-propil)-amino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -{5-[metil-(3-p-tolil-propil)-amino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -(5-{[3-(4-cloro-fenil)-propil]-metil-amino}-pentil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -(5-{[3-(4-etoxi-fenil)-propil]-metil-amino}-pentil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -{5-[metil-(4-metil-pentil)-amino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol.

El presente invento se refiere, aparte de a estos compuestos de la fórmula general I, también a sus sales por adición fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos e inorgánicos, a formulaciones farmacéuticas que contienen estos compuestos de la fórmula general I inclusive las sales por adición, así como a su utilización para la preparación de medicamentos.

Para la formación de sales por adición de ácidos, son adecuados ácidos inorgánicos y orgánicos, tales como los que son conocidos para un especialista para la formación de sales fisiológicamente compatibles. Como sales por adición con ácidos se han de mencionar en particular los hidroclozuros, hidrobromuros, acetatos, citratos, oxalatos, tartratos y metanosulfonatos.

Los compuestos de la fórmula general I constituyen compuestos con una actividad antiestrógena fuerte y con una sorprendente posibilidad de utilización por vía oral.

En el caso de los compuestos conformes al invento se trata, por una parte, de agentes antiestrógenos puros o, por otra parte, de los denominados antagonistas parciales, es decir de agentes antiestrógenos con un efecto parcial estrógeno tal como el tamoxifeno o el raloxifeno. Al contrario que el tamoxifeno, en el caso de los antagonistas parciales de la fórmula general I, su efecto estrógeno agonista, se presenta de manera selectiva para ciertos tejidos. En particular, el efecto agonista se presenta en los huesos, en el sistema cardiovascular y en el SNC (sistema nervioso central). En particular, en el útero no aparece ningún efecto agonista o solamente aparece un pequeño efecto agonista.

Compuestos con propiedades antiestrógenas, es decir sustancias con efectos inhibidores frente a agentes estrógenos, ya se han descrito en numerosos casos.

Los estratrienos que llevan en la posición 11 un sustituyente situado en β , los cuales tienen entre otras cosas también un efecto antiestrógeno, se desprenden, por ejemplo, de las siguientes solicitudes de patentes o respectivamente patentes:

el documento de solicitud de patente internacional WO 98/28324, el documento de solicitud de patente europea EP-A 0.850.647, los documentos EP-A 0.629.635, WO 93/13123, EP-A 0.558.416, EP-A 0.471.612, EP-A 0.384.842, el documento de patente europea EP-B 0.097.572 y el documento WO/99 25725.

Además, se han de mencionar los derivados de esteroides que proceden del documento EP 0.138.504. El 7 α -[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)-n-nonil]-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol se encuentra actualmente en desarrollo clínico para tumores dependientes de hormonas (cáncer de mama).

ES 2 283 307 T3

Las formulaciones farmacéuticas, que contienen agentes inhibidores de esteroides sexuales, los cuales tienen un entramado fundamental esteroide, que contiene una cadena lateral en la posición 7α con presencia simultánea de por lo menos otro sustituyente adicional en la posición 14, 15 ó 16, son objeto del documento EP-A 0.376.576.

5 Ciertos estratrienos eficaces como agentes antiestrógenos, que pueden llevar un átomo de flúor en la posición 11β y que en la posición 7 llevan una cadena lateral situada en α , que tiene una función amino y una función con azufre y que están funcionalizados en los extremos, se han descrito en el documento WO 98/07740.

10 En el caso de los compuestos conformes al invento, se trata de compuestos con un fuerte efecto antiestrógeno después de una aplicación por vía peroral.

El ensayo contra el crecimiento del útero en el caso de una rata infantil, por las vías s.c. (subcutánea) y p.o. (peroral) (ensayo en cuanto a un efecto antiestrógeno *in vivo*) confirma la actividad antiestrógena de los compuestos conformes al invento. El ensayo se lleva a cabo tal como se describe a continuación:

15 *Ensayo del crecimiento del útero en el caso de una rata infantil (efecto antiestrógeno)*

Principio del método

20 En el caso de los roedores, el útero reacciona frente a la aplicación de agentes estrógenos con un aumento del peso (tanto por proliferación como también por incorporación de agua). Este crecimiento se puede inhibir mediante la administración simultánea de compuestos con efecto antiestrógeno, de un modo dependiente de la dosis.

Realización del ensayo

25 *Animales*

Ratas hembras infantiles con un peso de 35-45 g al comienzo del ensayo, por cada dosis 5-6 animales.

30 *Formulación y aplicación de las sustancias*

Para la aplicación p.o. las sustancias se disuelven en 1 parte de etanol (E) y se completan con 9 partes de aceite de cacahuete (AC).

35 *Tanda de ensayo*

Las ratas jóvenes, que se acaban precisamente de destetar de las madres, se suministran para su habituación un día antes del comienzo del tratamiento y se abastecen inmediatamente con un pienso - también en la jaula para animales -. El tratamiento se efectúa entonces una vez por día a lo largo de 3 días en combinación con 0,5 μ g de benzoato de estradiol (BE). El BE se aplica siempre por vía subcutánea (s.c.), mientras que la sustancia de ensayo se administra por vía p.o. (peroral). A las 24 horas después de la última aplicación, los animales se pesan, se sacrifican y se les extraen los úteros. De los úteros extirpados se determinan los pesos en húmedo (sin su contenido).

45 *Testigos*

Testigo negativo: vehículos (E/AC), 0,2 ml/animal/día

Testigo positivo: 0,5 μ g de BE/0,1 ml/animal/día.

50 *Evaluación*

A partir de los pesos relativos de los órganos (mg/100 g de peso corporal) se determinan para cada grupo los valores medios con una desviación típica ($X+DT$), así como la significancia de las diferencias para el grupo testigo (con BE) en el ensayo de Dunnett ($p < 0,05$). El cálculo de la inhibición (en %) frente al testigo con BE se efectúa con un programa. Las actividades relativas de las sustancias de ensayo se determinan por medio de un análisis de la covarianza y la regresión.

60 Como agentes antiestrógenos puros en el sentido del presente invento se han de considerar los compuestos de la fórmula general I, que en el ensayo *in vivo* en cuanto a un efecto estrógeno no muestran ningún efecto agonista o en el mejor de los casos muestran solamente un pequeño efecto agonista.

