

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 028**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/136** (2006.01)

**A61P 5/24** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2007** **E 07796378 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.05.2013** **EP 2037905**

54 Título: **Tratamiento de síntomas vasomotores con moduladores selectivos de receptores de estrógeno**

30 Prioridad:

**23.06.2006 US 816191 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**26.12.2013**

73 Titular/es:

**RADIUS HEALTH, INC. (100.0%)  
5TH FLOOR, 300 TECHNOLOGY SQUARE  
CAMBRIDGE, MA 02139, US**

72 Inventor/es:

**LYTTLE, C. RICHARD;  
HENDERSON, BART y  
HATTERSLEY, GARY**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 436 028 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

Tratamiento de síntomas vasomotores con moduladores selectivos de receptores de estrógeno

### Solicitud relacionada

5 La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de los Estados Unidos No. 60/816,191 presentada el 23 de junio del 2006.

### Antecedentes de la invención

10 Muchas mujeres pre-, peri- y post-menopáusicas padecen síntomas menopáusicos (por ejemplo síntomas vasomotores, pérdida de la libido, alteraciones del sueño y náuseas). Se cree que los síntomas vasomotores (por ejemplo, sofocos o sudoración nocturna) se producen debido a una disminución en la producción de estrógeno, más comúnmente asociados con menopausia natural o quirúrgicamente inducida.

15 Los sofocos son sensaciones de calor súbitas e intensas en el rostro y en la parte superior del cuerpo y vienen acompañados por distintos grados de enrojecimiento, palpitaciones, ansiedad, irritabilidad, alteraciones del sueño y sudoración. Aunque la causa de los sofocos asociados con síntomas vasomotores aún no he esclarecido por completo, se ha establecido la hipótesis de que los sofocos proceden de una respuesta cerebral a la disminución de hormonas o fluctuaciones hormonales asociadas con la transición menopáusica (véase, por ejemplo, Utian, Health and Quality of Life Outcomes, 2005, 3:47).

20 Los sofocos afectan a cada mujer de manera diferente y generalmente duran pocos minutos pero pueden durar hasta diez minutos o más en casos graves. Los síntomas asociados con los sofocos pueden variar de leves a graves, interfiriendo de manera significativa los síntomas graves con la vida diaria de la mujer. Los síntomas vasomotores también pueden surgir como resultado de tratamientos, tales como el tratamiento para el cáncer de mama, que utiliza terapia con antiestrógenos, como resultado de la menopausia inducida por quimioterapia, o que utilizan compuestos que modulan el receptor de estrógenos. Aunque los síntomas vasomotores afectan principalmente a mujeres, los hombres también pueden sufrir síntomas vasomotores. Por ejemplo, hombres que se someten a tratamiento para el cáncer de próstata e hiperplasia prostática benigna (HPB) pueden padecer sofocos.

25 Los sofocos se asocian con menopausia natural, quirúrgica, transitoria e iatrogénica también un síntoma común de las mujeres sometidas a tratamiento para el cáncer de mama. (Véase, por ejemplo, Pandya, Lancet, 2005, 366: 818-24).

30 Los síntomas vasomotores (por ejemplo, sofocos y sudoración nocturna) se han tratado tradicionalmente utilizando terapia de sustitución hormonal (HTR, *Hormone Replacement Therapy*). Sin embargo, el descubrimiento de que la HTR puede producir efectos secundarios significativos ha dado como resultado la reticencia para utilizarla para el tratamiento de afecciones relacionadas con disminuciones en la producción de estrógenos. Estos efectos secundarios, incluyendo mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y cáncer de útero o de mama, se cree que son el resultado de una actividad de estrógenos no deseada en el tejido correspondiente.

35 Ninguno de los tratamientos para los síntomas vasomotores, incluyendo los sofocos, ha sido completamente eficaz. Por tanto existe una necesidad de tratamientos más eficaces, incluyendo el tratamiento de los síntomas vasomotores, tales como sofocos y sudoración nocturna, sin los efectos secundarios asociados con la terapia de sustitución hormonal.

El documento US 2006/116364 se publicó el 1 de Junio de 2006 y se refiere a moduladores selectivos de receptores de estrógeno.

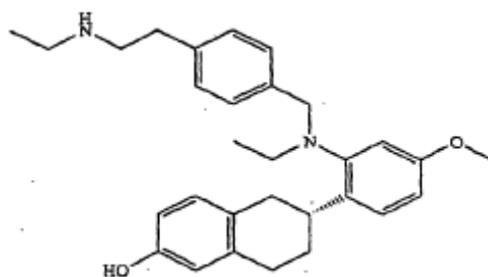
40 El documento WO 2005/073204 se publicó el 11 de agosto de 2005 y se refiere a moduladores selectivos de receptores de estrógenos para el tratamiento de síntomas vasomotores.

### Sumario de la invención

De acuerdo con la presente invención se proporciona un modulador selectivo de receptores de estrógeno de acuerdo con la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de síntomas vasomotores en un paciente que lo necesite.

45 En el presente documento también se describe un procedimiento para tratar síntomas vasomotores en un paciente que lo necesite que comprende administrar una cantidad eficaz de un modulador selectivo de receptores de estrógenos (MSRE) representado por la fórmula (I), expuesta más adelante.

50 En una realización particular, la presente invención se refiere al compuesto (R)-6-{2-[etil[4-2-etilaminoetil]bencil]amino}-4-metoxifenil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol, representado por la siguiente fórmula estructural:



para uso en el tratamiento de sofocos en una paciente que lo necesite.

En una realización más particular, el paciente es una mujer.

- 5 El tratamiento de síntomas vasomotores con un MSRE, como se ha descrito anteriormente, es ventajoso porque puede reducir o eliminar eficazmente síntomas tales como sofocos y sudoración nocturna sin los efectos secundarios no deseados asociados con las terapias tradicionales.

**Breve descripción de las figuras**

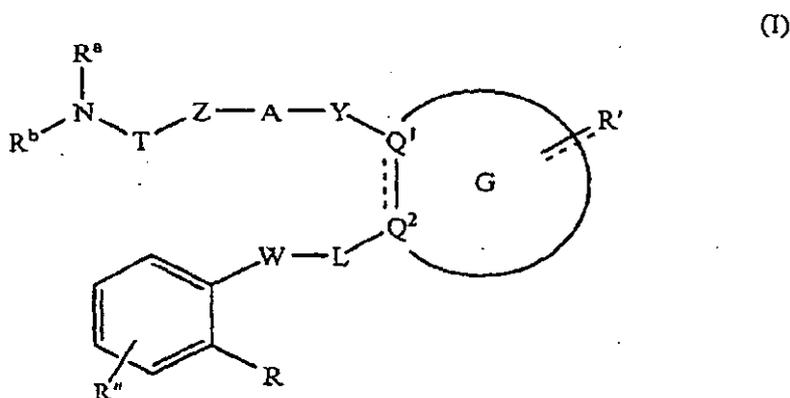
- 10 La Fig. 1 es un gráfico de barras que ilustra la capacidad del MSRE A para modular la actividad vasomotora en un modelo murino de sofocos.  
 La Fig. 2 es un gráfico de barras que ilustra la selectividad tisular del MSRE A.  
 La Fig. 3 un gráfico de barras que ilustra el antagonismo de la estimulación uterina mediada por estradiol.

**Descripción detallada de la invención**

15 Los síntomas vasomotores pueden manifestarse, por ejemplo, como sofocos. Los síntomas vasomotores pueden producirse como resultado de menopausia natural o quirúrgicamente inducida.

Más específicamente, los síntomas vasomotores son síntomas producidos por la acción de los nervios y músculos que ocasionan la constricción o dilatación de los vasos sanguíneos. Tal y como se utilizan en la presente memoria, los síntomas vasomotores se refieren a sofocos, sudoración nocturna, palpitaciones del ritmo cardiaco, dolor de articulaciones y debilidad muscular. De acuerdo con la presente invención, los síntomas vasomotores pueden ser  
 20 sofocos y sudoración nocturna. En un aspecto aún más particular, los síntomas vasomotores son sofocos o sudoración nocturna asociados con la menopausia y el paciente es una mujer. En una realización más particular, los síntomas vasomotores son sofocos y el paciente es una mujer. En otra realización más particular, el síntoma vasomotor es sudoración nocturna y el paciente es una mujer.

25 En el presente documento se describe un procedimiento para tratar los síntomas vasomotores en un paciente que lo necesite que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto representado por la siguiente fórmula (I):



30 en la que T representa un enlace sencillo, un grupo alquileo C1-C4 que puede tener un sustituyente, un grupo alquileo C2-C4 que puede tener un sustituyente, o un grupo alquinileno C2-C4 que puede tener un sustituyente;

la fórmula (I-1) representa un enlace sencillo o un doble enlace;  
 A representa un enlace sencillo, un grupo heterocíclico bivalente de 5 a 14 miembros que puede tener un

sustituyente, un grupo heteroarileno de 5 a 14 miembros que puede tener un sustituyente, un grupo carbocíclico C3-C14 bivalente que puede tener un sustituyente o un grupo arileno C6-C14 que puede tener un sustituyente;

Y representa un enlace sencillo,  $-(\text{CH}_2)_l\text{-V-(CH}_2)_k\text{-}$ ;

V representa un enlace sencillo,  $-(\text{CR}^f\text{R}^g)_g\text{-}$ ,  $-\text{O-}$ ,  $-\text{S-}$ ,  $-\text{S(=O)-}$ ,  $-\text{SO}_2\text{-}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{-}$ ,  $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{-}$ ,  $-\text{C(=O)-}$ ,  $-\text{C(=O)O-}$ ,  $-\text{OC(=O)-}$ ,  $-\text{NR}^c\text{-}$ ,  $-\text{NR}^c\text{-C(=O)-}$ ,  $-\text{C(=O)-NR}^c\text{-}$ ,  $-\text{NR}^c\text{-(=O)O-}$ ,  $-\text{OC(=O)-NR}^c\text{-}$  (en los que  $\text{R}^c$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno C2-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo acilo C2-C7 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo C6-C14 que puede tener un sustituyente, un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo C3-C8 que puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros que puede tener un sustituyente o, cuando A es un grupo distinto de un enlace sencillo,  $\text{R}^c$  puede formar, junto con A, un anillo de 5 a 8 miembros que contiene de 1 a 2 heteroátomos,  $\text{R}^f$  y  $\text{R}^g$  representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo formilo, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo alquilo C1-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno C2-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo alcoxi C1-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo amino que puede tener un sustituyente, un grupo alquiltio C1-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo C3-C8 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo C3-C8 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo C6-C14 que puede tener un sustituyente o un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede tener un sustituyente, y g representa un número entero de 0 a 2), y l y k representan independientemente un número entero de 0 a 6, siendo la suma de l y k un número entero de 0 a 6;

Z representa  $-(\text{CH}_2)_l\text{-V'-(CH}_2)_k\text{-}$ ;

V' representa un enlace sencillo,  $-(\text{CR}^f\text{R}^g)_g\text{-}$ ,  $-(\text{CR}^f\text{R}^g)_g\text{-CH}_2\text{-O-}$ ,  $-\text{O-}$ ,  $-\text{S-}$ ,  $-\text{S(=O)-}$ ,  $-\text{SO}_2\text{-}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NR}^c\text{-}$ ,  $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{-}$ ,  $-\text{C(=O)-}$ ,  $-\text{C(=O)-CH}_2\text{-O-}$ ,  $-\text{C(=O)O-}$ ,  $-\text{OC(=O)-}$ ,  $-\text{NR}^c\text{-}$ ,  $-\text{NR}^c\text{-C(=O)-}$ ,  $-\text{C(=O)-NR}^c\text{-}$ ,  $-\text{NR}^c\text{-C(=O)O-}$  u  $-\text{OC(=O)-NR}^c\text{-}$  (en los que  $\text{R}^c$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno C2-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo acilo C2-C7 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo C6-C14 que puede tener un sustituyente, un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo C3-C8 que puede tener un sustituyente, o un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros que puede tener un sustituyente,  $\text{R}^f$  y  $\text{R}^g$  representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo formilo, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo alquilo C1-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno C2-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo alcoxi C1-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo amino que puede tener un sustituyente, un grupo alquiltio C1-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo C3-C8 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo C3-C8 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo C6-C14 que puede tener un sustituyente o un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede tener un sustituyente o,  $\text{R}^f$  y  $\text{R}^g$  pueden formar, con los átomos de carbono a los que  $\text{R}^f$  y  $\text{R}^g$  están enlazados, un anillo espiro de 5 a 6 miembros;

