

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 475 193**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4709 (2006.01)

C07D 217/22 (2006.01)

C07D 217/24 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.01.2008 E 08713186 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 2106212**

54 Título: **Agentes de unión al receptor nuclear**

30 Prioridad:

22.01.2007 US 881476 P

16.04.2007 US 907754 P

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

10.07.2014

73 Titular/es:

**GTX, INC. (100.0%)
175 Toyota Plaza, 7th Floor
Memphis, TN 38103 , US**

72 Inventor/es:

**DALTON, JAMES, T.;
MILLER, DUANE, D.;
MOHLER, MICHAEL, L.;
WU, ZHONGZHI;
HONG, SEOUNG-SOO y
SRIVASTAVA, DEVESH**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 475 193 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

Agentes de unión al receptor nuclear

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a una nueva clase de agentes de unión a receptor nuclear (NRBA). Los NRBA son aplicables para el uso en la prevención y/o tratamiento de una variedad de enfermedades y procesos que incluyen, entre otros, la prevención y tratamiento de enfermedades relacionadas con hormonas que incluyen enfermedades de próstata, cánceres, urogenital, gastrointestinal, inflamación, osteoporosis, enfermedad vascular periférica, enfermedades relacionadas con daño oxidativo tales como Parkinson e ictus, trastornos oculares, neuroprotección, artritis, cáncer de próstata, hiperplasia benigna de próstata (HBP), sofocos, cáncer de mama, enfermedades anti-angiogénicas, cáncer de vejiga y enfermedad cardiovascular.

Antecedentes de la invención

La superfamilia de receptores nucleares de hormonas de factores de transcripción activados por ligando está presente en varios tejidos, y es responsable de una multitud de efectos en estos tejidos.

15 La superfamilia de receptores nucleares (NR) comprende actualmente aproximadamente 48 proteínas diferentes, la mayoría de las cuales se cree que funcionan como factores de transcripción activados por ligando, ejerciendo respuestas biológicas ampliamente diferentes mediante regulación de expresión génica. Los miembros de esta familia incluyen receptores para moléculas lipofílicas, pequeñas, endógenas, tal como hormonas esteroideas, retinoides, vitamina D y hormona tiroidea.

20 La superfamilia de receptores nucleares (NR) incluye la subfamilia de receptores nucleares esteroideos, que incluye el receptor mineralocorticoide (MR) (o receptor de aldosterona), los receptores de estrógenos (ER), ER alfa (ER- α) y ER beta (ER- β), el receptor de andrógenos (AR), los receptores de progesterona (PR), receptores de glucocorticoides (GR) y otros. También están estrechamente relacionados en estructura los receptores relacionados con estrógenos (ERRs) ERR-alfa, ERR-beta y ERR-gamma. Los receptores nucleares esteroideos realizan importantes funciones en el cuerpo, algunas de las cuales están relacionadas con la homeostasis transcripcional del equilibrio de electrolito y agua, crecimiento, desarrollo y curación de heridas, fertilidad, respuestas al estrés, función inmunológica y funcionamiento cognitivo. Los efectos pueden mediarse por sucesos citosólicos, mitocondriales o nucleares. Por consiguiente, los compuestos que modulan (es decir, antagonizan, agonizan, antagonizan parcialmente, agonizan parcialmente) la actividad de receptores nucleares esteroideos son agentes farmacéuticos importantes que tienen utilidad específica en un número de métodos, además de para el tratamiento y prevención de un amplio intervalo de enfermedades y trastornos modulados por la actividad de receptores nucleares esteroideos. Por ejemplo, ER- β está presente en, entre otros tejidos, cerebro, hueso, sistema inmune, tracto gastrointestinal, pulmón, ovario, endometrio, próstata, vasculatura, tracto urogenital, glándula salival, etc. El papel del ER beta en estos tejidos se confirmó por fenotipos observados en ratones genéticamente deficientes en ER beta. Las patologías en estos tejidos pueden tratarse por administración de ligandos selectivos de ER- β . ER- β en algunos casos funciona como un antagonista de ER- α a través de heterodimerización con ER- α . Por ejemplo, los agonistas de ER- β pueden bloquear la influencia proliferativa de ER- α en tejidos tales como próstata y mama donde ER- α se conoce por promover la neoplasia. Además de su inhibición de crecimiento mediada por anti- ER- α , ER- β inhibe de forma autónoma la proliferación y promueve la diferenciación de cáncer de próstata y otros cánceres. También se cree que ER- β antagoniza los efectos proliferativos de AR en tejidos prostáticos. La hipertrofia e hiperplasia/displasia prostática puede resultar de la combinación de estimulación androgénica de proliferación y/o activación fallida de ER- β por estrógenos localmente sintetizados. Esta hipertrofia o hiperplasia/displasia a menudo lleva a una variedad de dolencias de próstata tal como HBP, atrofia inflamatoria de próstata (un precursor de neoplasia, PIN y CaP. La administración de agonistas de ER- β exógenos puede esperarse que proporcione anti-proliferación de próstata siendo así beneficiosa en la prevención o tratamiento de estas enfermedades de la próstata. De forma adicional, pueden esperarse efectos secundarios disminuidos para agentes selectivos de ER- β en comparación con ligandos no selectivos isoformas para tratar muchas de estas enfermedades.

50 Los efectos dependientes del nivel no lipídico de estrógenos en la vasculatura se conocen bien como se evidencia por la cardioprotección conferida a las mujeres pre-menopáusicas por el estrógeno endógeno. Los estrógenos producen una vasodilatación directa (es decir, contractilidad vascular o tono vascular disminuido) en una amplia variedad de tejidos vasculares que reduce la resistencia vascular sistémica y mejora la circulación microvascular. Los estrógenos también reducen la proliferación y migración celular vascular, vasoreactividad y remodelación hipertrófica, y fibrosis vascular. Aunque se piensa que tanto ER- α como ER- β funcionan en la vasculatura, la supresión de ER- β como en ratones genéticamente desactivados produce una elevación de la presión sanguínea y moderada hipertrofia cardíaca que sugiere que ER- β tiene un papel en el mantenimiento del tono vascular y la proliferación. Esto sugiere de forma acumulativa que los agonistas de ER- β pueden tener utilidad terapéutica en la hipertensión, y una variedad de otras enfermedades cardiovasculares como aterosclerosis y fallo cardíaco congestivo. Algunos de los rápidos efectos de estrógenos, particularmente en la vasculatura, se cree que son independientes de la expresión de proteína (es decir, no genómicos).

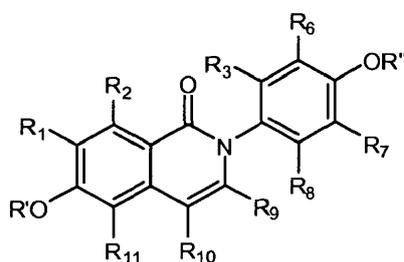
Los miembros de la sub-familia de receptores nucleares esteroideos muestran homología significativa los unos con los otros y poseen ADN y dominios de unión a ligando estrechamente relacionados. Dada la estrecha similitud en dominios de unión al ligando de los receptores nucleares esteroideos, no es sorprendente que muchas moléculas que se dan de forma natural y sintéticas posean la capacidad de modular la actividad de más de un receptor nuclear esteroideo.