65 Por medio del método descrito seguidamente se puede determinar el efecto estrógeno de los compuestos conformes al invento sobre los huesos. En el caso de compuestos eficaces selectivamente como agentes estrógenos, en el caso de unas dosificaciones comparables se observan efectos protectores en los huesos, mientras que en un útero no se comprueba ninguna estimulación o en el mejor de casos se comprueba una pequeña estimulación.

*Investigaciones en los huesos**Método*

5 Ratas hembras con una edad de 3 meses se ovariectomizan (se les extirpan los ovarios) e, inmediatamente después de la operación quirúrgica, se tratan durante 28 días 1 vez por día con el compuesto de ensayo. La aplicación se efectúa por vía subcutánea en una mezcla de aceite de ricino y benzoato de bencilo o de aceite de cacahuete y etanol. Los animales son sacrificados en el día después de la última aplicación y se les extraen los fémures, las tibias así como los úteros. Los úteros se pesan, se fijan y se tratan para investigaciones histológicas. La determinación de la densidad de los huesos se efectúa *ex vivo* en huesos largos extirpados por medio de una pQCT (tomografía cuantitativa por ordenador). Las mediciones se llevan a cabo a una distancia de 5 - 7 mm desde la cabeza de la articulación junto al fémur distal o a la tibia proximal.

15 Alternativamente, se comprueba el efecto sobre los huesos mediante medición del área ósea trabecular de la esponjosa secundaria en preparados histológicos del fémur distal o de la tibia proximal. El resultado se expresa como la porción porcentual de la superficie trabecular del hueso en la superficie ósea total medida (TB/BV). La densidad ósea medida mediante una QCT y el área ósea trabecular, determinada en el corte histológico, se correlacionan bien entre sí. Una comparación de ambas magnitudes medidas es, por lo tanto, admisible.

20 La transición entre los agentes antiestrógenos puros y los agonistas parciales, los agentes estrógenos selectivos en cuanto a un tejido, es fluida. Los compuestos, que tienen un efecto agonista pequeño, se pueden utilizar asimismo en las indicaciones mencionadas seguidamente para los agentes antiestrógenos puros.

25 Los compuestos conformes al invento, en particular cuando son agentes antiestrógenos puros, se adecuan para la terapia de enfermedades dependientes de agentes estrógenos, por ejemplo, de un carcinoma de mama (terapia de segunda línea de un carcinoma de mama resistente al tamoxifeno; para el tratamiento adyuvante de un carcinoma de mama en lugar de con tamoxifeno), un carcinoma de endometrio, un carcinoma de próstata, una hiperplasia de próstata, una infertilidad anovulatoria y un melanoma.

30 Los agentes antiestrógenos puros de la fórmula general I se pueden utilizar además como un componente en los productos descritos en el documento de patente europea EP 346.014 B1, que contienen un agente estrógeno y un agente antiestrógeno puro, y ciertamente para la utilización simultánea, secuencial o separada para la terapia selectiva con estrógenos de mujeres peri- o posmenopáusicas. Los compuestos de la fórmula general I, en particular cuando se trata de agentes antiestrógenos puros, se pueden utilizar en común con agentes antigestágenos (antagonistas competitivos de la progesterona) para el tratamiento de tumores dependientes de hormonas (documento EP 310.542 A).

40 Otras indicaciones, en las que se pueden pasar a emplear los compuestos de la fórmula general, son la caída del pelo de varones, una alopecia difusa, una alopecia provocada por una quimioterapia, así como un hirsutismo (véase la cita de Hye-Sun Oh y Robert C. Smart, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93 (1996) 12.525-12.530).

Además, los compuestos de la fórmula general I se pueden utilizar para la preparación de medicamentos destinados al tratamiento de la endometriosis y de carcinomas del endometrio.

45 Además, los compuestos de la fórmula general I se pueden emplear para la preparación de composiciones farmacéuticas para el control de la fertilidad masculina y femenina (control de la fertilidad masculina: véase el documento de solicitud de patente alemana DE-A 195.10.862.0).

50 Los compuestos de la fórmula general I que tienen un efecto parcial estrógeno, selectivo para ciertos tejidos, se pueden utilizar en primer término para la profilaxis y la terapia de la osteoporosis y para la preparación de formulaciones destinadas a la terapia sustitutiva en la pre-, peri- y posmenopausia (HRT = Hormone Replacement Therapy; terapia por reemplazo hormonal)(véase la cita de Black, L.J., Sato, M., Rowley, E.R., Magee, D.E., Bekele, A., Williams, D.C., Cullinan, G.J. Bendele, R., Kauffman, R.F., Bensch, W.R., Frolik, C.A., Termine, J.D. y Bryant, H.U.: Raloxifene [LY 139481 HCl] prevents bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rats (El raloxifeno [LY 139481 HCl] previene la pérdida de hueso y reduce el nivel de colesterol en suero sin causar una hipertrofia uterina en ratas ovariectomizadas]; J. Clin. Invest. 93: 63 - 69, 1994).

60 El invento se refiere también a formulaciones farmacéuticas, que contienen por lo menos un compuesto de la fórmula general I (o sales por adición fisiológicamente compatibles con ácidos orgánicos e inorgánicos), y a la utilización de estos compuestos para la preparación de medicamentos, en particular destinados al tratamiento de enfermedades y tumores dependientes de estrógenos y de medicamentos para la terapia por reemplazo hormonal (HRT).

65 Los compuestos conformes al invento y las sales por adición de ácidos se adecuan para la preparación de composiciones y formulaciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas o respectivamente los medicamentos contienen como sustancia activa uno o varios de los compuestos conformes al invento o una o varias de sus sales por adición de ácidos, eventualmente en mezcla con otras sustancias activas farmacológicamente o bien farmacéuticamente. La preparación de los medicamentos se efectúa de una manera conocida, pudiéndose utilizar las sustancias coadyuvantes farmacéuticas conocidas y usuales, así como otros agentes de vehículo y dilución usuales.

Como tales agentes de vehículo y coadyuvantes entran en cuestión, por ejemplo, los que se recomiendan o bien se indican en las siguientes citas bibliográficas como sustancias coadyuvantes para farmacia, cosmética y sectores colindantes: Ullmans Encyklopädie der technischen Chemie (Enciclopedia de Ullman de la química técnica), tomo 4 (1953), páginas 1 a 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, tomo 52 (1963), páginas 918 y siguientes; H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete (Sustancias coadyuvantes para la farmacia y sectores colindantes); Pharm. Ind. cuaderno 2, 1961, páginas 72 y siguientes; Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete (Diccionario de las sustancias coadyuvantes para la farmacia, la cosmética y sectores colindantes) Cantor KG. Aulendorf in Württemberg 1971.