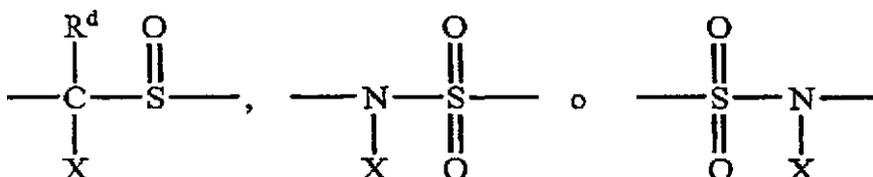
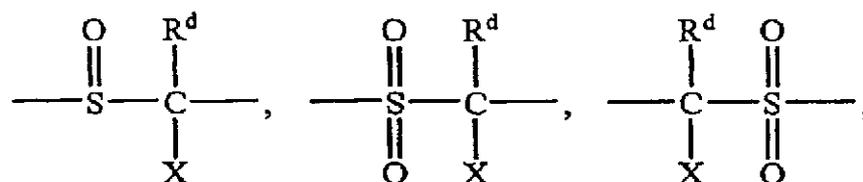
g' representa un número entero de 0 a 2; y

l' y k' representan independientemente un número entero de 0 a 6, siendo la suma de l' y k' un número entero de 0 a 6;

el anillo G representa, junto con  $\text{Q}^1$  y  $\text{Q}^2$ , un grupo fenileno, un grupo carbocíclico C5-C6 bivalente, un grupo heteroarileno de 5 a 6 miembros o un grupo heterocíclico bivalente de 5 a 6 miembros, que puede estar condensado con un anillo 5 a 6 miembros que puede tener un heteroátomo, representando  $\text{Q}^1$  y  $\text{Q}^2$  independientemente un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno;

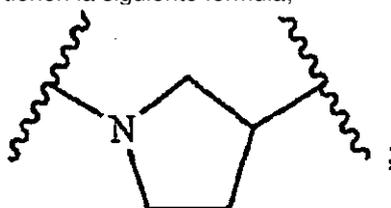
$\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo alqueno C2-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo alquiltio C2-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo C3-C8 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo C6-C14 que puede tener un sustituyente, un grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros que puede tener un sustituyente, un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede tener un sustituyente, un grupo arilalquilo C6-C14 que puede tener un sustituyente, un grupo heteroarilalquilo de 5 a 14 miembros que puede tener un sustituyente, un grupo alcoxi C1-C6 que puede tener un sustituyente o un grupo acilo C2-C7 que puede tener un sustituyente, o cuando  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  se enlazan entre sí, pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno que es adyacente a  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$ , un anillo sencillo de 4 a 10 miembros, un anillo doble o un anillo espiro que puede tener un sustituyente, cuando  $\text{R}^a$  y/o  $\text{R}^b$  están enlazados a T, pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno al que  $\text{R}^a$  y  $\text{R}^b$  están enlazados, un anillo sencillo de 5 a 10 miembros o un anillo doble que puede tener un sustituyente o, cuando T, Z, A e Y representan todos un enlace sencillo,  $\text{R}^a$  o  $\text{R}^b$  pueden estar enlazados a un átomo que forma el anillo G para formar un anillo condensado;

W representa un enlace sencillo,  $-(\text{CR}^d\text{R}^e)_r\text{-CHX-}$ ,  $-\text{CHX-(CR}^d\text{R}^e)_r\text{-}$ ,  $-\text{CR}^d\text{X-(CH}_2)_q\text{-}$ ,  $-\text{CR}^d\text{=CX-}$ ,  $-\text{CX=CR}^d\text{-}$ ,  $-\text{C=C-}$ ,  $-(\text{CR}^d\text{R}^e)_r\text{-NX-}$ ,  $-\text{NX-(CR}^d\text{R}^e)_r\text{-}$ ,  $-\text{NR}^d\text{-CHX-}$ ,  $-\text{CHX-NR}^d\text{-}$ ,  $-\text{N=CX-}$ ,  $-\text{CX=N-}$ ,  $-\text{C(=O)-CR}^d\text{X-}$ ,  $-\text{CR}^d\text{X-C(=O)-}$ ,  $-\text{C(=O)-NX-}$ ,  $-\text{NX-C(=O)-}$ ,  $-\text{S-CR}^d\text{X-}$ ,  $-\text{CR}^d\text{X-S-}$ ,  $-\text{S-NX-}$ ,  $-\text{NX-S-}$ ,  $-\text{O-NX-}$ ,  $-\text{NX-O-}$ ,  $-\text{O-CR}^d\text{X-}$ ,  $-\text{CR}^d\text{X-O-}$  o cualquier grupo entre el grupo representado por los grupos que tienen la siguiente fórmula;



R<sup>d</sup> y R<sup>c</sup> tienen el mismo significado que el definido por R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup>, respectivamente;

X representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo formilo, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo alquilo C1-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo alquenilo C2-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo alcoxi C1-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo amino que puede tener un sustituyente, un grupo alquiltio C1-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo C3-C8 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquiloxi C3-C8 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquiltio C3-C8 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo C6-C14 que puede tener un sustituyente, o un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede tener un sustituyente, f tiene el mismo significado que el definido por g, y q representa un número entero de 0 a 4, o un grupo que tienen la siguiente fórmula;



R' representa de 1 a 4 átomos de hidrógeno independientes, átomos de oxígeno, átomos de azufre, grupos hidroxilo (que pueden estar protegidos adicionalmente por un grupo protector), átomos de halógeno, grupos formilo, grupos ciano, grupos carboxilo, carbamoilo, grupos alquilo C1-C6 que pueden tener un sustituyente, grupos alquenilo C2-C6 que pueden tener un sustituyente, grupos alcoxi C1-C6 que pueden tener un sustituyente, grupos amino que pueden tener un sustituyente, grupos alquiltio C1-C6 que pueden tener un sustituyente, grupos cicloalquilo C3-C8 que pueden tener un sustituyente, grupos cicloalquiloxi C3-C8 que pueden tener un sustituyente, grupos alquilcarboniloxi C2-C7 que pueden tener un sustituyente, grupos acilo C2-C7 que pueden tener un sustituyente, grupos cicloalquiltio C3-C8 que pueden tener un sustituyente, grupos arilo C6-C14 que pueden tener un sustituyente o grupos heteroarilo de 5 a 14 miembros que pueden tener un sustituyente, o cuando R' está en el número de 2 a 4, R' pueden estar enlazados el uno a otro para formar un anillo de 5 a 8 miembros que puede tener un sustituyente, o cuando W representa uno cualquiera seleccionado entre el grupo que consiste en -(CR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>)<sub>f</sub>-CHX-, -CHX-(CR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>)<sub>f</sub>-, -CR<sup>d</sup>=CX-, -CX=CR<sup>d</sup>-, -(CR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>)<sub>f</sub>-NX-, -NX-(CR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>)<sub>f</sub>-, -NR<sup>d</sup>-CHX-, -CHX-NR<sup>d</sup>-, -N=CX-, -CX=N-, -C(=O)-CR<sup>d</sup>X-, -CR<sup>d</sup>X-C(=O)-, -C(=O)-NX-, -NX-C(=O)-, -S-CR<sup>d</sup>X-, -CR<sup>d</sup>X-S-, -S-NX-, -NX-S-, -O-NX-, -NX-O-, -O-CR<sup>d</sup>X-, -CR<sup>d</sup>X-O- o -CR<sup>d</sup>X-, R' puede formar, junto con X, un anillo de 5 a 8 miembros, que puede contener de 1 a 2 heteroátomos, que pueden tener un sustituyente;

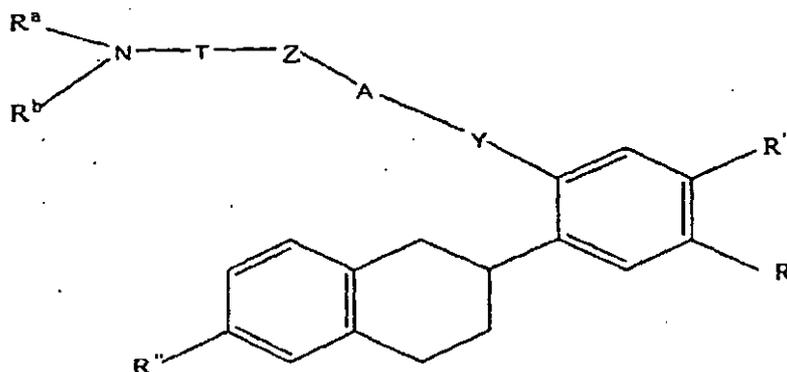
R'' representa de 1 a 4 átomos de hidrógeno independientes, grupos hidroxilo (que pueden estar protegidos adicionalmente por un grupo protector), átomos de halógeno, grupos formilo, grupos ciano, grupos carboxilo, grupos carbamoilo, grupos alquilo C1-C6 que pueden tener un sustituyente, grupos alquenilo C2-C6 que pueden tener un sustituyente, grupos alcoxi C1-C6 que pueden tener un sustituyente, grupos amino que pueden tener un sustituyente, grupos alquiltio C1-C6 que pueden tener un sustituyente, grupos cicloalquilo C3-C8 que pueden tener un sustituyente, grupos cicloalquiloxi C3-C8 que pueden tener un sustituyente, grupos alquilcarboniloxi C2-C7 que pueden tener un sustituyente, grupos cicloalquiltio C3-C8 que pueden tener un sustituyente, grupos arilo C6-C14 que pueden tener un sustituyente o un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que pueden tener un sustituyente, o cuando R'' está en el número de 2 a 4, R'' puede estar enlazado el uno al otro para formar un anillo de 5 a 8 miembros que puede tener un sustituyente;

R representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo formilo, un grupo ciano, un grupo carboxilo, un grupo carbamoilo, un grupo alquilo C1-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo alquenilo C2-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo alcoxi C1-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo amino que puede tener un sustituyente, un grupo acilo C2-C7 que puede tener un sustituyente, un grupo alquiltio C1-C6 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquilo C3-C8 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquiloxi C3-C8 que puede tener un sustituyente, un grupo alquilcarboniloxi C2-C7 que puede tener un sustituyente, un grupo cicloalquiltio C3-C8 que puede tener un sustituyente, un grupo arilo C6-C14 que puede tener un sustituyente o un grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros que puede tener un sustituyente, o cuando W representa -(CR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>)<sub>f</sub>-CHX-, -

CHX-(CR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>)<sub>f</sub>-, -CR<sup>d</sup>==CX-, -CX==CR<sup>d</sup>-, -(CR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>)<sub>f</sub>-NX-, -NX-(CR<sup>d</sup>R<sup>e</sup>)<sub>f</sub>-, -R<sup>d</sup>-CHX-, -CHX-NR<sup>d</sup>-, -N==CX-, -CX==N-, -C(==O)-CR<sup>d</sup>X-, -CR<sup>d</sup>X-C(==O)-, -C(==O)-NX-, -NX-C(==O)-, -S-CR<sup>d</sup>X-, -CR<sup>d</sup>X-S-, -S-NX-, -NX-S-, -O-NX-, -NX-Q-, -O-CR<sup>d</sup>X-, -CR<sup>d</sup>X-O- o -CR<sup>x</sup>-, R puede formar, junto con X, un anillo de 5 a 7 miembros, que puede contener de 1 a 2 heteroátomos, que puede tener un sustituyente;

5 L representa un enlace sencillo, un grupo alquileo C1-C4 que puede tener un sustituyente, un grupo alquileo C2-C4 que puede tener un sustituyente, o un grupo alquileno C2-C4 que puede tener un sustituyente o una sal del mismo, o un hidrato del mismo.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un modulador selectivo del receptor de estrógenos representado por la siguiente fórmula:



10

en la que

T-Z representa un grupo alquileo C1-C4, o -CR<sup>f</sup> R<sup>g</sup>-CH<sub>2</sub>-O- (en el que R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> representan independientemente un grupo alquilo C1-C6);

15 A representa un grupo heteroarileno de 5 a 14 miembros que puede tener un sustituyente o un grupo arileno C6-C14 que puede tener un sustituyente;

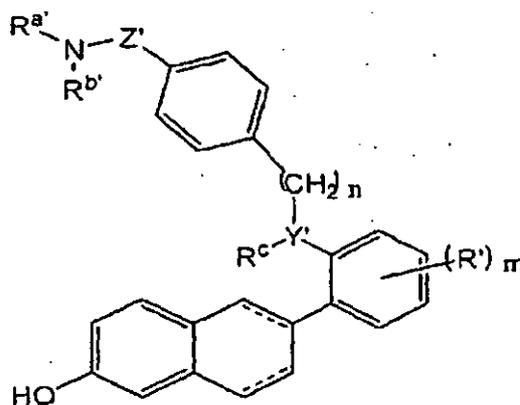
Y representa -CH<sub>2</sub>-NR<sup>c</sup>- (en el que R<sup>c</sup> representa un grupo alquilo C1-C6 que puede tener un sustituyente);

cada R' representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C1-C6;

R'' representa un grupo hidroxilo que puede estar adicionalmente protegido por un grupo protector o un grupo alcoxi C1-C6 que puede tener un sustituyente;

20 R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 que puede tener un sustituyente, o un grupo cicloalquilo C3-C8 que puede tener un sustituyente o cuando R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> se enlazan entre sí, pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno que es adyacente a R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, un anillo sencillo de 4 a 10 miembros que puede tener un sustituyente o una sal del mismo, o un hidrato del mismo para uso en el tratamiento de síntomas vasomotores en un paciente que lo necesita.