Las síntesis de derivados de isoquinolinona y algunos usos médicos de los mismos se describen en patentes y la bibliografía. El documento WO 98/38168 se refiere a unos nuevos derivados de isoquinolinona que muestran una actividad inhibidora de fosfodiesterasa (PDE) específica de cGMP (actividad inhibidora PDE V). La Publicación de Patente de EE.UU. núm. 2003/220227 describe nuevos derivados de quinazolina que poseen actividad como moduladores de receptor beta de estrógenos (ER β). El documento WO2006/116401 A1 describe derivados de quinazolina sustituidos en C-5 como moduladores selectivos de receptor beta de estrógeno. Hellwinkel et al. (Synthesis, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, De, Núm. 9, 1 de septiembre de 1995, páginas 1135-1141) sintetizó 2,3-diarilisoquinolin-1(2H)-onas haciendo reaccionar una variedad de anilinas decarbaldehído de areno con ftalidas. Veeneman et al. (Current Medicinal Chemistry, Vol. 12, Núm. 9, 1 de mayo de 2005, páginas 1077-1136) describe agonistas selectivos de ER β , que incluyen flavanoides, fitoestrógenos dependientes, isocromanos, cromanos, tetrahidroisoquinolinas, benzimidazoles, benzoxazinas, diarilpropionitrilos, biciclo-[3,3,1]-nonenos, benzotiofenos, indenos, bifenilos, naftalenos, quinolinas, benzisoxazoles y otros.

En algunas realizaciones de esta invención, los NRBA pueden tener también actividad anti-oxidante. Muchos de los procedimientos que se dan *in vivo* tal como fosforilación oxidativa dan por resultado la producción de una variedad de especies de oxígeno reactivo (ROS) que son radical libre y/o moléculas inestables tal como superóxido (O $_2$) y peróxido de hidrógeno (H $_2$ O $_2$). Estos ROS reaccionan con una variedad de macromoléculas endógenas tales como ADN, lípidos y proteínas, oxidándolas y comprometiendo su función. A lo largo del tiempo este daño oxidativo se acumula, produciendo o exacerbando varias patologías relacionada con la edad. Ejemplos no limitantes incluyen enfermedades neurodegenerativas que incluyen enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, muchos tipos de cáncer que incluyen de próstata y colon, enfermedades vasculares tal como ictus y varias demencias relacionadas con la edad y aterosclerosis, por nombrar solo unas pocas patologías relacionadas con el estrés oxidativo. Moléculas tales como ácido ascórbico (Vitamina C), polifenoles tales como los derivados del vino, y fitoestrógenos tales como genisteína y coumestrol derivados de productos de soja tienen grupos funcionales que pueden oxidarse por ROS. Esta reacción química devuelve al ROS a especies inocuas tales como oxígeno (O $_2$) y agua, limitando el daño patológico infligido al entorno celular. Adicionalmente, los efectos anti-oxidantes mediados por ER se han observado por medio de inducción de la expresión de enzimas tales como superóxido dismutasa (SOD) y catalasa que inactivan el ROS. Por tanto, se cree que los anti-oxidantes ejercen una influencia anti-envejecimiento cuando se dan en una base regular. La combinación de actividades antioxidante, anti-inflamatoria y antiproliferativa/pro-diferenciación en los NRBA de esta invención pueden hacerlos agentes quimiopreventivos particularmente potentes para una variedad de enfermedades relacionadas con la edad.

Compendio de la presente invención

En una realización, esta invención proporciona un agente de unión al receptor nuclear (NRBA) o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, representados por la estructura de Fórmula VI:



VI

en donde

R $_1$ es hidrógeno;

R $_2$ es hidrógeno, COOH, -C(=NH)-OH, -CH=CH $_2$, hidroxilo, ciano, OCOR, alquenilo, OSO $_2$ CF $_3$ o hidroxilo protegido;

R $_3$, R $_8$ y R $_9$ son hidrógeno;

R $_{10}$ es hidrógeno, halógeno, CH=CHCO $_2$ H, CH=CHCO $_2$ R, -CH=CH $_2$, ciano, arilo, 4-metoxifenilo, 4-hidroxifenilo, alquenilo, alquilo o haloalquilo;

R₁₁ es hidrógeno, halógeno, ciano o SO₂R;

R₆ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆;

R₇ es hidrógeno, halógeno;

R' es hidrógeno, Alq o COR;

5 R'' es hidrógeno, Alq o COR; y

R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, arilo, bencilo, halógeno, alquenilo, CN o NO₂.

En varias realizaciones, el compuesto puede ser:

6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

10 4-bromo-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona;

4-bromo-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6-hidroxiisoquinolin-1(2H)-ona;

4-cloro-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

4-cloro-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6-hidroxiisoquinolin-1(2H)-ona;

6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-yodoisoquinolin-1(2H)-ona;

15 8-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-isoquinolin-1(2H)-ona;

6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-isoquinolin-1(2H)-ona;

2-((3-fluoro-4-hidroxifenil)-6-hidroxi-4-yodoisoquinolin-1(2H)-ona;

4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-metilfenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-((3-fluoro-4-hidroxifenil)-6,8-dihidroxiisoquinolin-1(2H)-ona;

20 2-((3-fluoro-4-hidroxifenil)-8-hidroxi-6-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona;

4-bromo-6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

4-bromo-8-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona;

4-cloro-6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

4-bromo-6,8-dihidroxi-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

25 4,5-dibromo-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)-6-hidroxiisoquinolin-1(2H)-ona;

4-((1,2-dibromoetil)-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

Trifluorometanosulfonato de 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-ilo;

6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-vinilisoquinolin-1(2H)-ona;

6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-4-carbonitrilo;

30 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-4-carbonitrilo;

6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo;

4-bromo-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo;

4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo;

6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-vinilisoquinolin-1(2H)-ona;

35 6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-4-carbonitrilo;

6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo;

6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-4-vinil-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo;

- 4-cloro-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo;
 4-bromo-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 8-hidroxi-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 Trifluorometanosulfonato de 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-ilo;
- 5 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo;
 6-hidroxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 Acetato de 4-((6-acetoxi-4-bromo-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)fenilo);
 Acetato de 4-((4-bromo-6-metoxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)fenilo);
- 10 Ácido 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbimídico;
 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carboxilato;
 Ácido 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carboxílico;
 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 15 2-((3-fluoro-4-hidroxifenil)6,8-dihidroxi-4-vonilisoquinolin-1(2H)-ona);
 2-((3-fluoro-4-hidroxifenil)-6,8-dihidroxi-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-4-carbonitrilo);
 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-8-vinilisoquinolin-1(2H)-ona;
 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-8-vinilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 20 6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
 (E)-6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)4-(prop-1-enil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 3-(8-hidroxi-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)acrilato de (E)-etilo;
 Ácido (E)-3-(6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)acrílico;
 Ácido (E)-3-(6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)acrílico;
- 25 4-(trifluorometil)benzoato de 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-ilo;
 5-bromo-8-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-isoquinolin-1(2H)-ona;
 5-bromo-6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 8-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-5-carbonitrilo;
 6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-5-(trifluorometilsulfonil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 30 4,5-dibromo-6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, esta invención proporciona estos compuestos para usar en la mejora de un perfil lipídico en un sujeto.

- 35 En una realización, la mejora de un perfil lipídico en un sujeto comprende reducir los niveles de triglicérido circulante, niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL) colesterol, o una combinación de los mismos. En otra realización, la mejora de un perfil lipídico en un sujeto comprende aumentar los niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL) colesterol circulante en el sujeto. En otra realización, la mejora de un perfil lipídico en un sujeto comprende reducir la relación de niveles de LDL a niveles de HDL en el sujeto. En algunas realizaciones, dicho sujeto puede además sufrir aterosclerosis y sus enfermedades asociadas, envejecimiento prematuro, enfermedad de Alzheimer, ictus,

hepatitis tóxica, hepatitis vírica, insuficiencia vascular periférica, enfermedad renal, hiperglucemia o cualquier combinación de las mismas.

En una realización, esta invención proporciona estos compuestos para usar en el tratamiento de aterosclerosis, trastornos cardiovasculares, trastornos cerebrovasculares o trastornos vasculares periféricos, en un sujeto.

- 5 En una realización, esta invención proporciona estos compuestos para usar en el tratamiento de isquemia en un tejido de un sujeto.