Los compuestos se pueden administrar por vía oral o parenteral, por ejemplo por vía intraperitoneal, intramuscular, subcutánea o percutánea. Los compuestos se pueden implantar también en el tejido. La cantidad que se ha de administrar de los compuestos fluctúa dentro de un amplio intervalo y puede cubrir cualquier cantidad eficaz. En dependencia del estado que se ha de tratar y del tipo de la administración, la cantidad del compuesto administrado puede ser de 0,1-25 mg/kg de peso corporal, de manera preferida de 0,5-5 mg/kg de peso corporal, por día. En el caso de un ser humano, esto corresponde a una dosis diaria de 5 a 1.250 mg. La dosificación diaria preferida en el caso de un ser humano es de 50 a 200 mg. Esto es válido en particular para la terapia de tumores.

Para la administración por vía oral entran en cuestión cápsulas, píldoras, tabletas, grageas, etc. Las unidades de dosificación pueden contener, junto a la sustancia activa, un vehículo farmacéuticamente compatible, tal como, por ejemplo, un almidón, un azúcar, sorbita, una gelatina, agentes de deslizamiento y lubricantes, ácido silícico, talco, etc. Las unidades de dosificación individuales, destinadas a la aplicación por vía oral, pueden contener, por ejemplo, de 5 a 500 mg de la sustancia activa.

A fin de conseguir una mejor biodisponibilidad, los compuestos se pueden formular también como clatratos de ciclodextrinas. Para esto, los compuestos se hacen reaccionar con α -, β - ó γ -ciclodextrina o con derivados de éstas (véase el documento de solicitud de patente PCT PCT/EP95/02656).

Para la administración por vía parenteral, las sustancias activas pueden estar disueltas o suspendidas en un agente diluyente fisiológicamente compatible. Como agentes diluyentes se utilizan muy frecuentemente aceites con o sin la adición de un agente solubilizante, de un agente con actividad superficial, de un agente suspensor o de un agente emulsionante. Ejemplos de aceites utilizados son aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de soja, aceite de ricino y aceite de sésamo.

Los compuestos de la fórmula general I se pueden formular también como una solución, que está destinada a su administración por vía oral y que, junto al compuesto activa de la fórmula general I, contiene

- a) un aceite farmacéuticamente compatible y/o
- b) una sustancia activa superficialmente, lipófila, farmacéuticamente compatible y/o
- c) una sustancia activa superficialmente, hidrófila, farmacéuticamente compatible, y/o
- d) un disolvente miscible con agua, farmacéuticamente compatible.

Acerca de esto se remite además al documento WO 97/21440.

Los compuestos se pueden aplicar también en forma de un inyectable de depósito o de un preparado para implante, que se pueden formular de tal manera que se haga posible una liberación retardada de la sustancia activa.

Los implantes pueden contener como materiales inertes, por ejemplo, polímeros degradables biológicamente o siliconas sintéticas, tales como, por ejemplo, un caucho de silicona. Las sustancias activas se pueden incorporar además, para la aplicación por vía percutánea, por ejemplo en un parche o emplasto.

Para la preparación de sistemas intravaginales (p.ej. anillos vaginales) o intrauterinos (p.ej. pesarios, espirales), que están cargados con compuestos activos de la fórmula general I, se adecuan diferentes polímeros, tales como, por ejemplo, polímeros de siliconas, copolímeros de acetato de vinilo y etileno, polietilenos o polipropilenos.

Los compuestos conformes al invento se pueden preparar tal como se describe a continuación. Los siguientes Ejemplos sirven para explicar más detalladamente el invento. Mediante un modo de proceder análogo, mediando utilización de reactivos análogos a los de los datos que están contenidos en los Ejemplos, se pueden obtener otros compuestos de la fórmula general I.

Las cadenas laterales R¹¹, que no contienen ninguna función con azufre, se pueden constituir de una manera análoga a la de las correspondientes cadenas laterales situadas en la posición 7 α de los compuestos descritos en el documento PCT/EP98/08470, partiéndose aquí del 11 β -(5-cloro-pentil)estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol descrito aquí en el Ejemplo 1d o respectivamente del 11 β -(5-yodo-pentil)estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol descrito aquí en el Ejemplo 3a.

Un puente de tio en la cadena lateral se puede oxidar con peryodato de sodio para dar el sulfóxido; con un perácido como agente de oxidación, p.ej. con ácido m-cloro-perbenzoico, se obtienen las sulfonas a partir de los sulfuros.

La saponificación de agrupaciones de ésteres, así como la esterificación y la eterificación de grupos hidroxilares, se efectúan en cada caso según procedimientos consagrados de la química orgánica. Mediante consideración de la diversa reactividad de los grupos hidroxilares esterificados y libres en las posiciones 3 y 17, los 3,17-diésteres se pueden desdoblar entonces selectivamente en la posición 3 y el compuesto con 3-hidroxil-17-aciloxi se puede funcionalizar ulteriormente entonces de manera deliberada en la posición 3; exactamente de la misma buena manera, es posible esterificar o eterificar el compuesto con 3,17-dihidroxil de manera selectiva solamente en la posición 3, e introducir entonces deliberadamente en la posición 17 un radical distinto del que ya se encuentra en la posición 3.

Las sales por adición de ácidos de los compuestos de la fórmula general I se pueden preparar asimismo de acuerdo con procedimientos habituales a partir de los compuestos de la fórmula general I.

Los siguientes Ejemplos sirven para la explicación más detallada del invento:

Ejemplo 1

11β-[5-(Metil[3-[4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]-propil]amino)pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

a) *11β-[5-(terc.-Butildimetilsililoxi)pentil]-3,3-(2,2-dimetiltrimetilendioxo)-5α-estr-9-eno-5,17β-diol*