25 También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar síntomas vasomotores en un paciente que lo necesita, que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



30 en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C8 que puede tener un sustituyente, o en el que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, junto con un átomo de nitrógeno que es adyacente a R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, forma un anillo sencillo opcionalmente sustituido de 4 a 8 miembros, un anillo doble o un anillo espiro, que puede tener heteroátomos adicionales además del N adyacente a R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>;

Z' representa -(CR<sup>f</sup> R<sup>g</sup>)<sub>g</sub>-CH<sub>2</sub>-V'', -(CR<sup>f</sup> R<sup>g</sup>)<sub>g</sub>-C(==O)-V'' o -(CR<sup>f</sup> R<sup>g</sup>)<sub>g</sub>-C(==S)-V'', en los que V'' es un enlace sencillo, O

o S, y en el que R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo inferior C1-C6, y en el que g representa 0 o 1;

-----<sup>(l-1)</sup>; la fórmula (I-1) representa un enlace sencillo o un doble enlace;

n es 0 o 1;

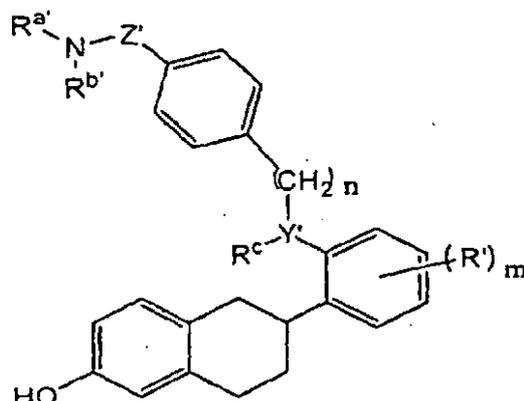
5 Y' es N, S, O o CH;

R<sup>c</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 que puede tener un sustituyente;

R', para cada aparición, representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C1-C6; y

m representa 1 o 2 o una sal del mismo, o un hidrato del mismo. En el presente documento, también se describe un procedimiento para tratar la presencia de síntomas vasomotores en un paciente en que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

10



en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> son iguales o diferentes entre sí y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C8 que puede tener un sustituyente, o en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, junto con un átomo de nitrógeno que es adyacente a R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, forman un anillo sencillo opcionalmente sustituido de 4 a 8 miembros, un anillo doble o un anillo espiro, que puede tener heteroátomos adicionales además del N adyacente a R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>;

15

Z' representa -(CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>)<sub>g</sub>-CH<sub>2</sub>-V'', -(CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>)<sub>g</sub>-C(=O)-V'' o -(CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>)<sub>g</sub>-C(=S)-V'', en el que V'' es un enlace sencillo, O o S, y en el que R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6, y en el que g representa 0 o 1;

-----<sup>(l-1)</sup>; la fórmula (I-1) representa un enlace sencillo o un doble enlace;

20

n es 0 o 1;

Y' es N, S, O o CH;

R<sup>c</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 que puede tener un sustituyente;

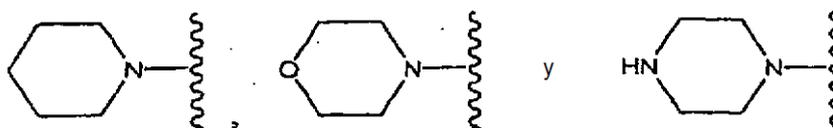
R', cada vez que aparece, representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C1-C6; y

m representa 1 o 2 o una sal del mismo o un hidrato del mismo.

25

En una primera realización particular, Z' representa -(CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>)<sub>g</sub>-CH<sub>2</sub>-, en la que g representa 1; Y' representa N; y n representa 1. Más particularmente, R<sup>f</sup> y R<sup>g</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno. Incluso más particularmente, R<sup>c</sup> representa un alquilo C1-C6 o hidroxialquilo C1-C6. Incluso más preferentemente, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo C1-C8. De la manera más particular, R<sup>c</sup> representa Et y R' representa -OMe. En otro aspecto incluso más particular, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, juntos, con el átomo de nitrógeno adyacente a R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, forman una estructura parcial seleccionada entre el grupo que consiste en las siguientes estructuras:

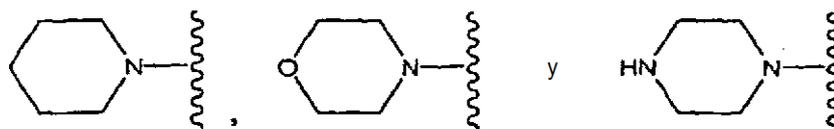
30



De la manera más particular, R<sup>c</sup> representa Et y R' representa -OMe.

35

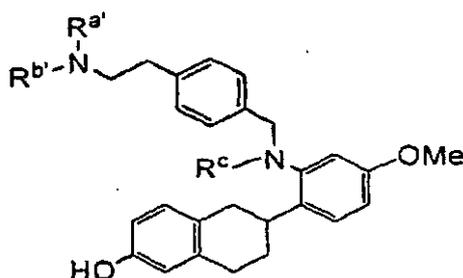
En un segundo aspecto particular, Z' representa -(CR<sup>f</sup>R<sup>g</sup>)<sub>g</sub>-CH<sub>2</sub>-O, en la que g representa 1. Incluso más particularmente, R<sup>c</sup> representa un alquilo C1-C6 o hidroxialquilo C1-C6. Incluso más particularmente, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno o un alquilo C1-C8. De la manera más particular, R<sup>c</sup> representa -(CH)<sub>2</sub>OH y R' representa -OMe. En otra realización incluso más particular, R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, juntos, con el átomo de nitrógeno adyacente a R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, forman una estructura parcial seleccionada entre el grupo que consiste en las siguientes estructuras:



De la manera más particular, R<sup>c</sup> representa HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>- y R' representa -OMe.

También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar síntomas vasomotores en un paciente que lo necesita que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

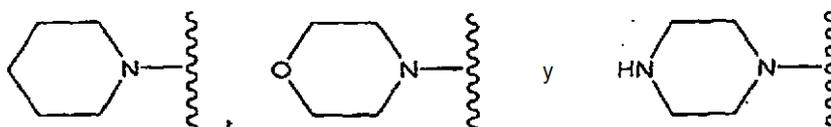
5



en la que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> representan independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C8, o R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, junto con el átomo de nitrógeno adyacente a R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, forman un anillo de 4 a 8 miembros, que puede tener un heteroátomo adicional además del átomo de nitrógeno adyacente a 1 a R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>;

10 R<sup>c</sup> representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6 o un grupo hidroxialquilo C1-C6 o una sal del mismo, o un hidrato del mismo.

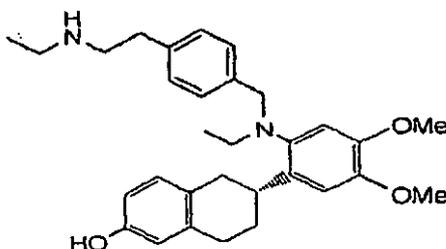
R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, junto con el átomo de nitrógeno adyacente a R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup>, pueden formar una estructura parcial seleccionada entre el grupo que consiste en las siguientes estructuras:



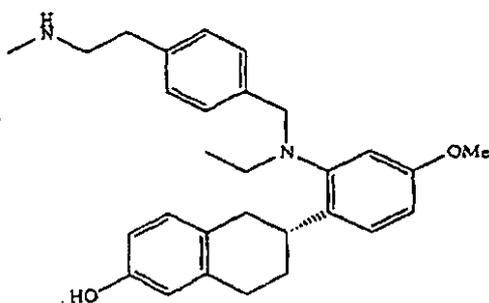
15 Más particularmente, R<sup>c</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6. Incluso más preferentemente, R<sup>c</sup> es un grupo etilo.

R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> pueden representar independientemente un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C8. Más preferentemente, R<sup>c</sup> es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6. Incluso más preferentemente, R<sup>c</sup> es un grupo etilo.

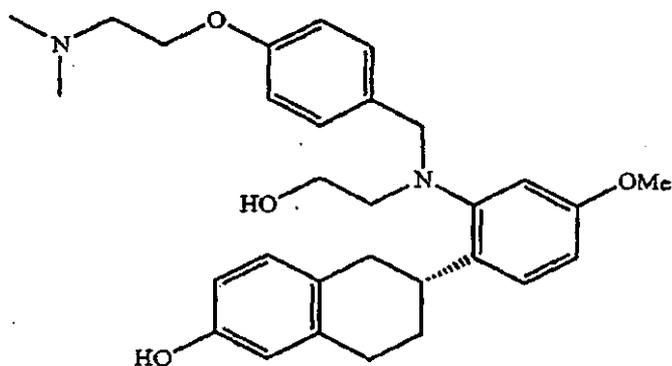
20 A continuación, se exponen ejemplos de compuestos específicos para uso de acuerdo con la presente invención:



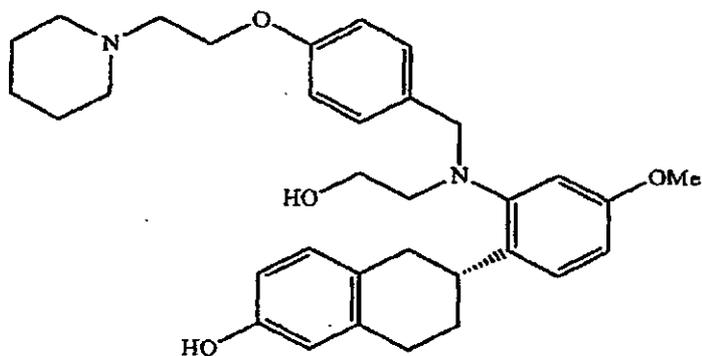
(R)-6-(2-(N-(4-(2-(etilamino)etil)bencil)-N-etilamino)-4,5-dimetoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol



(R)-6-{2-[(2-metilaminoetil)encil]amino}-4-metoxifenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol

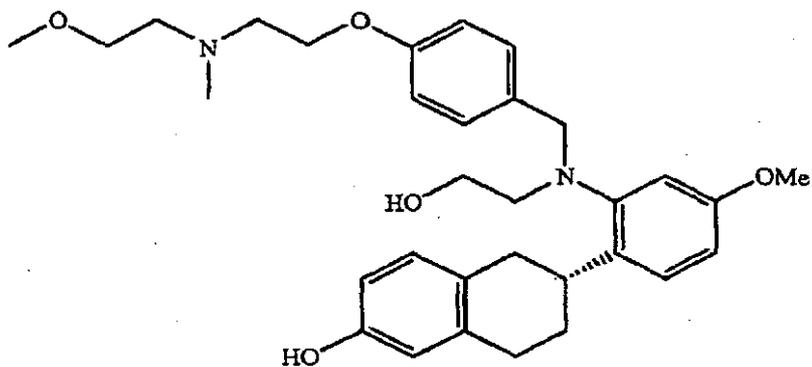


(R)-6-{2-[[4-(2-Dimetilaminoetoksi)encil](2-hidroxietil)amino]-4-metoxifenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol

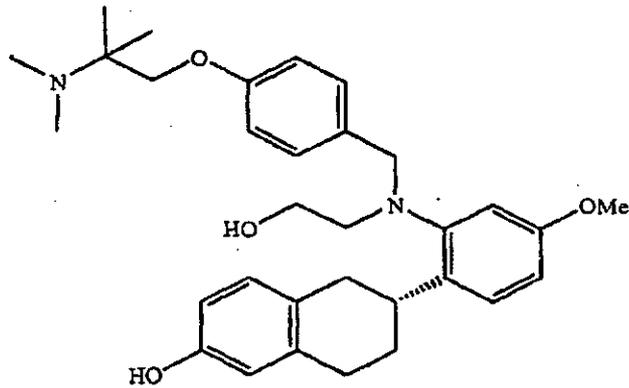


5

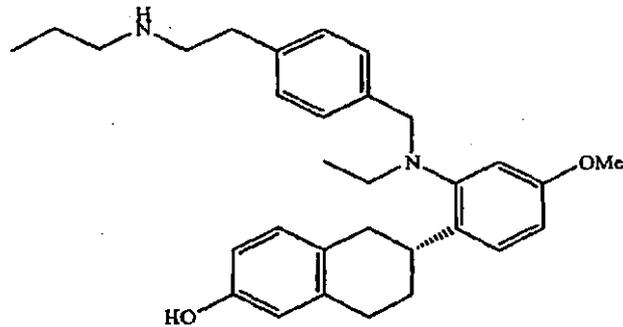
(R)-6-{2-[(2-Hidroxietil)[4-(2-piperidin-1-iletoksi)encil]amino]-4-metoxifenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol



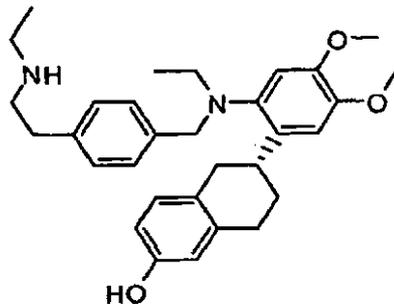
(R)-6-4{2-[(2-Hidroxietil)[4-2-[(2-metoxietil)metilamino]etoksi]amino]-4-metoxifenil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol



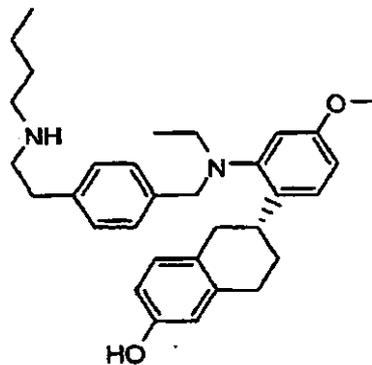
(R)-6-{2-[[4-(2-Dimetilamino-2-metilpropoksi)bencil](2-hidroxietil)amino]-4-metoxifenil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol



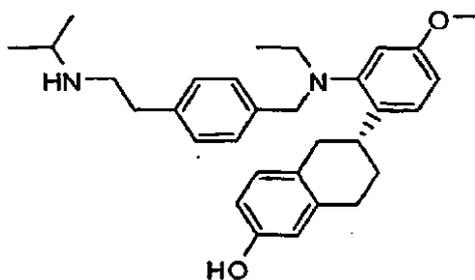
5 (R)-6-{2-{Etil[4-(2-propilaminoetil)bencil]amino}-4-metoxifenil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol



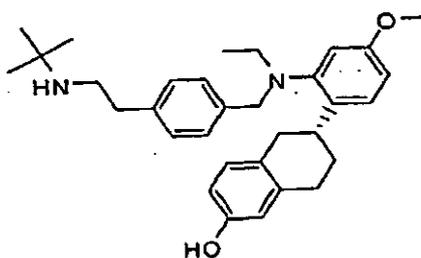
(R)-6-{2-{Etil[4-(2-etilaminoetil)bencil]amino}-4,5-dimetoxifenil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol



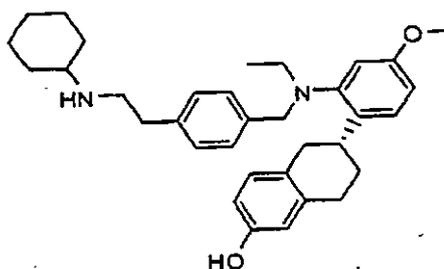
(R)-6-{2-[[4-(2-butilaminoetil)bencil]etilamino]-4-metoxifenil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol



(R)-6-{2-Etil[4-(2-isopropilaminoetil)encil]amino}-4-metoxifenil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol



(R)-6-{2-[[4-(2-terc-butilaminoetil)encil]etilamino]-4-metoxifenil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol

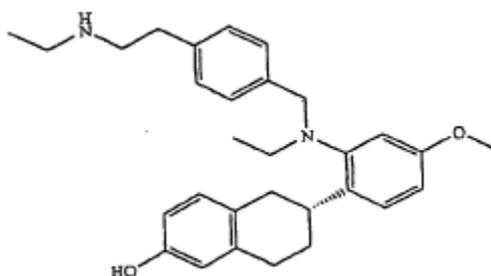


(R)-6-{2-[[4-(2-Ciclohexilaminoetil)encil]etilamino]-4-metoxifenil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol.

5

De acuerdo con la presente invención se proporciona un compuesto para su uso en el tratamiento síntomas vasomotores en un paciente que lo necesite que comprende administrar al paciente una cantidad eficaz de (R)-6-{2-  
 {etil[4-(2-etilaminoetil)encil]amino}-4-metiloxifenil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (en lo sucesivo en el presente  
 documento "MSRE A"), un compuesto que tiene la siguiente fórmula:

10



Otra realización de las más particulares se refiere a (R)-6-{2-[[4-(2-etilaminoetil)encil]etilamino]-4-metiloxifenil}-  
 5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol (MSRE A) para su uso en el tratamiento de sofocos en pacientes femeninas.

15

Se ha encontrado que el MSRE A es activo en un modelo murino de sofocos, suprimiendo el aumento de la temperatura de la piel de cola asociado con la abstinencia a la adición de morfina en ratas ovariectomizadas adictas a morfina. (FIG. 1). También se ha demostrado selectividad tisular del MSRE A por la falta de estimulación uterina a dosis eficaces en la modulación de la respuesta vasomotora (FIGS. 2 y 3).

20

Un MSRE adecuado, de acuerdo con la presente invención, debería ser eficaz en el tratamiento de síntomas vasomotores en un paciente. Por ejemplo, en el tratamiento de sofocos, un MSRE debería eliminar, prevenir, o reducir significativamente la gravedad de los sofocos sin aumentar significativamente el peso uterino. Una

descripción más detallada de los MSRE utilizados en los procedimientos de la presente invención se incluye en Hamaoka, y col., publicación de solicitud de Estados Unidos N° 2006-0116364A1 (número de solicitud de Estados Unidos 11/158, 245).

5 Se cree que los MSRE eficaces para los propósitos de la presente invención pueden actuar como agonistas en el tejido cerebral de un paciente y como antagonistas en tejido mamario. Además, en síntomas tales como sofocos, padecidos por mujeres, se cree que los MSRE adecuados pueden actuar adicionalmente como antagonistas en tejido uterino y mamario.

Los MSRE descritos en el presente documento deberán ser también eficaces en el tratamiento y/o prevención de síntomas menopáusicos adicionales, tales como, pérdida de la libido, trastornos del sueño, y náuseas.

10 A continuación se indica la definición y el uso de los términos y similares utilizados en la presente memoria descriptiva y en las reivindicaciones:

15 Aunque algunas veces la fórmula estructural del compuesto se describe como representando un isómero por motivos de conveniencia, la presente invención incluye todos los isómeros que pueden generarse en términos de estructuras de compuesto, incluyendo isómeros geométricos, isómeros ópticos, estereoisómeros, tautómeros y similares, y no se limita a la fórmula dada por motivos de conveniencia independientemente de si es un sólo isómero (por ejemplo, enantiómero) o una mezcla de isómeros (por ejemplo, mezcla racémica).

El término "y/o" se usa con con el significado de que incluya tanto el caso de "y" como el caso de "o".

20 La expresión "átomo de halógeno" usado en el presente documento significa un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares, preferentemente un átomo de flúor o un átomo de cloro, y más preferentemente un átomo de flúor.

25 La expresión "grupo alquilo C1-C6 o C1-C8" o una porción de grupo alquilo C1-C6 o C1-C8 en un sustituyente que contiene una porción de grupo alquilo C1-C6 o C1-C8 (por ejemplo, grupo arilalquilo C6-C14) que se usa en el presente documento significa un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 carbonos, específicamente, los ejemplos incluyen un metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo iso-propilo, grupo n-butilo, grupo iso-butilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo, grupo 1,1-dimetilpropilo, grupo 1,2-dimetilpropilo, grupo 2,2-dimetilpropilo, grupo 1-etilpropilo, grupo n-hexilo, grupo 1-etil-2-metilpropilo, grupo 1,1,2-trimetilpropilo, grupo 1-etilbutilo, grupo 1-metilbutilo, grupo 2-metilbutilo, grupo 1,1-dimetilbutilo, grupo 1,2-dimetilbutilo, grupo 2,2-dimetilbutilo, grupo 1,3-dimetilbutilo, grupo 2,3-dimetilbutilo, grupo 2-etilbutilo, grupo 2-metilpentilo, grupo 3-metilpentilo y similares, y preferentemente grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo iso-propilo, grupo n-butilo, grupo iso-butilo, grupo sec-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo y similares.

30 La expresión "grupo alqueno C2-C6" usada en el presente documento se refiere a grupo alqueno lineal o ramificado con 2 a 6 carbonos, específicamente, los ejemplos incluyen grupo vinilo, grupo alilo, grupo 1-propenilo, grupo isopropenilo, grupo 2-metil-1-propenilo, grupo 2-metil-2-propenilo, grupo 1-butenilo, grupo 2-butenilo, grupo 3-butenilo, grupo 1-pentenilo, grupo 1-hexenilo, grupo 1,3-hexadienilo, grupo 1,5-hexadienilo y similares.

35 La expresión "grupo alquino C2-C6" usada en el presente documento, se refiere a un grupo alquino lineal o ramificado con 2 a 6 carbonos, específicamente, los ejemplos incluyen grupo etinilo, grupo 1-propinilo, grupo 2-propinilo, grupo 1-butinilo, grupo 2-butinilo, grupo 3-butinilo, grupo 1-etinil-2-propinilo, grupo 1-metil-2-propinilo, grupo 1-pentinilo, grupo 1-hexinilo, grupo 1,3-hexadiinilo, grupo 1,5-hexadiinilo y similares.

40 La expresión "grupo alqueno" usada en el presente documento, se refiere a un grupo bivalente obtenido por la eliminación adicional de un átomo de hidrógeno en cualquier posición del "grupo alquilo" definido anteriormente, específicamente, los ejemplos de "grupo alqueno C1-C4" incluyen grupo metileno, grupo etileno, grupo metiletileno, grupo etiletileno, grupo 1,1-dimeteileno, grupo 1,2-dimeteileno, grupo trimetileno, grupo 1-metiltrimetileno, grupo 2-metiltrimetileno, grupo tetrametileno y similares, y preferentemente, grupo metileno, grupo etileno, grupo metiletileno, grupo 1,1-dimeteileno, grupo trimetileno y similares.

45 La expresión "grupo alqueno" usada en el presente documento, se refiere a un grupo bivalente obtenido por la eliminación adicional de un átomo de hidrógeno en cualquier posición del "grupo alqueno" definido anteriormente, específicamente, los ejemplos de " grupo alqueno C2-C4" incluyen grupo vinileno, grupo propenileno, grupo butenileno y similares, y preferentemente, grupo vinileno, grupo propenileno y grupo butenileno.

50 La expresión "grupo alquino" usada en el presente documento, se refiere a un grupo bivalente obtenido por la eliminación adicional de un átomo de hidrógeno en cualquier posición del "grupo alquino" definido anteriormente, específicamente, los ejemplos de "grupo alquino C2-C4" incluyen grupo etinileno, grupo propinileno, grupo butinileno y similares, y preferentemente, grupo etinileno, grupo propinileno y grupo butinileno.

55 La expresión " grupo cicloalquilo C3-C8" usada en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico alifático con 3 a 8 átomos de carbono, específicamente, los ejemplos incluyen grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclooctilo y similares, y preferentemente, grupo

ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo y grupo ciclohexilo.

5 La expresión " grupo alcoxi C1-C6" usada en el presente documento, se refiere a un grupo oxi al que está enlazado el "grupo alquilo C1-C6" definido anteriormente, específicamente, los ejemplos incluyen grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi, grupo iso-propoxi, grupo n-butoxi, grupo iso-butoxi, grupo sec-butoxi, grupo terc-butoxi, grupo n-pentiloxi, grupo iso-pentiloxi, grupo sec-pentiloxi, grupo n-hexiloxi, grupo iso-hexiloxi, grupo 1,1-dimetilpropoxi, grupo 1,2-dimetilpropoxi, grupo 2,2-dimetilpropoxi, grupo 2-metilbutoxi, grupo 1-etil-2-metilpropoxi, grupo 1,1,2-trimetilpropoxi, grupo 1,1-dimetilbutoxi, grupo 1,2-dimetilbutoxi, grupo 2,2-dimetilbutoxi, grupo 2,3-dimetilbutoxi, grupo 1,3-dimetilbutoxi, grupo 2-etilbutoxi, grupo 2-metilpentiloxi, grupo 3-metilpentiloxi y similares, preferentemente grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi y grupo iso-propoxi, y más preferentemente, grupo metoxi y grupo etoxi.

10 La expresión "grupo cicloalquilo C3-C8" usada en el presente documento, se refiere a un grupo al que está enlazado el "grupo cicloalquilo C3-C8" definido anteriormente, específicamente, los ejemplos incluyen grupo ciclopropoxi, grupo ciclobutoxi, grupo ciclopentiloxi, grupo ciclohexiloxi, grupo cicloheptiloxi, grupo ciclooctiloxi y similares, y preferentemente, grupo ciclopropiloxi, grupo ciclobutiloxi y grupo ciclopentiloxi.

15 La expresión " grupo acilo C2-C7" usada en el presente documento, se refiere a un grupo carbonilo al que está enlazado el " grupo alquilo C1-C6" definido anteriormente, específicamente, los ejemplos incluyen grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo, grupo isobutirilo, grupo valerilo, grupo isovalerilo, grupo pivaloilo y similares, y preferentemente, grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo, grupo isobutirilo, grupo valerilo, grupo isovalerilo y grupo pivaloilo.

20 La expresión "grupo alquiltio C1-C6 " usada en el presente documento, se refiere a un grupo tio al que está enlazado el "grupo alquilo C1-C6" definido anteriormente, específicamente, los ejemplos incluyen grupo metiltio, grupo etiltio, grupo n-propiltio, grupo iso-propiltio, grupo n-butiltio, grupo iso-butiltio, grupo sec-butiltio, grupo terc-butiltio, grupo n-pentiltio, grupo 1,1-dimetilpropiltio, grupo 1,2-dimetilpropiltio, grupo 2,2-dimetilpropiltio, grupo 1-etilpropiltio, grupo n-hexiltio, grupo 1-etil-2-metilpropiltio, grupo 1,1,2-trimetilpropiltio, grupo 1-etilbutiltio, grupo 1-metilbutiltio, grupo 2-metilbutiltio, grupo 1,1-dimetilbutiltio, grupo 1,2-dimetilbutiltio, grupo 2,2-dimetilbutiltio, grupo 1,3-dimetilbutiltio, grupo 2,3-dimetilbutiltio, grupo 2-etilbutiltio, grupo 2-metilpentiltio, grupo 3-metilpentiltio y similares.