En otra realización esta invención proporciona estos compuestos para usar en (i) tratamiento, retraso del comienzo, reducción de la incidencia de o reducción de la gravedad de osteoporosis, fracturas óseas y/o pérdida de densidad mineral del hueso (BMD) en un sujeto; (ii) tratamiento, retraso del comienzo, reducción de la incidencia de o reducción de la gravedad de enfermedad cardiovascular en un sujeto; (iii) mejora de síntomas y/o complicaciones clínicas asociadas con menopausia en una mujer; (iv) tratamiento, retraso del comienzo, reducción de la incidencia de o reducción de la gravedad de las enfermedades neurodegenerativas que incluyen enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson; (v) tratamiento, retraso del comienzo, reducción de la incidencia de o reducción de la gravedad de sofocos, sensibilidad del pecho y/o pérdida de pelo en un sujeto; (vi) tratamiento, retraso del comienzo, reducción de la incidencia de, reducción o retraso de recaída de o reducción de la gravedad de cáncer de próstata en un sujeto y prevención de metástasis de un cáncer de próstata; (vii) tratamiento, retraso del comienzo, reducción de la incidencia de o reducción del número de precursores precancerosos de lesiones de adenocarcinoma de próstata; (viii) tratamiento, retraso del comienzo, reducción de la incidencia de, reducción o retraso de recaída de o reducción de la gravedad de cáncer de mama en un sujeto; (ix) tratamiento, retraso del comienzo, reducción de la incidencia de, reducción o retraso de recaída de o reducción de la gravedad de cáncer de colon en un sujeto; (x) tratamiento, retraso del comienzo, reducción de la incidencia de, reducción o retraso de recaída de o reducción de la gravedad de leucemia o linfoma en un sujeto; (xi) tratamiento, retraso del comienzo, reducción de la incidencia de, reducción o retraso de recaída de o reducción de la gravedad de cáncer de vejiga en un sujeto; (xii) tratamiento, retraso del comienzo, reducción de la incidencia de o reducción de la gravedad de inflamación en un sujeto; (xiii) tratamiento, retraso del comienzo, reducción de la incidencia de o reducción de la gravedad de trastornos oculares en un sujeto, (xiv) tratamiento, supresión, inhibición o reducción del riesgo de aterosclerosis en un sujeto; (xv) tratamiento, retraso del comienzo, reducción de la incidencia de o reducción de la gravedad de isquemia en un sujeto; (xvi) tratamiento, retraso del comienzo, reducción de la incidencia de o reducción de la gravedad de lesión oxidativa en un sujeto.

- 30 En algunas realizaciones, esta invención proporciona estos compuestos para usar en un tratamiento, mejora o prevención de generación de daño mediado por especies de oxígeno reactivo en un sujeto. Según este aspecto, y en una realización, el daño a tratar, mejorar o prevenir es como una consecuencia de producción de intermedios de oxígeno reactivo y la administración del NRBA promueve o mejora la actividad de superóxido dismutasa catalasa celular, u otras enzimas anti-oxidantes.

35 **Breve descripción de los dibujos**

La Figura 1 representa el efecto de 12b y 12u en la proliferación de células LNCaP (cáncer de próstata).

La Figura 2 representa el efecto de 12b y 12u en la proliferación de células C-26 (cáncer de colon).

La Figura 3 representa el efecto de 12b y 12u en crecimiento tumoral de xenoinjerto de célula estrómic-LNCaP, después de 10, 14 y 21 días.

- 40 La Figura 4 representa el efecto de 12y (Fig. 4A) y 12u (Fig. 4B) en la adhesión de macrófago a las células endoteliales.

La Figura 5 representa las constantes de unión de 12b (A), 12f (B), 12h(C), 12p(D), 12s(E), 12u(F), 12y(G), 12z(H) y estradiol (último panel) a ER- α (discontinuo) y ER- β (continuo).

La Figura 6 representa la activación de ER- α y ER- β por 121, con dosis de 0,1, 1, 10, 100, 1000 nM.

- 45 La Figura 7 representa el efecto del compuesto 12b en el volumen de edema de la pata de rata que se indujo por Carragenano (es decir, edema de pata de rata inducido por carragenano como un modelo de inflamación aguda).

La Figura 8 representa el protocolo de tratamiento para medir la relajación rápida del anillo aórtico (no genómica) por NRBA de esta invención.

- 50 La Figura 9 representa unas curvas de respuesta a la concentración generadas como en la Figura 8 para 14m, 12u y 12y.

La Figura 10 representa el protocolo de tratamiento de respuesta para medir la atenuación del estrangulamiento del anillo aórtico inducido por fenilefrina (PE).

La Figura 11 representa una curva de respuesta a la concentración generada como en la Figura 10 para 12y, 12 z y 141.

La Figura 12 representa un protocolo para medir el efecto de incubación a largo plazo de anillos aórticos con NRBA de esta invención, y un gráfico de ejemplo para 141.

- 5 Figura 13: Inhibición de proliferación de RASMC mediante ER- β de ligando 141. La proliferación celular se estimó usando el ensayo calorimétrico WST-1. La absorbancia a 450 nm se midió y expresó como un porcentaje de la absorbancia en pocillos de control que contienen células solo en el día 0 (G0).

Figura 14: Detección fluorescente de ROS intracelular. La monocapa subconfluente de células ARPE-19 se pretrató con los fármacos respectivos con o sin ICI, antes de exposición a estrés oxidativo con tBH como se describe en la sección de métodos. Los valores para células tratadas solo con tinte se restaron de los datos de fluorescencia en bruto. La fluorescencia se presenta respecto a células que contienen tinte en presencia de oxidante solo. Cada tratamiento de fármaco se hizo por triplicado y se representa +/- s.e.m.

Descripción detallada de la presente invención

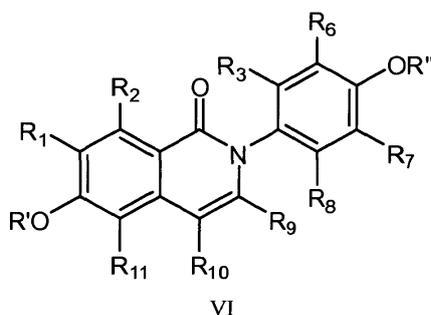
La presente invención proporciona nuevos NRBA y composiciones que comprenden los mismos.

15 Esta invención proporciona NRBA. En una realización, un NRBA se refiere a un compuesto que afecta a la actividad del receptor de estrógeno. En una realización, un NRBA muestra actividad como un agonista, o, en otra realización, como un antagonista, o en otra realización, como un agonista parcial o en otra realización, como un antagonista parcial del receptor de estrógeno. En una realización, el NRBA ejerce sus efectos en el receptor de estrógeno (por ejemplo, ER α , ER β o ERRs) de una manera dependiente del tejido. En algunas realizaciones, el NRBA de esta invención puede actuar como agonistas del receptor de estrógeno en algunos tejidos (por ejemplo, hueso, cerebro y/o corazón) y como antagonistas en otros tipos de tejido, por ejemplo en la mama y/o recubrimiento uterino.

25 En una realización, un NRBA de esta invención tendrá un IC₅₀ o EC₅₀ con respecto a ER α y/o ER β de hasta aproximadamente 10 μ M como se determina usando los ensayos de transactivación de ER α y/o ER β , como se conoce en la técnica, o, en otras realizaciones, como se describe en esta memoria. En algunas realizaciones, el NRBA muestra valores EC₅₀ o IC₅₀ (como agonistas o antagonistas) de aproximadamente 5 μ M, o menos que aproximadamente 5 μ M. Se ha descubierto que compuestos representativos de la presente invención muestran actividad agonista o antagonista con respecto al receptor de estrógeno. Los compuestos de la presente invención muestran, en algunas realizaciones, un IC₅₀ o EC₅₀ antagonista o agonista con respecto a ER α y/o ER β de aproximadamente 5 μ M o menos que aproximadamente 5 μ M, o en algunas realizaciones, hasta aproximadamente 500 nM, o en otras realizaciones, hasta aproximadamente 1 nM, como se mide en los ensayos de transactivación de ER α y/o ER β . El término "IC₅₀" se refiere, en algunas realizaciones, a una concentración del NRBA que reduce la actividad de un objetivo (por ejemplo, ER α o ER β) a un nivel de mitad del máximo. El término "EC₅₀" se refiere, en algunas realizaciones, a una concentración del NRBA que produce un efecto la mitad del máximo.