1,82 g de magnesio en 15 ml de tetrahidrofurano absoluto se hacen reaccionar bajo nitrógeno con una solución de 21,1 g de 1-bromo-5-terc.-butildimetilsililoxipentano [véase Tetrahedron Letters 1982, 4.147-4.150] en 40 ml de tetrahidrofurano absoluto, para dar el reactivo de Grignard. A 0°C se añaden a esto 0,25 g de cloruro de cobre-(I) y se agita posteriormente durante 15 minutos, antes de que se añada gota a gota una solución de 9,36 g de 3,3-(2,2-dimetiltrimetilendioxo)-5,10α-epoxi-5α-estr-9-(11)-en-17β-ol [véase la cita de Neef G. y colaboradores, Tetrahedron, (1993), 49, páginas 833-840] en 40 ml de tetrahidrofurano absoluto, de tal manera que la temperatura interna no suba por encima de 8°C. Después de haberse terminado la adición, se agita posteriormente durante 90 minutos mientras que se enfría con un baño de hielo. Para el tratamiento, se vierte la mezcla de reacción mediando agitación sobre una solución saturada de cloruro de amonio, se extrae tres veces con acetato de etilo, las fases de acetato de etilo reunidas se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad por evaporación en vacío. Una cromatografía preparativa en columna, en presencia de gel de sílice, con mezclas de hexano y acetato de etilo como agentes eluyentes, proporciona 5,02 g de 11β-[5-(terc.-butildimetilsililoxi)-pentil]-3,3-(2,2-dimetil-trimetilendioxo)-5α-estr-9-eno-5,17β-diol como una espuma.

b) *17β-Hidroxil-11β-(5-hidroxipentil)estra-4,9-dien-3-ona*

4,96 g de 11β-[5-(terc.-butildimetilsililoxi)pentil]-3,3-(2,2-dimetiltrimetilendioxo)-5α-estr-9-eno-5,17β-diol en 36 ml de tetrahidrofurano se agitan con 40 ml de ácido acético glacial y 20 ml de agua durante 3 horas a una temperatura del baño de 50°C, bajo nitrógeno. Luego se vierte con precaución sobre una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio, se extrae tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran hasta sequedad por evaporación en vacío. Mediante una cromatografía preparativa en columna, en presencia de gel de sílice, con mezclas de hexano y acetona como agentes eluyentes, se obtienen 3,57 g de 17β-hidroxil-11β-(5-hidroxipentil)estra-4,9-dien-3-ona como una espuma.

c) *11β-(5-Hidroxipentil)-9ξ-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol*

Una solución de 1,08 g de 17β-hidroxil-11β-(5-hidroxipentil)estra-4,9-dien-3-ona en 19 ml de etanol se calienta a reflujo con 0,19 g de paladio sobre carbón activo durante 20 horas a una temperatura del baño de 100°C. Después de haber enfriado, se filtra a través de Celite, se lava posteriormente con acetato de etilo, el material filtrado se concentra hasta sequedad por evaporación y se cromatografía en presencia de gel de sílice con mezclas de hexano y acetona. La recristalización a partir de cloruro de metileno conduce a 0,46 g de 11β-(5-hidroxipentil)-9ξ-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol, con un punto de fusión de 152°C.

d) *11β-(5-Cloropentil)estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol*

426 mg de 11β-(5-hidroxipentil)-9ξ-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol se suspenden en 7,2 ml de tetracloruro de carbono y 2,4 ml de acetonitrilo, se mezclan con 682 mg de trifenil-fosfina y se agitan durante 90 minutos a la temperatura ambiente. Para el tratamiento, la solución de reacción se mezcla con cloruro de metileno, se lava con una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. Mediante una cromatografía preparativa en columna, en presencia de gel de sílice, con mezclas de cloruro de metileno y acetato de etilo, se puede separar el isómero 9β. La recristalización subsiguiente a partir de cloruro de metileno proporciona 238 mg de 11β-(5-cloropentil)estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol, con un punto de fusión de 159°C.

e) *11β-[5-(Metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]-propil}amino)pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol*

189 mg de 11β-(5-cloropentil)estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol se disuelven en 3 ml de dimetil-formamida seca, se mezclan con 598 mg de metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentil)sulfanil]propil}amina [véase el documento DE 196.35.525.7] y se agita durante 24 horas a 100°C bajo nitrógeno. Después de que la mezcla de reacción se ha enfriado, se diluye con acetato de etilo, se lava una vez con una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y dos veces con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. Después de una cromatografía preparativa en columna, en presencia de gel de sílice, con mezclas de acetato de etilo y etanol como agentes eluyentes, se obtienen 222 mg de 11β-[5-(metil{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentil)sulfanil]propil}amino)pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol como una espuma, $[\alpha]_D^{22} = +72,1^\circ$ ($c = 0,172$ en cloroformo).

Ejemplo 2

11β-(5-{3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentil)sulfanil]-propilamino}pentil)estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

98 mg de 11β-(5-cloropentil)estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol se disuelven en 1,5 ml de dimetil-formamida seca, se mezclan con 3 ml de 3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)-sulfanil]-propilamina y se agitan durante 16 horas a una temperatura del baño de 80°C, bajo nitrógeno. Después de haber enfriado la mezcla de reacción, se diluye con acetato de etilo, se lava una vez con agua y dos veces con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de sodio y se concentra por evaporación en vacío. Una cromatografía preparativa en columna, en presencia de gel de sílice, con mezclas de cloruro de metileno y metanol, mediando adición de amoníaco, conduce a 31 mg de 11β-(5-{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propil-amino}-pentil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol como una espuma.

Ejemplo 3

11β-[5-(Metil{3-[(2-piridilmetil)sulfanil]propil}amino)-pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

a) *11β-(5-Yodopentil)estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol*

1,46 g de 11β-(5-cloropentil)estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol se disuelven en 24 ml de etil-metil-cetona, se mezclan con 1,82 g de yoduro de sodio, y se agitan durante una noche a una temperatura del baño de 90°C. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se vierte en agua, se extrae tres veces con acetato de etilo, se lava con una solución de tiosulfato de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Se obtienen 1,86 g de 11β-(5-yodopentil)estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol como un producto bruto, que se emplea sin más purificación en la siguiente reacción.

b) *11β-[5-(Metil{3-[(2-piridilmetil)sulfanil]propil}amino)-pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol*

1,0 g de 11β-(5-yodopentil)estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol y 2,47 g de metil{3-[(2-piridilmetil)sulfanil]propil}-amina se disuelven en 21 ml de N-metil-pirrolidona y se agitan durante 3 horas a 80°C. Después de que la mezcla de reacción se ha enfriado hasta la temperatura ambiente, se vierte la tanda sobre una solución semisaturada de cloruro de sodio, se extrae tres veces con dietil-éter, las fases orgánicas reunidas se lavan con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran por evaporación en vacío. Una cromatografía preparativa en columna, en presencia de gel de sílice, con mezclas de cloruro de metileno y metanol como agentes eluyentes, proporciona 0,69 g de 11β-[5-(metil{3-[(2-piridilmetil)sulfanil]propil}amino)pentil]-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol como una espuma, $[\alpha]_D^{22} = +62,2^\circ$ ($c = 0,519$ en cloroformo).