25 La expresión "grupo cicloalquiltio C3-C8" usada en el presente documento, se refiere a un grupo tio al que está enlazado el "grupo cicloalquilo C3-C8" definido anteriormente, específicamente, los ejemplos incluyen grupo ciclopropiltio, grupo ciclobutiltio, grupo ciclopentiltio, grupo ciclohexiltio, grupo cicloheptiltio o grupo ciclooctiltio y similares, y preferentemente, grupo ciclopropiltio, grupo ciclobutiltio y grupo ciclopentiltio.

30 La expresión "grupo carbocíclico C3-C14" usada en el presente documento, se refiere a un grupo cíclico monovalente o bivalente que es saturado, parcialmente insaturado o insaturado y que está formado por 3 a 14 átomos de carbono, que contiene el grupo cicloalquilo C3-C8 descrito anteriormente y un grupo carbocíclico C5-C6 que se describe más adelante. Los ejemplos específicos de este grupo incluyen grupos cicloalquenilo C3-C8, tales como ciclopropenilo, ciclobutenilo, 1,3-ciclobutadienilo, ciclopentenilo, 1,3-ciclopentadienilo, ciclohexenilo, 1,3-ciclohexadienilo y 1,4-ciclohexadienilo, un grupo de anillo C9-C14 bicíclico o tricíclico que está saturado, parcialmente saturado o insaturado, tal como grupo decahidronaftilo, grupo octahidroindenilo, grupo tetradecahidroantraceno, grupo tetrahydrofenantreno, grupo octahidronaftilo y grupo hexahidroindenilo, y similares, así como grupos bivalentes correspondientes a los mismos, grupo cicloalquilo C3-C8.

40 La expresión "grupo arilo C6-C14" usada en el presente documento, se refiere a un grupo arilo formado por 6 a 14 átomos de carbono que contiene un grupo de anillo monocíclico, o un grupo de anillo condensado, tal como un grupo de anillo bicíclico o tricíclico. Los ejemplos específicos de este grupo incluyen grupo fenilo, grupo indenilo, grupo naftilo, grupo azuleno, grupo heptaleno, grupo bifenilo, grupo indaceno, grupo acenaftileno, grupo fluoreno, grupo fenaleno, grupo fenantreno, grupo antraceno, grupo ciclopentacicloocteno o grupo benzocicloocteno y similares. El "grupo arilo C6-C14" preferido es grupo arilo C6-C10, es decir, grupo fenilo, grupo naftilo o grupo indenilo.

45 La expresión "grupo arileno C6-C14" usada en el presente documento, se refiere a un grupo bivalente obtenido por eliminación adicional de un átomo de hidrógeno del grupo arilo C6-C14 descrito anteriormente.

50 La expresión "grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros" usada en el presente documento, se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico, bicíclico o tricíclico, cuyo número de átomos que forman el anillo es de 5 a 14, y que contiene no menos de un heteroátomo de no menos de una de las especies seleccionadas entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, y que contiene grupos heteroarilo de 5 a 6 miembros que se describen más adelante. Los ejemplos específicos de este grupo incluyen, 1) por ejemplo, grupo pirrolilo, grupo piridilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazinilo, grupo triazolilo, grupo tetrazolilo, grupo benzotriazolilo, grupo pirazolilo, grupo imidazolilo, grupo benzoimidazolilo, grupo indolilo, grupo isoindolilo, grupo indolizino, grupo purinilo, grupo indazolilo, grupo quinolilo, grupo isoquinolilo, grupo quinolizino, grupo ftalazilo, grupo naftilidino, grupo quinoxalino, grupo quinazolino, grupo cinnolino, grupo pteridino, grupo imidazotriazinilo, grupo pirazinopiridazinilo, grupo acridinilo, grupo fenantridinilo, grupo carbazolilo, grupo perimidinilo, grupo fenantrolinilo, grupo fenazino, grupo imidazopiridinilo, grupo imidazopirimidinilo, grupo

pirazolopiridinilo y similares como un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno; 2) grupo tienilo, grupo benzotienilo y similares como un grupo heteroarilo que contiene azufre; 3) grupo furilo, grupo piranilo, grupo benzofurilo, grupo isobenzofurilo y similares como un grupo heteroarilo que contiene oxígeno; 4) grupo tiazolilo, grupo isotiazolilo, grupo benzotiazolilo, grupo benzotiaziazolilo, grupo fenotiazinilo, grupo isoxazolilo, grupo furazanilo, grupo fenoxazinilo, grupo oxazolilo, grupo benzooxazolilo, grupo oxadiazolilo, grupo pirazolooxazolilo, grupo imidazotiazolilo, grupo tienofuranilo, grupo furopirrolilo, grupo piridooxazinilo y similares como un grupo heteroarilo cuya estructura contiene no menos de dos especies diferentes de heteroátomos. Un grupo heteroarilo de 5 a 10 miembros se prefiere, es decir, un grupo heteroarilo monocíclico o bicíclico cuyo número de átomos que forman el anillo del grupo cíclico es de 5 a 10, que contiene no menos de un heteroátomo entre los átomos que forman el anillo del grupo cíclico. Los ejemplos específicos de este grupo incluyen 1) por ejemplo, grupo pirrolilo, grupo piridilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazinilo, grupo triazolilo, grupo tetrazolilo, grupo benzotriazolilo, grupo pirazolilo, grupo imidazolilo, grupo benzoimidazolilo, grupo indolilo, grupo isoindolilo, grupo indolizínilo, grupo purínilo, grupo indazolilo, grupo quinolilo, grupo isoquinolilo, grupo quinolizínilo, grupo ftalazilo, grupo naftilidínilo, grupo quinoxalínilo, grupo quinazolínilo, grupo cinnolinilo, grupo pteridinilo, grupo imidazotriazinilo, grupo pirazinopiridazinilo, grupo imidazopiridinilo, grupo imidazopirimidinilo, grupo pirazolopiridinilo y similares como un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno; 2) grupo tienilo, grupo benzotienilo y similares como un grupo heteroarilo que contiene azufre; 3) grupo furilo, grupo piranilo, grupo benzofurilo, grupo isobenzofurilo y similares como un grupo heteroarilo que contiene oxígeno; 4) grupo tiazolilo, grupo isotiazolilo, grupo benzotiazolilo, grupo benzotiaziazolilo, grupo isoxazolilo, grupo furazanilo, grupo oxazolilo, grupo benzooxazolilo, grupo oxadiazolilo, grupo pirazolooxazolilo, grupo imidazotiazolilo, grupo tienofuranilo, grupo furopirrolilo, grupo piridooxazinilo y similares como un grupo heteroarilo cuya estructura contiene no menos de dos especies diferentes de heteroátomos.

Se prefieren más grupo pirrolilo, grupo furilo, grupo tienilo, grupo piridilo, grupo benzotienilo, grupo benzofurilo, grupo indolilo, grupo bencililo y grupo indazolilo.

La expresión "grupo heteroarileno de 5 a 14 miembros" usada en el presente documento, se refiere a un grupo bivalente que se obtiene por eliminación adicional de un átomo de hidrógeno del grupo heteroarilo de 5 a 14 miembros descrito anteriormente, y que contiene un grupo heteroarileno de 5 a 6 miembros que se describe más adelante.

La expresión "grupo heterocíclico de 5 a 14 miembros" usada en el presente documento, se refiere a un grupo:

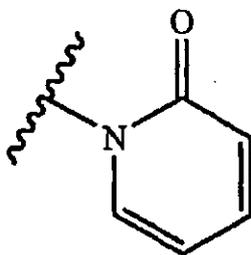
- 1) cuyo número de átomos que forman el anillo del grupo cíclico es de 5 a 14;
- 2) que contiene no menos de un heteroátomo de no menos de una de las especies seleccionadas entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno entre los átomos que forman el anillo del grupo cíclico;
- 3) que puede contener de 1 a 3 grupos carbonilo en el anillo;
- 4) que es monovalente o bivalente;
- 5) que puede ser heterocíclico no aromático monocíclico, bicíclico o tricíclico, y que contiene un grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros que se describe más adelante. Los ejemplos específicos de este grupo incluyen grupo pirrolidinilo, grupo pirrolilo, grupo piperidilo, grupo piperidino, grupo piperazinilo, grupo imidazolilo, grupo pirazolidinilo, grupo imidazolidinilo, grupo morfolinilo, grupo morfolino, grupo tetrahidrofurilo, grupo tetrahidropiranilo y similares, así como los grupos bivalentes correspondientes a los mismos, así como grupos obtenidos a partir de piridona y grupos de anillo condensado no aromático (grupos obtenidos a partir de, por ejemplo, anillo ftalimida, anillo succinimida y similares). Se prefieren grupo pirrolidinilo, grupo pirrolinilo, grupo piperidilo, grupo piperazinilo, grupo imidazolínilo, grupo pirazolidinilo, grupo morfolinilo, grupo tetrahidrofurilo, grupo tetrahidropiranilo, grupo aziridinilo y similares.

La expresión "grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros" usada en el presente documento, se refiere a un grupo heteroarilo monocíclico, cuyo número de átomos que forman el anillo es de 5 a 6, y que contienen de 1 a 3 heteroátomos de no menos una especie seleccionada entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno, entre los átomos que forman el anillo. Los ejemplos incluyen grupo pirrolilo, grupo imidazolilo, grupo pirazolilo, grupo triazolilo, grupo piridilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazinilo, grupo triazinilo, grupo furilo, grupo tienilo, grupo tiazolilo, grupo oxazolilo, grupo isoxazolilo y similares, la expresión "grupo heteroarilo" en el presente documento también incluye grupo piridonilo que puede tener un sustituyente en el átomo de nitrógeno. Se prefiere grupo pirrolilo, grupo piridilo, grupo piridonilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazinilo, grupo furilo o grupo tienilo.

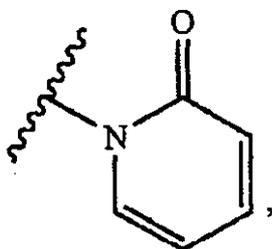
La expresión "grupo heteroarileno de 5 a 6 miembros" usada en el presente documento, se refiere a un grupo bivalente obtenido por eliminación adicional de un átomo de hidrógeno del grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros descrito anteriormente.

La expresión "grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros" usada en el presente documento, se refiere a un grupo heterocíclico monovalente o bivalente, cuyo número de átomos que forman el anillo es de 5 a 6, y que contiene no menos de un heteroátomo seleccionado entre el grupo que consiste en un átomo de nitrógeno, un átomo de azufre y un átomo de oxígeno. Específicamente, los ejemplos incluyen grupo piperidilo, grupo piperazinilo, grupo morfolinilo, grupo tiomorfolinilo, grupo tetrahidro-2-pironilo, grupo tetrahidropiranilo, grupo tetrahidropiridinilo, grupo piperidin-2-

onilo, grupo tetrahydrofuranoilo, grupo tetrahydrotienoilo, grupo pirrolidinilo, grupo tetrahydrofurano-2-onilo, grupo pirrolidin-2-onilo, grupo representado por la siguiente fórmula:



- 5 y similares, así como grupos bivalentes correspondientes a los mismos. Los ejemplos preferidos de este "grupo heterocíclico de 5 a 6 miembros" incluyen grupo piperidilo, grupo piperazinilo, grupo morfolinilo, grupo tiomorfolinilo, grupo tetrahydro-2-pironilo, grupo tetrahydropiranilo, grupo tetrahydrotiopiranilo, grupo piperidin-2-onilo, grupo representado por la siguiente fórmula:



o grupo bivalentes correspondientes a los mismos.

- 10 La expresión "grupo carbocíclico C5-C6" usada en el presente documento, se refiere a un grupo cíclico monovalente o bivalente formado por 5 a 6 átomos de carbono, que puede estar saturado, parcialmente saturado o insaturado.

La expresión "grupo aril C6-C14-alcoxi C1-C6" usada en el presente documento, se refiere a un grupo que resulta de la sustitución de cualquier átomo de hidrógeno en el grupo alcoxi C1-C6 por el grupo arilo C6-C14, y los ejemplos incluyen grupo benciloxi y similares.