35 Los compuestos de esta invención son isoquinolinonas sustituidas. En algunas realizaciones de esta invención, los NRBA tienen selectividad por ER- β . En algunas realizaciones de esta invención, los NRBA son agonistas de ER- β . En algunas realizaciones de esta invención, los NRBA son agonistas parciales de ER- β . En algunas realizaciones de esta invención, los NRBA son antagonistas de ER- β . En algunas realizaciones de esta invención, los NRBA tienen actividad anti-oxidante. En algunas realizaciones, la actividad antioxidante es independiente de la actividad de unión al receptor nuclear. En algunas realizaciones, los NRBA de esta invención muestran señalización no genómica en las células. En algunas realizaciones, los NRBA de esta invención muestran señalización mitocondrial.

Esta invención proporciona un NRBA o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, representados por la estructura de Fórmula VI:



45 en donde

R₁ es hidrógeno;

R₂ es hidrógeno, COOH, -C(=NH)-OH, -CH=CH₂, hidroxilo, ciano, OCOR, alqueno, OSO₂CF₃ o hidroxilo protegido;

R₃, R₈ y R₉ son hidrógeno;

R₁₀ es hidrógeno, halógeno, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R, -CH=CH₂, ciano, arilo, 4-metoxifenilo, 4-hidroxifenilo, alqueno, alquilo o haloalquilo;

5 R₁₁ es hidrógeno, halógeno, ciano o SO₂R;

R₆ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₆;

R₇ es hidrógeno, halógeno;

R' es hidrógeno, Alq o COR;

R'' es hidrógeno, Alq o COR; y

10 R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, arilo, bencilo, halógeno, alqueno, CN o NO₂.

En otra realización del compuesto de Fórmula VI, R₁₀ es un halógeno. En otra realización R₁₀ es un bromuro. En otra realización R₁₀ es un cloruro. En otra realización R₂ es un fluoruro. En otra realización R₁₀ es un yoduro. En otra realización R₁₀ es hidrógeno. En otra realización R₁₀ es un ciano. En otra realización R₁₀ es un fenilo. En otra realización, R₁₀ es -CH=CH-CH₃. En otra realización, R₁₀ es -CH=CH₂. En otra realización, R₁₀ es -CH=CH-COOEt. En otra realización R₂ es un grupo hidroxilo. En otra realización R₂ es hidrógeno. En otra realización R₂ es COOH. En otra realización R₂ es COOMe. En otra realización R₇ es un halógeno. En otra realización R₃, R₆, R₇ y R₈ son hidrógenos. En otra realización R' es H. En otra realización R' es un grupo metilo. En otra realización R' es un COMe. En otra realización R'' es H. En otra realización R'' es un grupo metilo. En otra realización R'' es un COMe. En otra realización R₁, R₃, R₆, R₇, R₈, R₉ y R₁₁ son hidrógenos.

20 En otra realización el NRBA de esta invención es 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 4-bromo-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 4-bromo-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6-hidroxiisoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 4-bromo-2-(4-fluorofenil)-6-hidroxiisoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 4-cloro-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 4-cloro-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6-hidroxiisoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-yodoisoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 4-bromo-6-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 8-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-isoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 5-bromo-8-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-isoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 5-bromo-6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6-hidroxi-4-yodoisoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-metilfenil)isoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 8-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-5-carbonitrilo. En otra realización el NRBA de esta invención es 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6,8-dihidroxiisoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-8-hidroxi-6-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 4-bromo-6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 4-bromo-8-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 4-cloro-6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 4-bromo-6,8-dihidroxi-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 4,5-dibromo-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)-6-hidroxiisoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-5-(trifluorometilsulfonil)isoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 4-(1,2-dibromoetil)-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es trifluorometanosulfonato de 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-ilo. En otra realización el NRBA de esta invención es 4,5-dibromo-6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-vinilisoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-carbonitrilo. En otra realización el NRBA de esta invención es 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-carbonitrilo. En otra realización el NRBA de esta invención es 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-carbonitrilo. En otra realización el NRBA de esta invención es 4-bromo-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-carbonitrilo. En otra realización el NRBA de esta invención es 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-carbonitrilo. En otra realización el NRBA de esta invención es 6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-vinilisoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-carbonitrilo. En otra realización el NRBA de esta invención es 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-carbonitrilo. En otra realización el NRBA de esta invención es 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-4-vinil-1,2-dihidroisoquinolin-8-carbonitrilo. En otra realización el NRBA de esta invención es 4-cloro-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-carbonitrilo. En otra realización el NRBA de esta invención es 4-bromo-

6-metoxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 8-hidroxi-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es trifluorometanosulfonato de 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-ilo. En otra realización el NRBA de esta invención es 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-carbonitrilo. En otra realización el NRBA de esta invención es isoquinolina-1,6-diol. En otra realización el NRBA de esta invención es 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es acetato de 4-(6-acetoxi-4-bromo-1-oxoisoquinolin-2-(1H)-il)fenilo. En otra realización el NRBA de esta invención es acetato de 4-(4-bromo-6-metoxi-1-oxoisoquinolin-2-(1H)-il)fenilo. En otra realización el NRBA de esta invención es ácido 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-carbimídico. En otra realización el NRBA de esta invención es 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-carboxilato de metilo. En otra realización el NRBA de esta invención es ácido 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-carboxílico. En otra realización el NRBA de esta invención es 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-(metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6,8-dihidroxi-4-vinilisoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6,8-dihidroxi-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-carbonitrilo. En otra realización el NRBA de esta invención es 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-8-vinilisoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-8-vinilisoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es (E)-6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-(prop-1-enil)isoquinolin-1(2H)-ona. En otra realización el NRBA de esta invención es 3-(8-hidroxi-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)acrilato de (E)-etilo. En otra realización el NRBA de esta invención es ácido (E)-3-(6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)acrílico. En otra realización el NRBA de esta invención es ácido (E)-3-(6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)acrílico. En otra realización el NRBA de esta invención es 4-(trifluorometil)benzoato de 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-ilo, o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, el NRBA de esta invención, composiciones de esta invención o usos de los mismos pueden comprender cualquier combinación de dichos NRBA como se describe en esta memoria.

El término "alquilo" se refiere, en una realización, a un hidrocarburo alifático saturado, que incluye grupos alquilo de cadena lineal, cadena ramificada y cíclicos. En una realización, el grupo alquilo tiene 1-12 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo tiene 1-7 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo tiene 1-6 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo tiene 1-4 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo cíclico tiene 3-8 carbonos. En otra realización, el grupo alquilo cíclico tiene 3-12 carbonos. En otra realización, el alquilo ramificado es un alquilo sustituido por cadenas laterales alquilo de 1 a 5 carbonos. En otra realización, el alquilo ramificado es un alquilo sustituido por cadenas laterales haloalquilo de 1 a 5 carbonos. El grupo alquilo puede estar no sustituido o sustituido por un halógeno, haloalquilo, hidroxilo, ciano, alcocicarbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, tio y/o tionalquilo.

Un grupo "alqueno" se refiere, en otra realización, a un hidrocarburo insaturado, que incluye grupos de cadena lineal, cadena ramificada y cíclicos que tienen uno o más dobles enlaces. El grupo alqueno puede tener un doble enlace, dos dobles enlaces, tres dobles enlaces, etc. En otra realización, el grupo alqueno tiene 2-12 carbonos. En otra realización, el grupo alqueno tiene 2-6 carbonos. En otra realización, el grupo alqueno tiene 2-4 carbonos. En otra realización el grupo alqueno es vinilo (-CH=CH₂). Ejemplos de grupos alqueno son vinilo, propenilo, butenilo, ciclohexenilo, etc. El grupo alqueno puede estar no sustituido o sustituido por un halógeno, hidroxilo, ciano, alcocicarbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, tio y/o tionalquilo.