Ejemplo 4

11β-[5-(Metil{3-[(2-piridilmetil)sulfanil]propil}amino)-pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol

250 mg de 11β-[5-(metil{3-[(2-piridilmetil)sulfanil]-propil}amino)pentil]estra-1,3,5(10)trieno-3,17β-diol se disuelven en 8,1 ml de metanol y 0,44 ml de agua, se mezclan con 161 mg de peryodato de sodio y se agitan a la temperatura ambiente durante 16 horas. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se vierte en una solución semisaturada de cloruro de sodio, se extrae tres veces con cloruro de metileno, las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran por evaporación en vacío. Una cromatografía preparativa en columna, en presencia de gel de sílice, con mezclas de cloruro de metileno y metanol como agentes eluyentes, proporciona 53 mg de 11β-[5-(metil{3-[(2-piridilmetil)sulfanil]propil}-amino)pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol como una espuma, $[\alpha]_D^{22} = +58,9^\circ$ ($c = 0,501$ en cloroformo).

Ejemplo 5

11β-[5-(Metil{3-[4-(trifluorometil)bencilsulfanil]propil}-amino)pentil]estra-1,3,5(10)trieno-3,17β-diol

839 mg de 11β-(5-yodopentil)estra-1,3,5(10)-trieno-3,17β-diol y 1,42 g de metil{3-[4(trifluorometil)bencilsulfanil]-propil}amina se disuelven en 18 ml de N-metil-pirrolidona, y se agitan durante 90 minutos a una temperatura del baño 80°C. Después de que la solución de reacción se ha enfriado hasta la temperatura ambiente, la tanda se vierte en una solución semisaturada de cloruro de sodio, se extrae tres veces con dietil-éter, las fases orgánicas reunidas se lavan

con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran por evaporación en vacío. Una cromatografía preparativa en columna, en presencia de gel de sílice, con mezclas de cloruro de metileno y metanol como agentes eluyentes, proporciona 0,94 g de 11 β -[5-(metil{3-[4-(trifluorometil)-bencilsulfanil]propil}amino)pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol como una espuma, $[\alpha]_D^{22} = +75,0^\circ$ (c = 0,5 en cloroformo).

5

Ejemplo 6

11 β -[5-(Metil{3-[4-(trifluorometil)bencilsulfanil]-propil}amino)pentil]estra-1,3,5(10)trieno-3,17 β -diol

630 mg de 11 β -[5-(metil{3-[4-(trifluorometil)bencil-sulfanil]propil}amino)pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol se disuelven en 17,4 ml de metanol y 0,95 ml de agua, se mezclan con 329 mg de metaperyodato de sodio, y se agitan a la temperatura durante 16 horas. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se vierte en una solución semisaturada de cloruro de sodio, se extrae tres veces con cloruro de metileno, las fases orgánicas reunidas se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran por evaporación en vacío. Una cromatografía preparativa en columna, en presencia de gel de sílice, con mezclas de cloruro de metileno y metanol como agentes eluyentes, proporciona 216 mg de 11 β -[5-(metil{3-[4-(trifluorometil)-bencilsulfanil]propil}amino)pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol como una espuma, $[\alpha]_D^{22} = +54,1^\circ$ (c = 0,501 en cloroformo).

Ejemplo 7

11 β -[5-[(2S)-2-{[4-(Trifluorometil)fenil]sulfanilmetil}-pirrolidin-1-il]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

820 mg de 11 β -(5-yodopentil)estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol y 458 mg de (S)-2-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfanil-metil}pirrolidina se disuelven en 16 ml de N-metil-pirrolidona y se agitan durante 3 horas a una temperatura del baño de 90°C. Después de que la solución de reacción se ha enfriado hasta la temperatura ambiente, la tanda se vierte en una solución semisaturada de cloruro de sodio, se extrae tres veces con dietil-éter, las fases orgánicas reunidas se lavan tres veces con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran por evaporación en vacío. Una cromatografía preparativa en columna, en presencia de gel de sílice con mezclas de cloruro de metileno y metanol como agentes eluyentes, proporciona 561 mg de 11 β -{5-[(2S)-2-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfanil-metil}pirrolidin-1-il]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol como una espuma, $[\alpha]_D^{22} = +33,1^\circ$ (c = 0,5195 en cloroformo).

Ejemplo 8

11 β -[5-[(2S)-2-{[4-(Trifluorometil)fenil]sulfinilmetil}-pirrolidin-1-il]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

975 mg de 11 β -(5-yodopentil)estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol y 540 mg de (S)-2-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfinil-metil}pirrolidina se disuelven en 19 ml de N-metil-pirrolidona y se agitan durante 3 horas a una temperatura del baño de 90°C. Después de que la solución de reacción se ha enfriado a la temperatura ambiente, la tanda se vierte en una solución semisaturada de cloruro de sodio, se extrae tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se lavan dos veces con agua, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran por evaporación en vacío. Una cromatografía preparativa en columna, en presencia de gel de sílice, con mezclas de cloruro de metileno y metanol, proporciona 222 mg de 11 β -{5-[(2S)-2-{[4-(trifluorometil)-fenil]sulfinil-metil}pirrolidin-1-il]pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol como una espuma,

$[\alpha]_D^{22} = +42,6^\circ$ (c = 0,5145 en cloroformo).

Preparación de los reaccionantes

3-[(4,4,5,5,5-Pentafluoropentil)sulfanil]propilamina

25 g de S-tioacetato de (4,4,5,5,5-pentafluoropentilo) [véase la cita de Singh S. M. y colaboradores, Tet. Lett., (1994), 35, páginas 9.141-9.144] se disponen previamente a 0°C en 250 ml de acetonitrilo absoluto y se mezclan gota a gota con 39,2 mmol de una solución al 30% de metilato de sodio. Se agita posteriormente todavía durante 15 minutos en frío, antes de que se introduzcan en porciones 23,2 g del hidrobromuro de 3-bromopropilamina. A continuación, se agita posteriormente durante 1 hora a 0°C. Luego, la mezcla de reacción se vierte en agua, se extrae tres veces con dietil-éter, se lava a neutralidad, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Después de una cromatografía preparativa en columna, en presencia de gel de sílice, con mezclas de cloruro de metileno y metanol como agentes eluyentes, mediando adición de amoníaco, se obtienen 22,54 g de 3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]propilamina.