- 15 Ejemplos representativos del sustituyente como en "puede tener un sustituyente" incluyen, en caso de que no se de otra expresión particular, el grupo de sustituyente que incluye:

- (1) átomos de halógeno  
(por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo y similares);
- 20 (2) grupos hidroxilo;
- (3) grupos ciano;
- (4) grupos nitro;
- (5) grupos carboxilo;
- (6) grupos oxo;
- (7) grupos amino;
- 25 (8) grupos alquilo C1-C6  
(por ejemplo, grupo metilo, grupo etilo, grupo n-propilo, grupo iso-propilo, grupo n-butilo, grupo terc-butilo, grupo n-pentilo, grupo 1,1-dimetilpropilo, grupo 1,2-dimetilpropilo, grupo 2,2-dimetilpropilo, grupo 1-etilpropilo, grupo 2-metilbutilo, grupo n-hexilo y similares);
- (9) grupos alqueno C2-C6  
30 (por ejemplo, grupo vinilo, grupo alilo, grupo 1-propenilo, grupo isopropenilo, grupo 2-metil-1-propenilo, grupo 1-butenilo y similares);
- (10) grupos alquino C2-C6  
(por ejemplo, grupo etinilo, grupo 1-propinilo, grupo 2-propinilo, grupo 1-butenilo, grupo 2-butenilo, grupo 3-butenilo, grupo 1-etinil-2-propinilo, grupo 1-metil-2-propinilo y similares);
- 35 (11) grupos cicloalquilo C3-C8  
(por ejemplo, grupo ciclopropilo, grupo ciclobutilo, grupo ciclopentilo, grupo ciclohexilo, grupo cicloheptilo, grupo ciclooctilo y similares);
- (12) grupos cicloalqueno C3-C8  
40 (por ejemplo, ciclopropen-1-ilo, ciclopropen-3-ilo, ciclobuten-1-ilo, ciclobuten-3-ilo, 1,3-ciclobutadien-1-ilo, ciclopenten-1-ilo, ciclopenten-3-ilo, ciclopenten-4-ilo, 1,3-ciclopentadien-1-ilo, 1,3-ciclopentadien-2-ilo, 1,3-ciclopentadien-5-ilo, ciclohexen-1-ilo, ciclohexen-3-ilo, ciclohexen-4-ilo, 1,3-ciclohexadien-1-ilo, 1,3-ciclohexadien-2-ilo, 1,3-ciclohexadien-5-ilo, 1,4-ciclohexadien-3-ilo, 1,4-ciclohexadien-1-ilo y similares);

- (13) grupos alcoxi C1-C6  
(por ejemplo, grupo metoxi, grupo etoxi, grupo n-propoxi, grupo iso-propoxi, grupo n-butoxi, grupo iso-butoxi, sec-butoxi, grupo terc-butoxi, grupo n-pentiloxi, grupo iso-pentiloxi, grupo sec-pentiloxi, grupo n-hexiloxi, grupo iso-hexiloxi, grupo 1,1-dimetilpropoxi, grupo 1,2-dimetilpropoxi, grupo 2,2-dimetilpropoxi y similares);
- 5 (14) grupos alquenoiloxi C1-C6  
(por ejemplo, grupo viniloxi, grupo ariloxi, grupo 1-propenoiloxi, grupo isopropenoiloxi, grupo 2-metil-1-propenoiloxi, grupo 1-buteniloxi, grupo 2-buteniloxi, grupo 3-buteniloxi, grupo 1-pentenoiloxi, grupo 1-hexenoiloxi, grupo 1,3-hexanodienoiloxi y similares);
- 10 (15) grupos alquiltio C1-C6  
(por ejemplo, grupo metiltio, grupo etiltio, grupo n-propiltio, grupo iso-propiltio, grupo n-butiltio, grupo iso-butiltio, grupo sec-butiltio, grupo terc-butiltio, grupo n-pentiltio, grupo 1,1-dimetilpropiltio, grupo 1,2-dimetilpropiltio, grupo 2,2-dimetilpropiltio, grupo 1-etilpropiltio, grupo 2-metilbutiltio, grupo n-hexiltio, grupo 1,3-dimetilbutiltio y similares);
- 15 (16) grupos alquenoiltio C1-C6  
(por ejemplo, grupo viniltio, grupo aliltio, grupo 1-propenoiltio, grupo isopropenoiltio, grupo 2-metil-1-propenoiltio, grupo 2-metil-2-propenoiltio, grupo 1-buteniltio, grupo 2-buteniltio, grupo 3-buteniltio, grupo 1-pentenoiltio, grupo 1-hexenoiltio, grupo 1,3-hexadienoiltio y similares);
- (17) grupos ariloxi C1-C14  
(por ejemplo, grupo fenoxi y similares);
- 20 (18) grupos acilo C2-C7  
(por ejemplo, grupo acetilo, grupo propionilo, grupo butirilo y similares);
- (19) grupos arilo C6-C14  
(por ejemplo, grupo fenilo, grupo 1-naftilo, grupo 2-naftilo y similares);
- 25 (20) grupos heterocíclicos de 5 a 14 miembros  
(por ejemplo, 1) grupo pirrolidinilo, grupo pirrolinilo, grupo piperidilo, grupo piperazinilo, grupo imidazolinilo, grupo pirazolidinilo, grupo imidazolidinilo, grupo morfolinilo, grupo tetrahidrofurilo, grupo tetrahidropiranilo, grupo aziridinilo, grupo oxiranilo y grupo oxatolanilo; 2) grupos obtenidos a partir del anillo de piridona; 3) grupos obtenidos a partir del anillo condensado, tales como anillo ftalimida y anillo succinimida, y similares);
- (21) grupos heteroarilo de 5 a 14 miembros  
(por ejemplo, grupo pirrolilo, grupo piridilo, grupo piridazinilo, grupo pirimidinilo, grupo pirazinilo, grupo imidazolilo, grupo benzoimidazolilo, grupo indolilo, grupo indazolilo, grupo quinolilo, grupo isoquinolilo, grupo tienilo, grupo benzotienilo, grupo furilo, grupo piranilo, grupo benzofurilo, grupo tiazolilo, grupo benzotiazolilo y similares);
- (22) grupos carbamoilo;
- (23) grupos sulfonilo que tienen un grupo alquilo C1-C6 como sustituyente;
- 35 (24) grupos sulfonamida;
- (25) grupos alquilcarbamoilo C1-C6;
- (26) grupos alcoxicarbonilo C1-C6;
- (27) grupos alquilcarboniloxi C1-C6;
- (28) grupos alquilsulfonilo C1-C6;
- (29) grupos alquilsulfinilo C1-C6;
- 40 (30) grupos formilo;
- y similares, y "puede tener un sustituyente" indica que de 1 a 5 grupos de no menos de 1 especie seleccionada entre el grupo de sustituyentes mencionado anteriormente pueden estar presentes como sustituyente.

Además, los grupos amino, los grupos alquilo C1-C6, los grupos alqueno C2-C6, los grupos alquino C2-C6, los grupos cicloalquilo C3-C8, los grupos cicloalqueno C3-C8, los grupos alcoxi C1-C6, los grupos alquenoiloxi C1-C6, los grupos alquiltio C1-C6, los grupos alquenoiltio C1-C6, los grupos ariloxi C1-C14, los grupos acilo C2-C7, los grupos arilo C6-C14, los grupos heterocíclicos de 5 a 14 miembros o los grupos heteroarilo de 5 a 14 miembros, los grupos carbamoilo, los grupos sulfonilo que tienen un grupo alquilo C1-C6 como sustituyente, o los grupos sulfonamida de los apartados (7) a (24) mencionados anteriormente, que se enumeran como el sustituyente como en "puede tener un sustituyente", pueden estar adicionalmente sustituidos con 1 a 5 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en:

- (a) átomos de halógeno;
- (b) grupos hidroxilo;
- (c) grupos ciano;
- (d) grupos nitro;
- 55 (e) grupos carboxilo;
- (f) un grupo oxo;
- (g) grupos amino;
- (h) grupos alquilo C1-C6;
- (i) grupos alqueno C2-C6;
- 60 (j) grupos alquino C2-C6;
- (k) grupos cicloalquilo C3-C8;
- (l) grupos cicloalqueno C3-C8;
- (m) grupos alcoxi C1-C6;
- (n) grupos alquenoiloxi C1-C6;

- (o) grupos alquilio C1-C6;
- (p) grupos alqueniitio C1-C6;
- (q) grupos ariloxi C1-C14;
- (r) grupos acilo C2-C7;
- 5 (s) grupos arilo C6-C14;
- (t) grupos heterocíclicos C5-C14;
- (u) grupos heteroarilo de 5 a 14 miembros;
- (v) grupos carbamoilo;
- (w) grupos sulfonilo que tienen un grupo alquilo C1-C6 como sustituyente; y
- 10 (x) grupos sulfonamida

descritos en los apartados (1) a (24) mencionados anteriormente.

Un compuesto o compuestos de la invención se administran a un paciente que lo necesite en una cantidad eficaz para tratar (terapéutica o profilácticamente) síntomas vasomotores. Una cantidad eficaz de un compuesto o compuestos depende del grado de los síntomas, sexo, edad, peso corporal, modo de administración y tipo de sal, del cambio de susceptibilidad al medicamento, del tipo específico de la enfermedad, y similares. El experto en la materia puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del compuesto o de su sal o hidrato, o del medicamento, composición farmacéutica, o modulador selectivo del receptor de estrógenos necesaria para tratar, tanto terapéutica como profilácticamente (reducir la probabilidad de desarrollo), por ejemplo, para prevenir, inhibir (total o parcialmente) o detener el avance de los síntomas vasomotores.

El MSRE puede administrarse periódicamente, tal como a diario, cada dos días, cada semana, etc. Además, se podría administrar un MSRE en una forma o formulación de liberación controlada, de manera relativamente infrecuente, tal como una vez al mes. En general, para un adulto, es adecuado administrar al día aproximadamente de 30 µg a 1000 mg, por ejemplo de aproximadamente 100 µg a 500 mg, tal como de 100 µg a 100 mg mediante administración oral, y aproximadamente de 1 a 3000 µg/kg, por ejemplo de 3 a 1000 µg/kg mediante inyección, respectivamente, a la vez o dividido en varias veces.

Una dosis diaria típica puede ser de al menos 1 mg/kg/día. Por ejemplo, una dosis diaria típica puede variar desde aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, tal como de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día, tal como de aproximadamente 1 mg/kg/día a aproximadamente 10 mg/kg/día. En una realización incluso más específica, una dosis diaria típica puede ser aproximadamente 1 mg/kg/día, aproximadamente 2 mg/kg/día, aproximadamente 3 mg/kg/día, aproximadamente 4 mg/kg/día, aproximadamente 5 mg/kg/día, aproximadamente 6 mg/kg/día, aproximadamente 7 mg/kg/día, aproximadamente 8 mg/kg/día, aproximadamente 9 mg/kg/día o aproximadamente 10 mg/kg/día.

Se entiende que la cantidad diaria de dosificación total puede administrarse en una sola dosis o en dosis múltiples tal como en dos veces, tres o cuatro o más veces al día. Los compuestos para su uso de acuerdo con la presente invención pueden formularse en forma de dosificación unitaria. El término "forma de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente individuales adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos que se someten a tratamiento, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente en asociación con un vehículo farmacéuticamente adecuado. La forma de dosificación unitaria puede ser para una sola dosis diaria o para una de múltiples dosis diarias (por ejemplo, aproximadamente 1 a 4 o más veces al día). Cuando se utilizan dosis diarias múltiples, la forma de dosificación unitaria puede ser la misma o diferente para cada dosis. Los compuestos descritos en el presente documento también pueden administrarse junto con otros fármacos actualmente utilizados para aumentar o complementar sus efectos terapéuticos.

El compuesto de acuerdo con la presente invención o una sal del mismo, o un hidrato del mismo, puede formularse de acuerdo con el procedimiento convencional. Como ejemplos de formas de dosificación preferidas se incluyen un comprimido, un polvo, un gránulo refinado, un gránulo, un comprimido revestido, una cápsula, un jarabe, una pastilla, un inhalante, un supositorio, un inyectable, una pomada, una pomada oftálmica, gotas oculares, gotas nasales, gotas óticas, una cataplasma, una loción y similares. En la formulación pueden utilizarse aditivos generalmente utilizados tales como un diluyente, un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un colorante, un agente saporífero y, si fuera necesario, un estabilizante, un emulsionante, un mejorador de la absorción, un tensioactivo, un ajustador de pH, un antiséptico, un antioxidante y similares. Además, de acuerdo con los procedimientos convencionales, la formulación también se realiza combinando composiciones que generalmente se utilizan como material de partida para formulación farmacéutica. Como ejemplos de estas composiciones (1) un aceite, tal como un aceite de semilla de soja, un sebo de res y glicérido sintético; (2) un hidrato de carbono, tal como parafina líquida, escualano y parafina sólida; (3) un aceite éster, tal como ácido octildodecil mirístico y ácido isopropil mirístico; (4) un alcohol superior, tal como alcohol cetosteárico y alcohol behénico; (5) una resina de silicio; (6) un aceite de silicio; (7) un tensioactivo, tal como éster de ácido graso de polioxietileno, éster de ácido graso de sorbitán, éster de ácido graso de glicerina, éster de ácido graso de polioxietileno sorbitán, un aceite de ricino polioxietileno sólido y un copolímero de bloque de polioxietileno-polioxipropileno, (8) una macromolécula soluble en agua, tal como hidroxietil celulosa, ácido poliacrílico, polímero carboxivinílico, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y metilcelulosa; (9) un alcohol inferior, tal como etanol e isopropanol; (10) un alcohol multivalente tal como glicerina, propilenglicol, dipropilenglicol y sorbitol;

(11) un azúcar tal como glucosa y caña de azúcar, (12) un polvo inorgánico, tal como ácido silícico anhidro, silicato de magnesio y aluminio y silicato de aluminio; (13) agua purificada y similares.