Un grupo "haloalquilo" se refiere, en otra realización, a un grupo alquilo como se define anteriormente, que está sustituido por uno o más átomos de halógeno, por ejemplo por F, Cl, Br o I.

Un grupo "arilo" se refiere, en otra realización, a un grupo aromático que tiene al menos un grupo aromático carbocíclico o grupo aromático heterocíclico, que puede estar no sustituido o sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcocicarbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo o tio o tionalquilo. Ejemplos no limitantes de anillos arilo son fenilo, naftilo, piranilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, piridinilo, furanilo, tiofenilo, tiazolilo, imidazolilo, isoxazolilo y similares.

Un grupo "hidroxilo" se refiere, en otra realización, a un grupo OH.

En una realización, el término "halo" se refiere a un halógeno, tal como F, Cl, Br o I.

En otra realización, la frase "fenol" se refiere a un alcohol (OH) derivado de benceno.

Un grupo "heterociclo" se refiere, en una realización, a una estructura anular que comprende además de átomos de carbono, azufre, oxígeno, nitrógeno o cualquier combinación de los mismos, como parte del anillo. En otra realización el heterociclo es un anillo de 3-12 miembros. En otra realización el heterociclo es un anillo de 6

miembros. En otra realización el heterociclo es un anillo de 5-7 miembros. En otra realización el heterociclo es un anillo de 4-8 miembros. En otra realización, el grupo heterociclo puede estar no sustituido o sustituido por un halógeno, haloalquilo, hidroxilo, alcoxi, carbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, ciano, nitro, CO₂H, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, tio y/o tioalquilo. En otra realización, el anillo heterociclo puede estar condensado a otro anillo de 3-8 miembros heterocíclico o cicloalquilo, saturado o insaturado. En otra realización, el anillo heterocíclico es un anillo saturado. En otra realización, el anillo heterocíclico es un anillo insaturado. Ejemplos de un grupo heterociclo comprenden piridina, piperidina, morfolina, piperazina, tiofeno, pirrol o indol.

En una realización el anillo de 5-14 miembros, carbocíclico o heterocíclico, sustituido o no sustituido, saturado o insaturado, comprende unos grupos fenilo, naftaleno, antraceno, piridina, piperidina, tiofeno, morfolina, piperazina, pirimidina, ciclohexilo, cicloheptilo, pirrol, pirazol, furano, oxazol, quinolina, pirazina o indol.

En una realización grupos cicloalquilo o heterocicloalquilo insaturado se refiere a cicloalquilo o heterocicloalquilo que comprende al menos un doble enlace. En otra realización cicloalquilo o heterocicloalquilo insaturado se refiere a un grupo arilo o heteroarilo.

En algunas realizaciones, hidroxilo protegido incluye la incorporación de un sustituyente unido a un átomo de oxígeno unido a un anillo de benceno, en donde el sustituyente puede eliminarse fácilmente. En algunas realizaciones, los grupos protectores fenólicos pueden comprender un: metiléter, metoximetil (MOM) éter, benzoiloximetil (BOM) éter, metoxietoximetil (MEM) éter, 2-(trimetilsilil)etoximetil (SEM) éter, metiltiometil (MTM) éter, feniltiometil (PTM) éter, azidometiléter, cianometiléter, 2,2-dicloro-1,1-difluoroetiléter, 2-cloroetiléter, 2-bromoetiléter, tetrahidropiranyl (THP) éter, 1-etoxietil (EE) éter, fenaciléter, 4-bromofenaciléter, ciclopropilmetiléter, aliléter, propargiléter, isopropiléter, ciclohexiléter, t-butiléter, benciléter, 2,6-dimetilbenciléter, 4-metoxibenciléter, o-nitrobenciléter, 2,6-diclorobenciléter, 3,4-diclorobenciléter, 4-(dimetilamino)carbonilbenciléter, 4-metilsulfinilbenciléter, 4-antrilmetiléter, 4-picoliléter, heptafluoro-p-tolilo, tetrafluoro-4-piridiléter, trimetilsilil (TMS) éter, t-butildimetilsilil (TBDMS) éter, t-butildifenilsilil (TBDPS) éter, triisopropilsilil (TIPS) éter, formiato de arilo, acetato de arilo, levulinato de arilo, pivaloato de arilo, benzoato de arilo, 9-fluorencarboxilato de arilo, carbonato de arilmetilo, carbonato de 1-adamantilo, carbonato de t-butilo, carbonato de 4-metilsulfinilbencilo, carbonato de 2,4-dimetilpent-3-ilo, 2,2,2-tricloroetilcarbonato de arilo, carbonato de arilbencilo, carbamato de arilo, dimetilfosfoniléster (Dmp-OAr), dimetilfosfinotioniléster (Mpt-OAr), difenilfosfinotioniléster (Dpt-OAr), metanosulfonato de arilo, toluenosulfonato de arilo o 2-formilbencenosulfonato de arilo.

En una realización, esta invención proporciona un NRBA y/o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido o combinaciones de los mismos. En otra realización, esta invención proporciona un isómero óptico del NRBA. En otra realización, esta invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable del NRBA. En otra realización, esta invención proporciona un producto farmacéutico del NRBA. En otra realización, esta invención proporciona un hidrato del NRBA. En otra realización, esta invención proporciona un N-óxido del NRBA. En otra realización, esta invención proporciona la composición que comprende un NRBA, como se describe en esta memoria, o, en otra realización, una combinación de un isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido, del NRBA de la presente invención.

En una realización, los NRBA son los isómeros (E) puros. En otra realización, los NRBA son los isómeros (Z) puros. En otra realización, los NRBA son una mezcla de los isómeros (E) y los (Z). En una realización, los NRBA son los isómeros (R) puros. En otra realización, los NRBA son los isómeros (S) puros. En otra realización, los NRBA son una mezcla de los isómeros (R) y los (S).

La invención incluye "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de esta invención, que pueden producirse, mediante reacción de un compuesto de esta invención con un ácido o base.

Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de aminas de Fórmula VI pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. En una realización, ejemplos de sales inorgánicas de aminas son bisulfatos, boratos, bromuros, cloruros, hemisulfatos, hidrobromatos, hidroclosatos, 2-hidroxietilsulfonatos (hidroxietanosulfonatos), yodatos, yoduros, isotionatos, nitratos, persulfatos, fosfato, sulfatos, sulfamatos, sulfanilatos, ácidos sulfónicos (alquilsulfonatos, arilsulfonatos, alquilsulfonatos sustituidos con halógeno, arilsulfonatos sustituidos con halógeno), sulfonatos y tiocianatos.

En una realización, ejemplos de sales orgánicas de aminas pueden seleccionarse de clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos, ejemplos de los que son acetatos, argininas, aspartatos, ascorbatos, adipatos, antranilatos, algenatos, alcano-carboxilatos, alcano-carboxilatos sustituidos, alginatos, bencenosulfonatos, benzoatos, bisulfatos, butiratos, bicarbonatos, bitartratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclohexilsulfamatos, ciclopentanopropionatos, edetatos de calcio, camsilatos, carbonatos, clavulanatos, cinnamatos, dicarboxilatos, digluconatos, dodecilsulfonatos, dihidrocloruros, decanoatos, enantuos, etanosulfonatos, edetatos, edisilatos, estolatos, esilatos, fumaratos, formiatos, fluoruros, galacturonatos gluconatos, glutamatos, glicolatos, glucorato, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, gluceptatos, glicolilarsanilatos, glutaratos, glutamato, heptanoatos, hexanoatos, hidroximaleatos, ácidos hidrocarboxílicos, hexilresorcinatos, hidroxibenzoatos, hidroxinaftoato, hidrofluorato, lactatos, lactobionatos, lauratos, malatos, maleatos, metileno(bis(beta-oxinaftoato)), malonatos, mandelatos, mesilatos, metanosulfonatos, metilbromuros, metilnitratos, metilsulfonatos,

maleatos de monopotasio, mucatos, monocarboxilatos, nitratos, naftalenosulfonatos, 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, napsilatos, N-metilglucaminas, oxalatos, octanoatos, oleatos, pamoatos, fenilacetatos, picratos, fenilbenzoatos, pivalatos, propionatos, ftalatos, fenilacetato, pectinatos, fenilpropionatos, palmitatos, pantotenatos, poligalacturatos, piruvatos, quinatos, salicilatos, succinatos, estearatos, sulfanilato, subacetatos, tartratos, teofilina-acetatos, p-toluenosulfonatos (tosilatos), trifluoroacetatos, tereftalatos, tannatos, teoclatos, trihaloacetatos, trietiyoduro, tricarboxilatos, undecanoatos y valeratos.