Metil{3-[(2-Piridilmetil)sulfanil]propil}amina

a) *S-Tioacetato de (2-piridilmetilo)*

10,0 g del hidrocloreto de 2-(clorometil)piridina se disponen previamente en 100 ml de acetona, se mezclan con 14,0 g de tioacetato de potasio y se hierven a 80°C durante 2 horas bajo reflujo. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se diluye con acetato de etilo y se vierte en agua. Se extrae tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio y con una solución saturada de cloruro

ES 2 283 307 T3

de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran por evaporación en vacío. Después de una cromatografía preparativa en columna, en presencia de gel de sílice, con mezclas de hexano y acetato de etilo como agentes eluyentes, se obtienen 9,78 g de S-tioacetato de (2-piridilmetilo).

5 b) 2-(3-Cloropropil)sulfanilmetil]piridina

9,78 g de S-tioacetato de (2-piridilmetilo) en 90 ml de metanol absoluto se mezclan gota a gota, mediando enfriamiento con un baño de hielo, con 10,9 ml de una solución metanólica al 30% de metilato de sodio y, después de haberse terminado la adición, se agita posteriormente durante 20 minutos. Luego se añaden gota a gota a 4°C 8,6 ml de 10 1-bromo-3-cloropropano, y se agita durante 2 horas en frío y durante 1 hora a la temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se vierte en agua, se extrae tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran por evaporación en vacío. Una cromatografía preparativa en columna, en presencia de gel de sílice, con mezclas de hexano y acetato de etilo como agentes eluyentes, proporciona 11,7 g de 2-[(3-cloro-propil)-sulfanilmetil]-piridina.

15 c) Metil{3-[(2-piridilmetil)sulfanil]propil}amina

En un recipiente a presión se mezclan 5,85 g de 2-[(3-cloropropil)sulfanilmetil]piridina en 33,5 ml de tetrahidrofurano con 11,7 g de yoduro de sodio. A continuación, a -20°C se incorporan por condensación 17,05 g de metil-amina y se calientan durante una noche en el recipiente a presión a una temperatura del baño de 50°C. Después de que se hubo 20 abierto el recipiente a presión a -20°C, se deja llegar a la temperatura ambiente, a fin de dejar que la metil-amina en exceso se evapore. La solución de reacción se vierte en una solución diluida de cloruro de sodio, se extrae tres veces con cloruro de metileno, las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran por evaporación en vacío. Se obtienen 5,7 g de metil{3-[(2-piridilmetil)sulfanil]propil}-amina como un producto bruto.

25 Metil{3-[4-(Trifluorometil)bencilsulfanil]propil}amina

30 a) 1-[(3-Bromopropil)sulfanilmetil]-4-(trifluorometil)-benceno

25,0 g de bromuro de 4-(trifluorometil)bencilo se disponen previamente en 84 ml de acetonitrilo, se mezclan con 8,3 ml de sulfuro de trimetileno y se agitan durante 48 horas a la temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se concentra hasta sequedad por evaporación en vacío y se cromatografía en presencia de gel de sílice con mezclas de hexano y cloruro de metileno. Se obtienen 29,47 g de 1-[(3-bromopropil)sulfanil-metil]-4-(trifluorometil)benceno 35 como un aceite.

b) Metil{3-[4-(trifluorometil)bencilsulfanil]propil}amina

Con una solución de 10,0 g de 1-[(3-bromopropil)-sulfanil-metil]-4-(trifluorometil)benceno en 37,0 ml de tetrahidrofurano se condensan a -20°C 18,8 g de metil-amina, y se agita durante una noche en el recipiente a presión a la temperatura ambiente. Después de que se hubo abierto el recipiente de reacción a -20°C, se deja llegar a la temperatura ambiente, a fin de dejar evaporarse la metil-amina en exceso. La solución de reacción se vierte en una solución diluida de cloruro de sodio, se extrae tres veces con cloruro de metileno, las fases orgánicas reunidas se lavan con una solución saturada de cloruro de sodio, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran por evaporación en vacío. Se obtienen 45 8,32 g de metil{3-[4-(trifluorometil)bencilsulfanil]propil}amina como un producto bruto.

1-Bromo-4-[2-(terc.-butildimetilsililo)etil]benceno

70 g de 2-(4-bromofenil)etanol se disuelven en 350 ml de tetrahidrofurano absoluto y se mezclan con 4,97 g de imidazol. A continuación, se añaden gota a gota 55 g de cloruro de terc.-butildimetilsililo en 230 ml de tetrahidrofurano absoluto, y se agita durante 90 minutos a la temperatura ambiente. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se vierte en una mezcla de hielo y agua, se extrae tres veces con dietil-éter, se lava con agua, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Una cromatografía preparativa en columna, en presencia de gel de sílice, con mezclas de hexano y acetato de etilo como agentes eluyentes, proporciona 111 g de 1-bromo-4-[2-(terc.-butildimetilsililo)etil]benceno como un aceite transparente.

(S)-2-[[4-(Trifluorometil)fenil]sulfanilmetil]pirrolidina

60 a)(S)-2-[[4-(trifluorometil)fenil]sulfanilmetil]-pirrolidina-1-carboxilato de (terc.-butilo)

A una solución de 1,4 g de 4-(trifluorometil)tiofenol en 15 ml de acetona absoluta se le añaden gota a gota lentamente, bajo un gas inerte, a 0°C, 1,93 ml de una solución al 30% de metilato de sodio. Después de haberse terminado la adición, se agita posteriormente en frío todavía durante 30 minutos, antes de que se añadan gota a gota 1,85 g de (S)-2-(bromometil)pirrolidina-1-carboxilato de terc.-butilo [véase Katzenellenbogen J. A. y colaboradores; J. Med. Chem. (1994), 37, páginas 928-937] en 5 ml de acetona absoluta. A continuación, se agita posteriormente durante 30 minutos en frío y durante 12 horas a la temperatura ambiente. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se vierte en agua, se extrae tres veces con dietil-éter, se lava dos veces con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Una cromatografía preparativa en columna, en

ES 2 283 307 T3

presencia de gel de sílice, con mezclas de hexano y acetato de etilo como agentes eluyentes, proporciona 1,8 g de (S)-2-{[4-(trifluorometil)fenil]-sulfanilmetil}pirrolidina-1-carboxilato de *terc.*-butilo como un aceite.

b) (S)-2-{[4-(Trifluorometil)fenil]sulfanilmetil}-pirrolidina

920 mg de (S)-2-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfanilmetil}-pirrolidina-1-carboxilato de *terc.*-butilo se añaden a una solución enfriada a 0°C de 7,2 ml de ácido trifluoroacético, 0,22 ml de triisopropilsilano y 0,30 ml de agua y se agita durante 1 hora a 0°C. A continuación, la reacción se ajusta a un pH de 10 con una solución al 10% de hidróxido de potasio, se extrae tres veces con cloruro de metileno, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Se obtienen 458 mg de (S)-2-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfanilmetil}-pirrolidina como un producto bruto.