Entre los aditivos mencionados anteriormente, se utilizan: 1) como diluyente, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz, sacarosa, glucosa, manitol, sorbitol, celulosa cristalina y dióxido de silicio; 2) como aglutinante, por ejemplo, alcohol polivinílico, éter polivinílico, metil celulosa, etil celulosa, goma arábiga, tragacanto, gelatina, goma laca, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, polivinilpirrolidona, copolímero de bloque de polipropilenglicol-polioxietileno, meglumina, citrato cálcico, dextrina, pectina y similares; 3) como disgregante, por ejemplo, almidón, agar, polvo de gelatina, celulosa cristalina, carbonato cálcico, bicarbonato sódico, citrato cálcico, dextrina, pectina, carboximetilcelulosa/calcio y similares; 4) como lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio, talco, polietilenglicol, silicio, aceite vegetal condensado y similares; 5) como colorante es adecuado cualquiera de los colorantes cuya adición sea farmacéuticamente aceptable; 6) como agente saporífero, por ejemplo, polvo de cacao, mentol, aromatizante, aceite de menta, polvo de canela; 7) como antioxidantes, por ejemplo, antioxidantes cuya adición sea farmacéuticamente aceptable, tal como ácido ascórbico y alfa-tocoferol, respectivamente.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo que no produce ninguna reacción alérgica o ningún efecto en contra del paciente al cual se administra y que es compatible con el resto de principios en la formulación. Como vehículos farmacéuticamente aceptables se incluyen, por ejemplo, diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticos adecuadamente seleccionados con respecto a la forma de administración deseada y coherente con las prácticas farmacéuticas convencionales. Por ejemplo, como vehículos/diluyentes sólidos se incluyen, pero sin limitación, una goma, un almidón (por ejemplo, almidón de maíz, almidón pregelatinizado), un azúcar (por ejemplo, lactosa, manitol, sacarosa, dextrosa), un material celulósico (por ejemplo, celulosa microcristalina) un acrilato, (por ejemplo, polimetacrilato), carbonato cálcico, óxido de magnesio, talco, o mezclas de los mismos. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden comprender adicionalmente menores cantidades de sustancias auxiliares, tales como, agentes humectantes o emulsionantes, conservantes o tampones, que mejoran la vida útil o la eficacia del agente terapéutico.

Las composiciones usadas en la presente invención pueden formularse como uno cualquiera o más de los compuestos activos descritos en el presente documento y un vehículo fisiológicamente aceptable (también denominado vehículo o solución o diluyente farmacéuticamente aceptable). Dichos vehículos y soluciones incluyen sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de compuestos usados en los procedimientos de la presente invención y mezclas que comprenden dos o más de dichos compuestos, sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos y solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptables tal como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Eaton, Pa. (1985).

Cuando los compuestos de acuerdo con la presente invención se obtienen en una forma libre, estos pueden transformarse en una sal o un hidrato de la misma mediante los procedimientos convencionales.

El término "sal", usado en el presente documento, no está limitado siempre que la sal se forme con el compuesto de acuerdo con la presente invención y sea farmacológicamente aceptable; los ejemplos preferidos de sales incluyen una sal de halohidrato (por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato y similares), una sal de ácido inorgánico (por ejemplo, sulfato, nitrato, perclorato, fosfato, carbonato, bicarbonato y similares), una sal carboxilato orgánica (por ejemplo, sal acetato, sal maleato, sal tartrato, sal fumarato, sal citrato y similares), una sal sulfonato orgánica (por ejemplo sal metanosulfonato, sal etanosulfonato, sal bencenosulfonato, sal toluenosulfonato, sal canforsulfonato y similares), una sal de aminoácido (por ejemplo sal aspartato, sal glutamato y similares), una sal de amonio cuaternario, una sal de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio, sal de potasio y similares), una sal de metal alcalinotérreo (sal de magnesio, sal de calcio y similares) y similares. Además, como "sal farmacológicamente aceptable" de los compuestos de acuerdo con la presente invención se prefiere la sal clorhidrato, sal sulfato, sal metanosulfato, sal acetato y similares.

Adicionalmente, cuando el compuesto de acuerdo con la presente invención puede llevar diversos isómeros (por ejemplo un isómero geométrico, un isómero óptico, un rotámero, un tautómero y similar) este puede purificarse en un solo isómero usando los medios de separación generales, por ejemplo, recristalización, resolución óptica, tal como procedimiento de sal diastereomérica, el procedimiento de fraccionamiento enzimático, diversas cromatografías (por ejemplo, cromatografía de capa fina, cromatografía de columna, cromatografía de vidrio y similares). La expresión "un solo isómero" en el presente documento incluye no solo un isómero que tiene una pureza del 100 %, sino también un isómero que contiene un isómero distinto al de la diana, que existe incluso a través de la operación de purificación convencional. Cuando el compuesto de acuerdo con la presente invención se usa como un material sin procesar para un fármaco medicinal, puede usarse el único isómero mencionado anteriormente, además, también puede usarse una mezcla de isómeros en cualquiera de las proporciones.

Algunas veces existe un polimorfo cristalino para el compuesto de acuerdo con la presente invención, una sal del mismo, o un hidrato del mismo, y todos sus polimorfos cristalinos se incluyen en la presente invención. El polimorfo cristalino es, algunas veces, sencillo o algunas veces una mezcla, y ambos se incluyen la presente invención.

Además, la presente invención también incluye los compuestos que aún presentan la actividad farmacológica

deseada incluso después de que el compuesto de acuerdo con la presente invención se metabolice *in vivo* tal como mediante oxidación o hidrólisis.

Adicionalmente, la presente invención también incluye compuestos que se metabolizan *in vivo* tal como por oxidación, reducción o hidrólisis para generar el compuesto de acuerdo con la presente invención, es decir, los denominados profármacos.

### Ejemplos

La invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos.

#### Ejemplo 1: Tratamiento de la actividad vasomotora en un modelo murino de sofocos

El MSRE, (*R*)-6-{2-[etil[4-(2-etilaminoetil)bencil]amino]-4-metoxifenil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol ("MSRE A"), se evaluó con respecto a su capacidad para modular la actividad vasomotora en un modelo murino de sofocos (Merchenthaler, Maturitas, 1998 30: 307-316). Brevemente, a ratas adultas ovariectomizadas se les implantaron gránulos de sulfato de morfina de liberación lenta los días 5 y 6 posteriores a la ovariectomía. Comenzando a los 4 días después de la ovariectomía, el tratamiento de una vez al día se inició como un control positivo, etinil estradiol (0,3 mg/kg), MSRE A (1 y 10 mg/kg) o vehículo (aceite de maíz al 95 %, DMSO al 5 % por volumen), administrado mediante inyección subcutánea. El tratamiento con los agentes de ensayo continuó diariamente hasta el final del estudio. El día 10, sondas capaces de controlar continuamente la temperatura se aplicaron a la superficie de la piel de la cola de las ratas tratadas. Después, las ratas se trataron con naloxona, un antagonista de la morfina y durante un período de 60 minutos se registró el cambio de temperatura en la piel.

El cambio de temperatura de la piel de la cola después de la administración del antagonista, naloxona, se expone en la Tabla 1 y se observa en la FIG. 1. Como puede observarse, la administración del control positivo, etinil estradiol, o 1 o 10 mg/kg de MSRE A redujo significativamente el aumento de la temperatura en la piel después del tratamiento con naloxona, en comparación con ratas a las que solo se les administró vehículo. El análisis estadístico no muestra diferencias significativas entre la actividad del control positivo, etinil estradiol y MSRE A sobre la reducción del aumento de temperatura en la piel de la cola.

También se ensayaron dosis adicionales de 0,1 y 0,01 mg/kg usando el modelo descrito anteriormente, pero no se redujo significativamente el aumento de la temperatura en la piel después del tratamiento con naloxona en comparación con ratas a las que solo se les administró vehículo.

**TABLA 1 – Temperaturas en la piel de la cola**

	Vehículo	Etinil estradiol	MSRE A	MSRE A
Dosis (mg/kg)		0,3	1	10
Tamaño de la muestra	7	7	9	10
Temperatura media en la piel de la cola	5,6 °C	1,2 °C	2,1 °C	2,0 °C
DT	2,1 °C	0,6 °C	1,9 °C	2,6 °C
valor p frente a vehículo*		0,0002	0,004	0,009
valor p frente a estradiol*			0,24	0,47
* p <0,05 es significativo				

#### Ejemplo 2: Determinación de la selectividad tisular

Ratas Sprague-Dawley de 19 días de vida se trataron con vehículo (aceite de maíz al 95 %/DMSO al 5 %), estradiol (0,01 mg/kg), raloxifeno (10 mg/kg), tamoxifeno (1 mg/kg) o MSRE A (100, 30, 10, 3, 1, o 0,3 mg/kg). Las ratas recibieron diariamente las dosis por inyección subcutánea durante tres días consecutivos. Veinticuatro horas después de la última dosis, las ratas se sacrificaron, se les extirparon los úteros y se registró el peso en húmedo.

Los resultados del experimento anterior se representan en la FIG. 2. Como puede observarse el estradiol, el raloxifeno y el tamoxifeno aumentaron significativamente el peso uterino con respecto al vehículo. La administración del MSRE no dio como resultado ningún aumento significativo en el peso uterino en ninguna de las dosificaciones ensayadas..

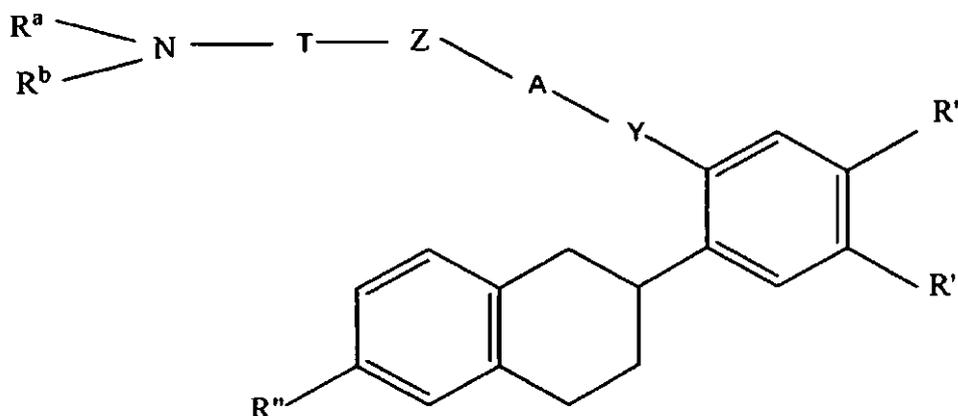
**Ejemplo 3: Antagonismo de la estimulación uterina mediada por estradiol**

5 Ratas Sprague-Dawley de 19 días de vida se trataron con vehículo (aceite de maíz al 95 %/DMSO al 5 %), estradiol (0,01 mg/kg), o una combinación de estradiol (0,01 mg/kg) y MSRE A (100, 30, 10, 3, 1, o 0,3 mg/kg). Las ratas recibieron diariamente las dosis por inyección subcutánea durante tres días consecutivos. Veinticuatro horas después de la última dosis, las ratas se sacrificaron, se les extirparon los úteros y se registró su peso en húmedo.

Los resultados del experimento anterior se ilustran en la FIG. 3. Como puede observarse, solo el estradiol aumentó significativamente el peso uterino en comparación con el vehículo. La combinación de MSRE y estradiol disminuyó el aumento mediado por estradiol de una manera dependiente de la dosis.