En una realización, ejemplos de sales inorgánicas de ácidos carboxílicos o fenoles pueden seleccionarse de amonio, metales alcalinos que incluyen litio, sodio, potasio, cesio; metales alcalinotérreos que incluyen calcio, magnesio, aluminio; zinc, bario, colinas, amonios cuaternarios.

En otra realización, ejemplos de sales orgánicas de ácidos carboxílicos o fenoles pueden seleccionarse de arginina, aminas orgánicas que incluyen aminas orgánicas alifáticas, aminas orgánicas alicíclicas, aminas orgánicas aromáticas, benzatina, t-butilaminas, benetaminas (N-bencilfenetilamina), dicitohexilaminas, dimetilaminas, dietanolaminas, etanolaminas, etilenodiaminas, hidrabaminas, imidazoles, lisinas, metilaminas, meglaminas, N-metil-D-glucaminas, N,N'-dibenciletlenodiaminas, nicotinamidas, aminas orgánicas, ornitinas, piridinas, picolinas, piperazinas, procaina, tri(hidroximetil)metilaminas, trietilaminas, trietanolaminas, trimetilaminas, trometaminas y ureas.

En una realización, las sales pueden formarse por medios convencionales, tal como haciendo reaccionar la forma base libre o ácido libre del producto con uno o más equivalentes del ácido o base apropiado en un disolvente o medio en que la sal es insoluble o en un disolvente tal como agua, que se elimina *al vacío* o por secado por congelación o por intercambio de iones de una sal existente para otro ión o resina de intercambio iónico adecuado.

En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable de un NRBA que comprende un anillo de piperidina es una sal de HCl o una sal de amina como se describe en esta memoria. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable de un NRBA que comprende un anillo de pirrolidina es una sal de HCl o una sal de amina como se describe en esta memoria. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable de un NRBA que comprende un anillo de morfolina es una sal de HCl o una sal de amina como se describe en esta memoria. En otra realización, la sal farmacéuticamente aceptable de un NRBA que comprende un anillo de piperazina es una sal de HCl, o una sal de amina como se describe en esta memoria u otras como se apreciará por un experto en la técnica.

Las sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse a partir de los compuestos fenólicos, en otras realizaciones, por tratamiento con bases inorgánicas, por ejemplo, hidróxido sódico. En otra realización, los ésteres de los compuestos fenólicos pueden hacerse con ácidos carboxílicos alifáticos y aromáticos, por ejemplo, ésteres de ácido acético y ácido benzoico.

En otra realización, esta invención además incluye hidratos de los NRBA. En una realización, el término "hidrato" se refiere a hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato u otros, como se conoce en la técnica.

En algunas realizaciones, un NRBA de esta invención comprenderá un compuesto enumerado en la Tabla 1. En algunas realizaciones, los NRBA de esta invención tendrán una afinidad selectiva por un receptor nuclear de hormona particular, con afinidades variables a otros receptores nucleares. En algunas realizaciones de esta invención, los NRBA de esta invención variarán en términos de su actividad, por ejemplo, algunos NRBA poseen mayor actividad en términos de estimulación del crecimiento del hueso, mientras otros muestran mayor actividad antagonista, etc. Se va a entender que todos los NRBA dichos se van a considerar como parte de esta invención.

En algunas realizaciones, los NRBA de esta invención pueden mostrar afinidad no selectiva por o unión a un receptor nuclear, que en algunas realizaciones, es una molécula receptora de estrógeno α y/o receptora de estrógeno β . En algunas realizaciones, los NRBA de esta invención pueden mostrar afinidad selectiva por un receptor nuclear tal como ER- β . En alguna realización, los NRBA de esta invención pueden mostrar afinidad selectiva por receptores que no translocan al núcleo celular. En algunas realizaciones, los NRBA de esta invención pueden mostrar actividad agonista. En algunas realizaciones, los NRBA de esta invención pueden mostrar actividad antagonista. En algunas realizaciones, los NRBA de esta invención pueden mostrar actividad anti-proliferativa. En algunas realizaciones, los NRBA de esta invención pueden mostrar actividad anti-inflamatoria. En algunas realizaciones, los NRBA de esta invención pueden mostrar actividad anti-oxidante. En algunas realizaciones, los NRBA de esta invención pueden mostrar actividad vasodilatadora. En algunas realizaciones, los NRBA de esta invención pueden mostrar actividad de pro-diferenciación. La unión ER- α y ER- β y actividades agonista y antagonista, actividades anti-proliferativa y anti-inflamatoria para NRBA representativos se ejemplifican en adelante, donde dicha actividad se describe en el contexto de condiciones experimentales específicas empleadas, representando solo ciertas realizaciones de esta invención, y de ninguna manera se van a tomar como limitantes de la invención. Se va a entender que mientras los compuestos indicados pueden mostrar una actividad particular bajo ciertas condiciones experimentales empleadas, como una función, en algunas realizaciones, de las células particulares utilizadas, etc., dichos compuestos pueden poseer actividad alterna, variada o parcial en diferentes marcos experimentales. En algunas realizaciones, los NRBA de esta invención pueden mostrar actividad agonista para un receptor particular, y actividad antagonista para un receptor diferente, o viceversa, o en algunas realizaciones, los NRBA de esta invención pueden mostrar actividad agonista para un receptor particular bajo ciertas

condiciones experimentales, mostrar aún actividad antagonista para el mismo receptor bajo condiciones experimentales diferentes, o viceversa, o en algunas realizaciones, los NRBA de esta invención pueden mostrar actividad agonista para un receptor particular en un tejido particular, mostrar aún actividad antagonista para el mismo receptor en un tejido diferente, o viceversa, etc. Se va a entender que una única actividad descrita para un NRBA de esta invención no se va a tomar como limitante del compuesto a dicha actividad/proceso/tejido exclusivamente, sino más bien representar una realización de una actividad dicha para el NRBA indicado.