(S)-2-{[4-(Trifluorometil)fenil]sulfinilmetil}pirrolidina

a) (S)-2-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfinilmetil}-pirrolidina 1-carboxilato de *terc.*-butilo

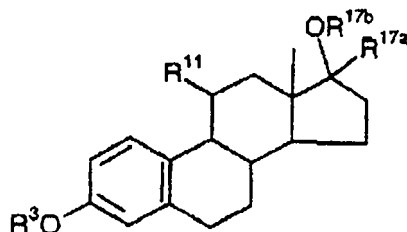
1,0 g de (S)-2-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfanilmetil}-pirrolidina-1-carboxilato de *terc.*-butilo se disuelven en 48 ml de metanol y 2,6 ml de agua, se mezclan con 833 mg de metaperyodato de sodio, se agitan durante 2 días a la temperatura ambiente y durante 1 hora a 50°C. Para el tratamiento, la mezcla de reacción se vierte en una solución semisaturada de cloruro de sodio, se extrae tres veces con cloruro de metileno, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. El residuo se purifica mediante una cromatografía preparativa en columna, con mezclas de hexano y acetona como agentes eluyentes. Se obtienen 929 mg de (S)-2-{[4-(trifluorometil)fenil]-sulfinilmetil}pirrolidina-1-carboxilato de *terc.*-butilo.

b) (S)-2-{[4-(Trifluorometil)fenil]sulfinilmetil}-pirrolidina

920 mg de (S)-2-{[4-(trifluorometil)fenil]sulfinilmetil}-pirrolidina-1-carboxilato de *terc.*-butilo se añaden a una mezcla enfriada a 0°C de 7,2 ml de ácido trifluoroacético, 0,22 ml de triisopropilsilano y 0,30 ml de agua, se calienta durante un breve período de tiempo hasta la temperatura ambiente, hasta que el educto (producto de partida) se haya disuelto y luego se agita durante 30 minutos a 0°C. A continuación, la reacción se ajusta a un pH de 10 con una solución al 10% de hidróxido de potasio, se extrae tres veces con cloruro de metileno, se lava con una solución saturada de cloruro de sodio, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra por evaporación en vacío. Se obtienen 549 mg de (S)-2-{[4-(trifluorometil)-fenil]sulfinil}pirrolidina como un producto bruto.

REIVINDICACIONES

1. Estratrienos sustituidos en la posición 11β con un radical de cadena larga de la fórmula general I



(I)

en la que

R^3 significa un átomo de hidrógeno, un radical hidrocarbilo con hasta 8 átomos de carbono o un radical de la fórmula parcial $R^{3'}-C(O)-$, en la que $R^{3'}$ es un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarbilo con hasta 8 átomos de carbono o un radical fenilo,

R^{11} significa un radical de la fórmula $-A-B-Z-R^{20}$,

en la que

A representa un enlace directo y

B representa un grupo alquileo, alquenileno o alquinileno de cadena lineal o ramificada con 4, 5 ó 6 átomos de carbono

y

Z representa, para $-NR^{21}$ y R^{21} , un grupo alquilo de C_1-C_3 ,

significando R^{20}

un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo de cadena lineal o ramificada, con hasta 10 átomos de carbono,

pero realizándose que R^{20} y R^{21} no deben ser ambos metilo al mismo tiempo,

o una de las agrupaciones

$-D-C_nF_{2n+1}$, siendo D un grupo alquileo, alquenileno o alquinileno de cadena lineal o ramificada, con hasta 8 átomos de carbono, y siendo n un número entero de 1 a 8,

D-arilo, teniendo D el significado ya indicado y representando el arilo un radical fenilo, 1- ó 2-naftilo, o un radical heteroarilo, eventualmente sustituido una vez o dos veces,

$-L-CH=CF-C_pF_{2p+1}$, siendo L un grupo alquileo, alquenileno o alquinileno de cadena lineal o ramificada, con hasta 7 átomos de carbono, y siendo p un número entero de 1 a 7,

pudiendo en los tres casos precedentes, en D o respectivamente en L, un grupo metileno estar reemplazado por un grupo sulfonilo o de sulfóxido,

$-D-O-(CH_2)_q$ -arilo, teniendo D y arilo los significados ya indicados y siendo q 0, 1, 2 ó 3,

$-D-O-(CH_2)_r-C_nF_{2n+1}$, teniendo D y n los significados ya indicados y representando r un número de 1 a 5,

pudiendo además, en todos los correspondientes casos precedentes, R^{21} representar, en común con D, mediando inclusión del átomo de nitrógeno, un anillo de pirrolidina sustituida entonces en la posición 2 ó 3,

ó

ES 2 283 307 T3

R²⁰ y R²¹ forman en común con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, un heterociclo saturado o insaturado con 5 ó 6 miembros de la cadena, que eventualmente contiene uno o dos otros heteroátomos adicionales, escogidos entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que eventualmente está sustituido,

y

R^{17a} significa en la posición α ó β un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo de C₁₋₅, un grupo alqueno de C₂₋₅ o un grupo alquino de C₂₋₅ o un grupo trifluorometilo,

o significa en común con el radical OR^{17b} un átomo de oxígeno cetónico, y

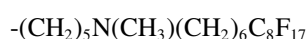
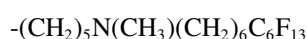
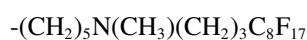
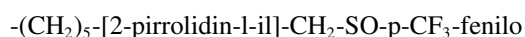
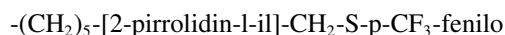
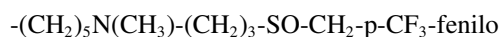
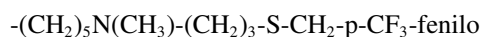
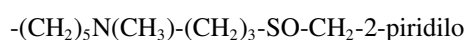
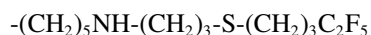
R^{17b} significa un átomo de hidrógeno o un radical de la fórmula parcial R^{17'}-C(O)-, en la que R^{17'} significa un átomo de hidrógeno o un radical hidrocarbilo con hasta 8 átomos de carbono.