## REIVINDICACIONES

1. A modulador selectivo del receptor de estrógeno representado por la siguiente fórmula:

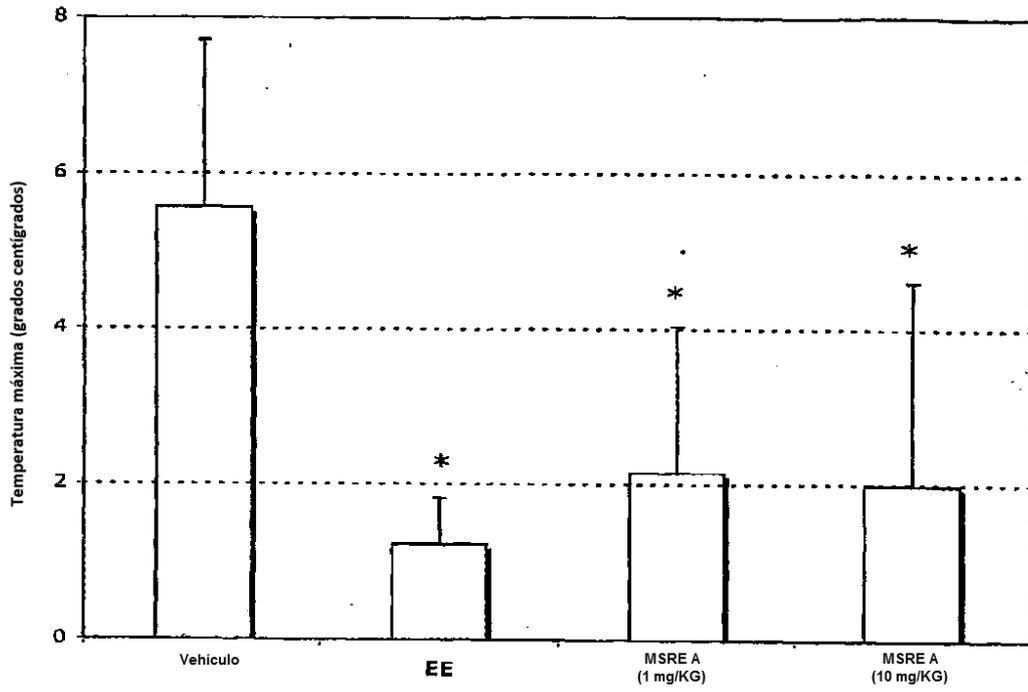


en la que

- 5 T-Z representa un grupo alquileo C1-C4, o  $-CR^fR^g-CH_2-O-$  (donde  $R^f$  y  $R^g$  representan independientemente un grupo alquilo C1-C6);  
 A representa un grupo heteroarileno de 5 a 14 miembros que puede tener un sustituyente o un grupo arileno C6-C14 que puede tener un sustituyente;  
 Y representa  $-CH_2-NR^c-$  (en el que  $R^c$  representa un grupo alquilo C1-C6 que puede tener un sustituyente);  
 10 cada uno de  $R'$  representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alcoxi C1-C6;  
 $R''$  representa un grupo hidroxilo que puede estar adicionalmente protegido por un grupo protector o un grupo alcoxi C1-C6 que puede tener un sustituyente;  
 $R^a$  y  $R^b$  son iguales o diferentes entre sí, y cada uno representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6 que puede tener un sustituyente, o un grupo cicloalquilo C3-C8 que puede tener un sustituyente o, cuando  $R^a$  y  $R^b$  se enlazan entre sí, pueden formar, junto con el átomo de nitrógeno que es adyacente a  $R^a$  y  $R^b$ , un anillo sencillo de 4 a 10 miembros que puede tener un sustituyente, o una sal del mismo, o un hidrato del mismo para uso en el tratamiento de síntomas vasomotores en un paciente que lo necesita.
2. Uso de un compuesto de la fórmula que se ha definido en la Reivindicación 1, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de síntomas vasomotores en un paciente que lo necesita.
- 20 3. Compuesto para uso de acuerdo con la Reivindicación 1, o uso de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que T-Z representa  $-CH_2CH_2-$  o  $-C(CH_3)_2CH_2O-$ .
4. Compuesto para uso de acuerdo con la Reivindicación 1, o uso de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que Y representa  $-CH_2-N(CH_2CH_3)-$  o  $-CH_2-N(CH_2CH_2OH)-$ .
- 25 5. Compuesto para uso de acuerdo con la Reivindicación 1, o uso de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que cada uno de  $R'$  representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo metoxi.
6. Compuesto para uso de acuerdo con la Reivindicación 1, o uso de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que  $R''$  representa un grupo hidroxilo.
7. Compuesto para uso de acuerdo con la Reivindicación 1, o uso de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que cada uno de  $R^a$  y  $R^b$  representa un átomo de hidrógeno, un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo iso-propilo, un grupo n-butilo, *terc*-butilo o un grupo ciclohexilo.
- 30 8. Compuesto para uso de acuerdo con la Reivindicación 1, o uso de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que A representa un grupo fenileno.
9. Compuesto para uso de acuerdo con la Reivindicación 1, o uso de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 35 (a) (R)-6-{2-[Etil[4-(2-etilaminoetil)encil]amino]-4-metoxifenil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol;  
 (b) (R)-6-{2-(Etil[4-(2-etilaminoetil)encil]amino)-4,5-dimetoxifenil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol;  
 (c) (R)-6-{2[Etil[4-(2-metilaminoetil)encil]amino]-4-metoxifenil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol;  
 (d) (R)-6-{2-[[4-(2-Dimetilamino-2-metilpropoxi)encil](2-hidroxi)etil]amino]-4-metoxifenil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol;  
 40 (e) (R)-6-{2-[Etil[4-(2-propilaminoetil)encil]amino]-4-metoxifenil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol;  
 (f) (R)-6-{2-[[4-(2-Butilaminoetil)encil]etilamino]-4-metoxifenil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol;  
 (g) (R)-6-{2-[Etil[4-(2-isopropilaminoetil)encil]amino]-4-metoxifenil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol;

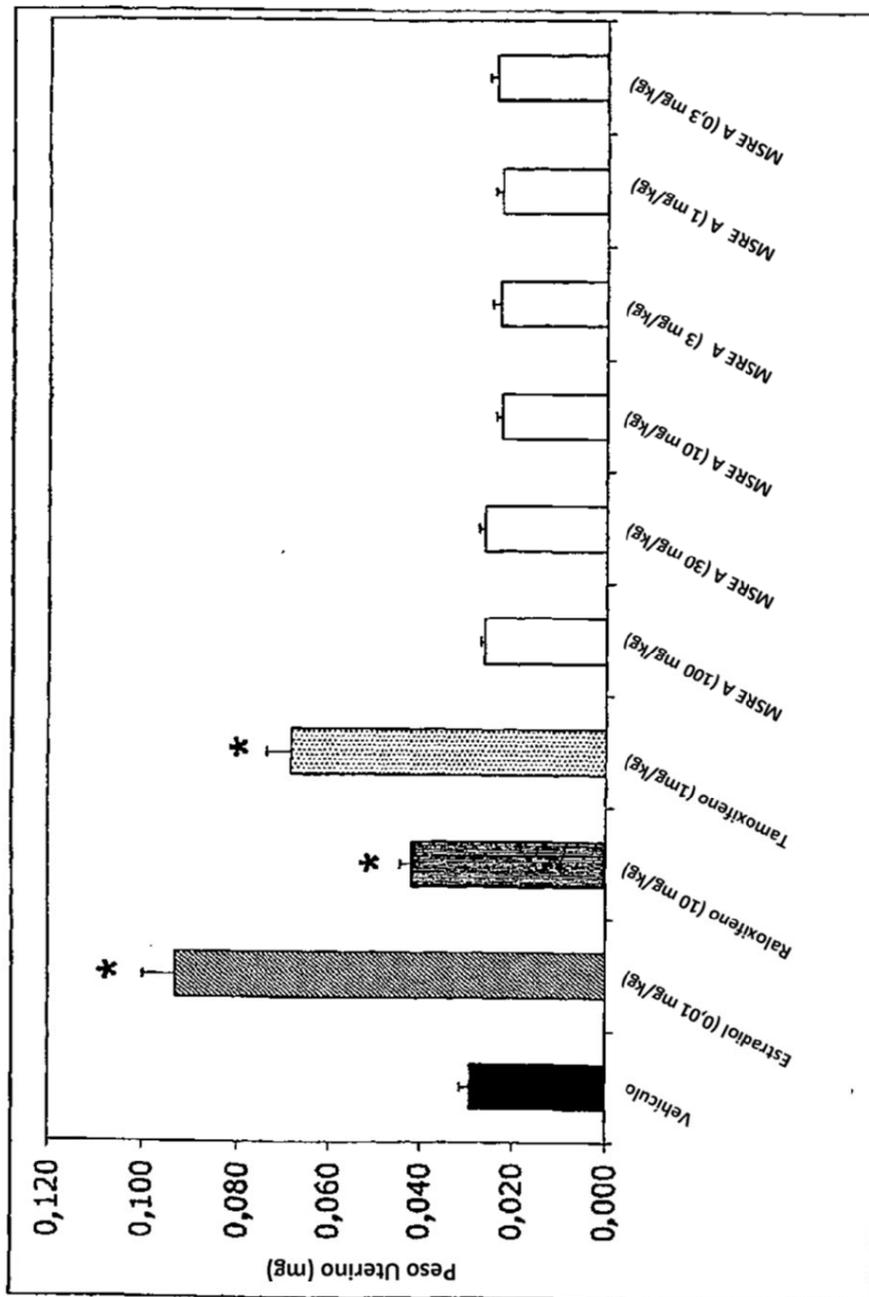
- (h) (R)-6-{2-[[4-(2-*terc*-Butilaminoetil)bencil]etilamino}-4-metoxifenil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol; y
- (i) (R)-6-{2-[[4-(2-Ciclohexilaminoetil)bencil]etilamino}-4-metoxifenil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol.

10. Compuesto para uso de acuerdo con la Reivindicación 1, o uso de acuerdo con la Reivindicación 2, en el que el compuesto es (R)-6-{2-[[4-(2-*terc*-Butilaminoetil)bencil]amino}-4-metoxifenil}-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol.
- 5 11. El compuesto para uso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1, o 9-10, o uso de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 2 o 9-10, en el que el síntoma vasomotor es sofocos o sudoración nocturna.
12. El compuesto para uso de acuerdo con la Reivindicación 11, o uso de acuerdo con la Reivindicación 11, en el que el síntoma vasomotor es sofocos y el paciente es una mujer.
- 10 13. El compuesto para uso de acuerdo con la Reivindicación 11, o uso de acuerdo con la Reivindicación 11, en el que el paciente es una mujer.



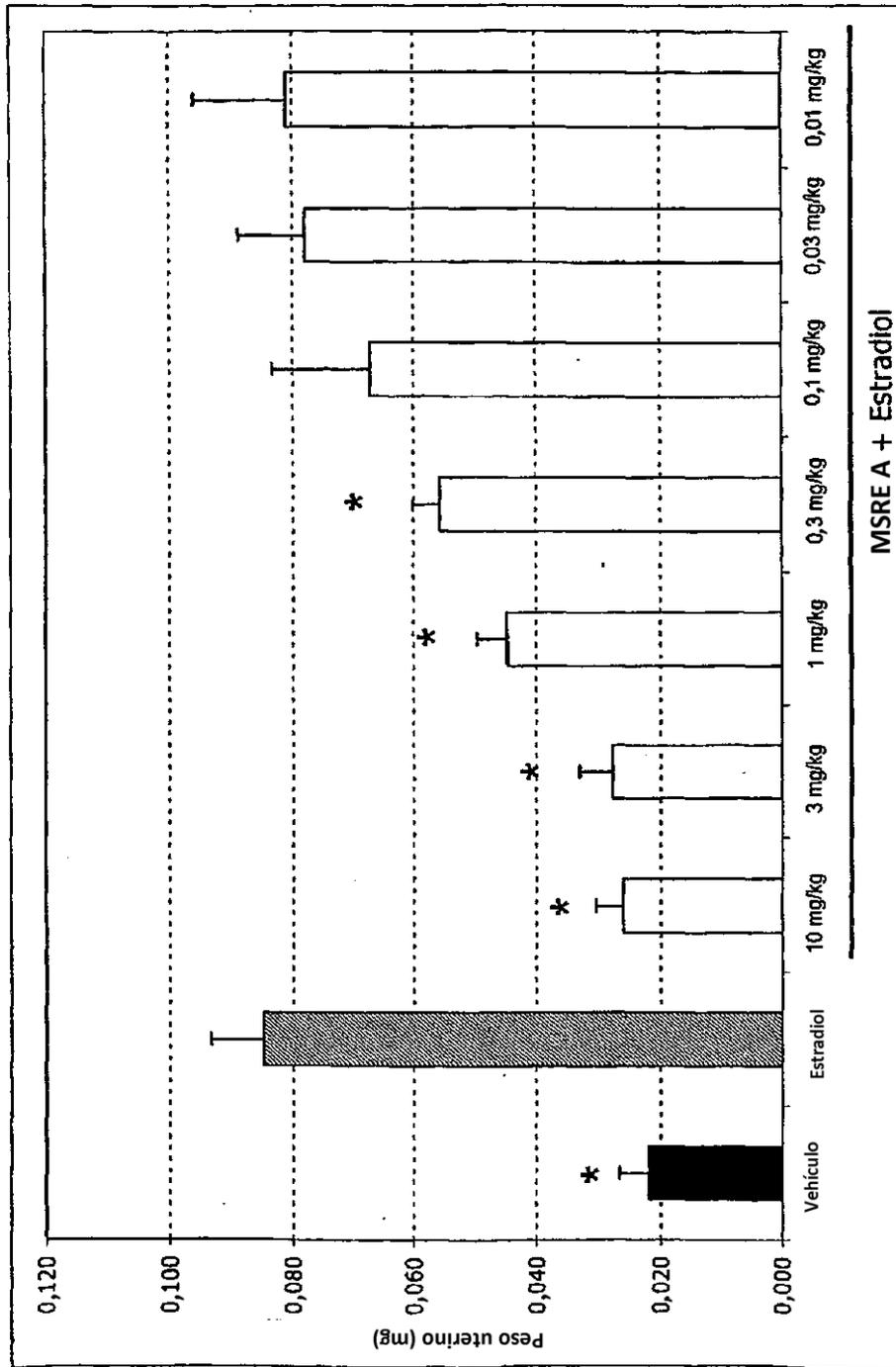
\* valor de  $p < 0,05$

FIG. 1



\* p<0,05 comparado con vehiculo

FIG. 2



\* p<0,05 comparado con estradiol

FIG. 3