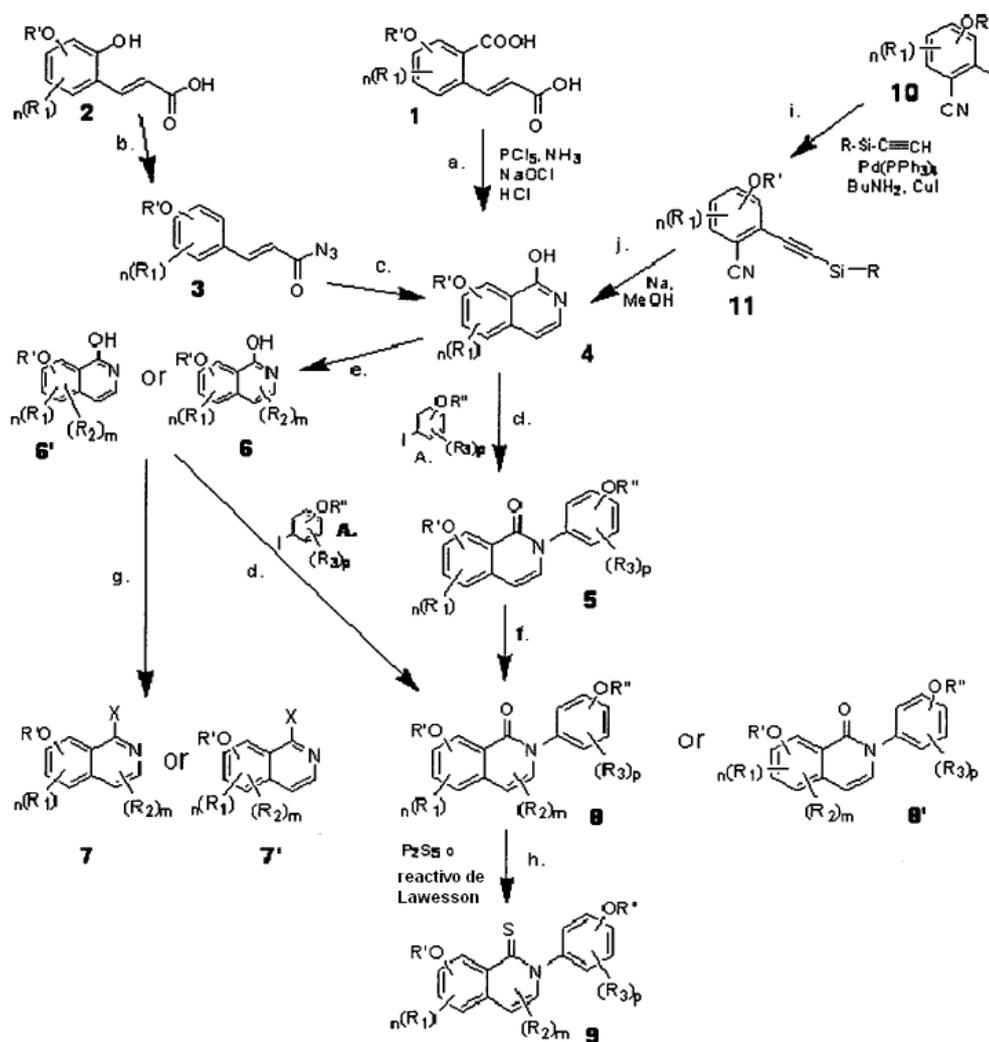
Los receptores nucleares de hormonas esteroideas se conocen por tener rápidos efectos específicos del tejido que están mediados por receptores de la superficie celular y citosólicos a través de interacción proteína-proteína o fosforilación de quinasas, que se conocen como efectos no genómicos. Por ejemplo, los NRBA se conocen por tener distintos efectos rápidos en los sistemas cardiovascular y nervioso central que pueden mediarse por distintos receptores. Receptores putativos para estos efectos no genómicos incluyen una variedad de receptores acoplados a proteína G (GPCR) tal como GPR130, además de receptores nucleares asociados a la membrana celular o citosólicos. Los NRBA de esta invención pueden unirse también a receptores implicados en estos efectos no genómicos que permiten la explotación farmacológica diferencial de actividades de receptor esteroideo genómico, no genómico y selectivo del tejido. Como tal, estos NRBA pueden tener una amplia variedad de respuestas específicas y dirigidas que amplían su potencial para tener propiedades médicas beneficiosas.

En algunas realizaciones, un NRBA de esta invención es un agonista no genómico, o en algunas realizaciones, un antagonista no genómico o en algunas realizaciones, un agonista parcial no genómico de un receptor nuclear. En algunas realizaciones, los NRBA de esta invención son receptores nucleares no genómicos, selectivos del tejido, tal como por ejemplo, agonistas de receptor de estrógeno o andrógeno, o en algunas realizaciones, antagonistas de receptor nuclear no genómico, selectivo del tejido, o en algunas realizaciones, agonistas parciales de receptor nuclear no genómico, selectivo del tejido. En algunas realizaciones, los NRBA de esta invención son agonistas de receptor nuclear no genómicos, no selectivos, tal como por ejemplo, agonistas de receptor de estrógeno o andrógeno, o en algunas realizaciones, antagonistas de receptor nuclear no genómico, no selectivo, o en algunas realizaciones, agonistas parciales de receptor nuclear no genómico, no selectivo. En algunas realizaciones, los NRBA de esta invención son agonistas de receptor nuclear genómico no selectivo, tal como por ejemplo, agonistas de receptor de estrógeno o andrógeno, o en algunas realizaciones, antagonistas, o en algunas realizaciones, agonistas parciales. En algunas realizaciones, los NRBA de esta invención son moduladores de receptor nuclear genómico selectivo del tejido, tal como por ejemplo, agonistas de receptor de estrógeno o andrógeno, o en algunas realizaciones, antagonistas, o en algunas realizaciones, agonistas parciales. En algunas realizaciones, los NRBA de esta invención son agentes genómicos que transactivan selectivamente genes regulados por el receptor nuclear. En algunas realizaciones, la transactivación selectiva es en una manera selectiva del tejido. En algunas realizaciones, los NRBA de esta invención son agentes genómicos que trans-reprimen selectivamente genes regulados por el receptor nuclear. En algunas realizaciones, la trans-represión selectiva es en una manera selectiva del tejido. En algunas realizaciones, los NRBA se disocian en su capacidad de afectar el procedimiento no genómico aunque no procedimientos genómicos, o viceversa. En algunas realizaciones, los NRBA se disocian en su capacidad de afectar la transactivación aunque no en la trans-represión, o viceversa.

Esta invención proporciona, en otras realizaciones, productos farmacéuticos de los NRBA. El término "producto farmacéutico" se refiere, en otras realizaciones, a una composición adecuada para el uso farmacéutico (composición farmacéutica), por ejemplo, como se describe en esta memoria.

Se describen también rutas sintéticas generales y específicas para ciertas isoquinolinonas e isoquinolin-5-oles.

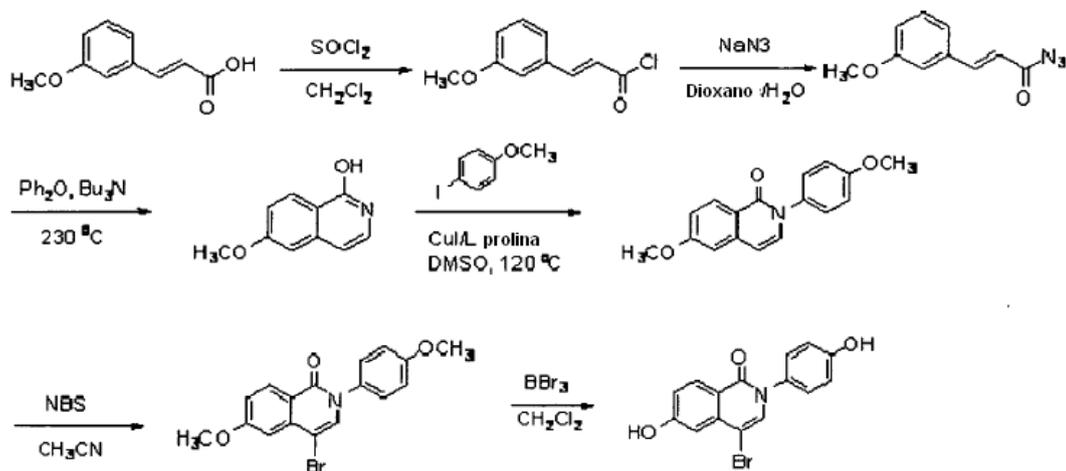
Los procedimientos sintéticos para algunos de los NRBA se proporcionan posteriormente. En la medida en que las siguientes rutas sintéticas no se refieren a la formación de compuestos de Fórmula VI, no son parte de la invención.