2. Estratrienos sustituidos en la posición 11 β de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R³ es un átomo de hidrógeno.

3. Estratrienos sustituidos en la posición 11 β de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R³ es un radical benzóilo.

4. Estratrienos sustituidos en la posición 11 β de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R^{17b} es un átomo de hidrógeno.

5. Estratrienos sustituidos en la posición 11 β de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R¹¹ es un grupo escogido entre las siguientes cadenas laterales



ES 2 283 307 T3

- $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{H}$
 $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_9\text{H}$
 5 $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}-\text{C}_2\text{F}_5$
 $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}-\text{C}_3\text{F}_7$
 $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}-\text{C}_5\text{F}_{11}$
 10 $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CF}-\text{C}_7\text{F}_{15}$
 $-(\text{CH}_2)_5-1\text{-pirrolidinilo}$
 15 $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{O-fenilo}$
 $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{O-bencilo}$
 $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{C}_2\text{F}_5$
 20 $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
 $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{-piridilo}$
 25 $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{-fenilo}$
 $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{-p-tolilo}$
 $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{-p-etoxifenilo}$
 30 $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{-p-tolilo}$
 $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{-p-cloro-fenilo}$
 35 $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{-O-CH}_2\text{-fenilo}$
 $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{-O-p-Br-fenilo}$
 $-(\text{CH}_2)_5\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_2\text{-O-p-CF}_3\text{-fenilo}$
 40
6. Estratrienos sustituidos con radicales de cadena larga en la posición 11β , de la fórmula general I, a saber
 $11\beta\text{-[5-(metil\{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]-propil\}amino)pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17\beta\text{-diol}}$
 45 $11\beta\text{-(5-\{3-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentil)sulfanil]-propilamino\}pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17\beta\text{-diol}}$
 $11\beta\text{-[5-(metil\{3-[(2-piridilmetil)sulfanil]propil\}amino)-pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17\beta\text{-diol}}$
 $11\beta\text{-[5-(metil\{3-[(2-piridilmetil)sulfinil]propil\}amino)-pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17\beta\text{-diol}}$
 50 $11\beta\text{-[5-(metil\{3-[4-(trifluorometil)bencil)sulfanil]propil\}-amino)pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17\beta\text{-diol}}$
 $11\beta\text{-[5-(metil\{3-[4-(trifluorometil)bencil)sulfinil]propil\}-amino)pentil]estra-1,3,5(10)-trieno-3,17\beta\text{-diol}}$
 55 $11\beta\text{-\{5-((2S)-2-\{[4-(trifluorometil)fenil]sulfanilmetil\}-pirrolidin-1-il)pentil\}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17\beta\text{-diol}}$
 $11\beta\text{-\{5-((2S)-2-\{[4-(trifluorometil)fenil]sulfinilmetil\}-pirrolidin-1-il)pentil\}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17\beta\text{-diol}}$
 $11\beta\text{-\{5-[metil-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-amino]-pentil\}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17\beta\text{-diol}}$
 60 $11\beta\text{-\{5-[metil-nonil-amino]-pentil\}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17\beta\text{-diol}}$
 $11\beta\text{-\{5-[metil-(9,9,10,10,10-pentafluoro-decil)-amino]-pentil\}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17\beta\text{-diol}}$
 65 $11\beta\text{-\{6-[metil-(8,8,9,9,9-pentafluoro-nonil)-amino]-hexil\}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17\beta\text{-diol}}$
 $11\beta\text{-\{6-[metil-(9,9,10,10,10-pentafluoro-decil)-amino]-hexil\}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17\beta\text{-diol}}$

ES 2 283 307 T3

11 β -(5-(metil-amino)-pentil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -(5-pirrolidin-1-il-pentil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

5 11 β -{5-[metil-(4,4,5,5,5-pentafluoro-pentil)-amino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -(5-[metil-(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,9-tridecafluoro-nonil)-amino]-pentil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

10 11 β -{5-[(4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,11 - heptadecafluoro - undecil) - metil - amino] - pentil} - estra - 1,3,5 (10) - trieno-3,17 β -diol

11 β -{5-[metil-(3,3,4,4,5,5,6,6,6-nonafluoro-hexil)-amino-pentil]-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

15 11 β -{5-[metil-(7,7,8,8,8-pentafluoro-octil)-amino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -{6-[metil-(7,7,8,8,8-pentafluoro-octil)-amino]-hexil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -{5-[metil-(7,7,8,8,9,9,10,10,10-nonafluoro-decil)-amino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

20 11 β -{5-[metil-(7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,12 - tridecafluoro - dodecil) - amino] - pentil} - estra - 1,3,5 (10) - trieno-3,17 β -diol

25 11 β -{5-[(7,7,8,8,9,9,10,10,11,11,12,12,13,13,14,14,14 - heptadecafluoro - tetradecil) - metil - amino] - pentil} - estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -{5-[(3,4,4,5,5,5-hexafluoro-pent-2-enil)-metil-amino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -{5-[(3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,8-dodecafluoro-oct-2-enil)-metil-amino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

30 11 β -{5-[(3,4,4,5,5,6,6,7,7,8,8,9,9,10,10,10 - hexadecafluoro - dec - 2 - enil) - metil - amino] pentil} - estra - 1,3,5 (10) - trieno-3,17 β -diol

11 β -{5-[metil-(3-fenoxi-propil)-amino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

35 11 β -{5-[(3-benciloxi-propil)-metil-amino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -{5-[N-metil-N-3-(4,4,5,5,5-pentafluoropentiloxi)-propilamino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

40 11 β -{5-[metil-(2-p-tolil-etil)-amino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -{5-[[2-(4-etoxi-fenil)-etil]-metil-amino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -{5-[metil-(3-fenil-propil)-amino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

45 11 β -{5-[metil-(3-piridin-3-il-propil)-amino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -{5-[metil-(3-p-tolil-propil)-amino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

50 11 β -(5-{[3-(4-cloro-fenil)-propil]-metil-amino}-pentil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -(5-{[3-(4-etoxi-fenil)-propil]-metil-amino}-pentil)-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol

11 β -{5-[metil-(4-metil-pentil)-amino]-pentil}-estra-1,3,5(10)-trieno-3,17 β -diol.

55 7. Utilización de los compuestos de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1 para la preparación de medicamentos.

8. Formulaciones farmacéuticas que contienen por lo menos un compuesto de la fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, así como un vehículo farmacéuticamente compatible.

60

65