- 5 El compuesto intermedio 4 puede prepararse por tres rutas diferentes partiendo de ácido 2-(2-carboxi-vinil)benzoico (compuesto 1) por medio de la etapa a; o comenzando con ácido 3-fenil-acrílico (compuesto 2) junto con azida sódica (etapa b) para obtener un derivado de acilo del compuesto 3, seguido por transposición de Curtius y una etapa de ciclación (etapa c) en presencia de difeniléter y tributilamina a 230°C para obtener compuesto 4; o comenzando con 2-yodo-benzonitrilo (compuesto 10) por medio de la reacción de Sonogashira (etapa i) seguido por metanolisis (etapa j) para obtener el compuesto 4.
- 10 El compuesto 4 se acopla adicionalmente con una fórmula A sustituida con yodo (etapa d), dando compuesto 5, que puede estar bromado, clorado o yodado adicionalmente (usando NBS, NCS o NIS, respectivamente) seguido por sustituciones adicionales para obtener el grupo R₂ deseado (etapa f) del compuesto 8 o compuesto 8', u obtener el compuesto 9 de sulfona usando reactivo P₂S₅ (etapa h). Los compuestos 8 o 9 pueden desmetilarse opcionalmente con BBr₃ para dar los productos fenólicos, sin embargo si la etapa h se ejecuta, entonces el fenol debe protegerse.
- 15 De forma alternativa, el compuesto 4 puede bromarse, clorarse o yodarse (usando NBS, NCS o NIS, respectivamente) y sustituirse adicionalmente (etapa e) para obtener el R₂ deseado de compuesto 6 o 6'. El compuesto 6 o 6' puede acoplarse junto con una fórmula A sustituida con yodo (etapa d), dando compuesto 8 o 8', o el grupo OH del compuesto 6 o 6' se sustituye adicionalmente (etapa g) para obtener el grupo X deseado del compuesto 7 o compuesto 7'.

20

Se describen también rutas sintéticas para realizaciones de isoquinolinonas 4-halogenadas. Por ejemplo, un procedimiento sintético para un compuesto de esta invención, 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona (12b), es como sigue:



- 5 Síntesis de 6-metoxiisoquinolinametoxiisoquinolina-1-ol: Una mezcla de 17,82 g (0,10 moles) de ácido trans-3-metoxicinnámico y cloruro de tionilo (14,28 g, 0,12 moles) se colocaron en un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 250 mL equipado con una barra de agitación y condensador de reflujo. 80 mL de cloruro de metileno seco se añadieron al matraz. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas y después el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite residual se secó al vacío toda la noche.
- 10 El cloruro de ácido sólido amarillo claro se disolvió en 20 mL de 1,4-dioxano y se añadió en gotas con agitación a 0°C a una suspensión de 19,50 g (0,30 moles) de azida sódica en 80 mL de 1,4-dioxano/agua (mezcla 1:1). Durante la adición la temperatura se mantuvo a 0°C. Después de la adición completa del cloruro de ácido, la mezcla se agitó a 0°C durante una hora adicional, y después se diluyó con 75 mL de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 40 mL). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron a aproximadamente 100 mL. La disolución se diluyó con 20 mL de feniléter y se concentró adicionalmente para eliminar el cloruro de metileno restante. Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 mL equipado con una entrada de argón, condensador de reflujo, embudo de adición y un termómetro interno se cargó con 29 mL de tributilamina y 80 mL de feniléter. La disolución se calentó a 230°C, y la azida de acilo en 20 mL de feniléter se añadió en gotas con agitación durante 3 horas desde un embudo de adición. Durante la adición, la temperatura de reflujo disminuyó gradualmente a 200°C. Después de completarse la adición, el destilado se recogió en el embudo de adición (15 mL de una mezcla 1:1 de tributilamina/feniléter) hasta que la temperatura alcanzó los 230°C. Después de calentar durante una hora adicional a 230°C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se combinó entonces con 500 mL de hexano con agitación. El sólido se filtró y se lavó con hexanos (2 x 100 mL). El sólido amarillo claro se recrystalizó desde acetato de etilo/metanol (9/1 v/v) para dar un material cristalino
- 15 amarillo claro puro, 15,28 g, 87,2% de rendimiento. MS: 198,1 [M+Na]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 11,06 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz), 7,14 - 7,14 (m, 1H), 7,10 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz), 7,05 - 7,03 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H, *J*₁ = 9,0 Hz, *J*₂ = 2,5 Hz), 6,47 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz), 3,86 (s, 3H).
- 20
- 25

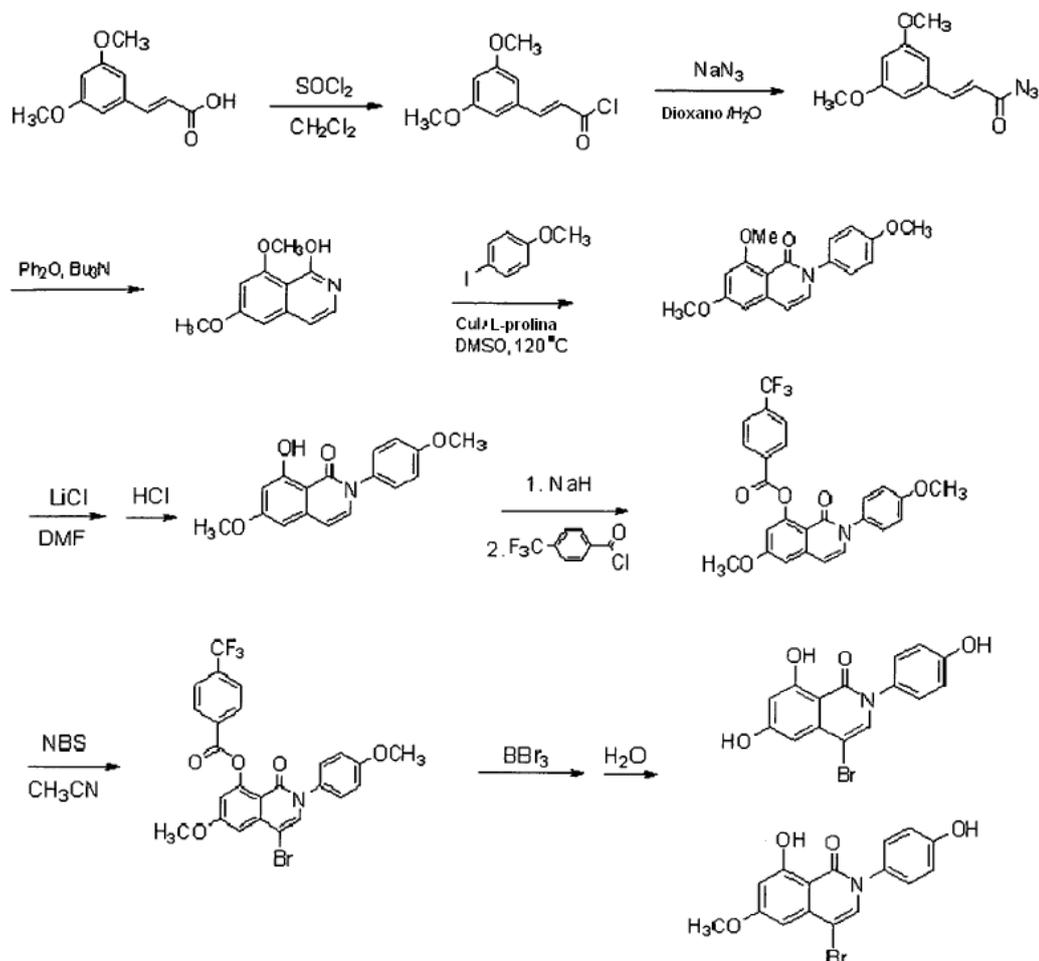
- Síntesis de 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona: 6-Metoxiisoquinolina-1-ol (2,00 g, 11,42 mmoles), 4-yodoanisol (4,01 g, 17,13 mmoles), yoduro de cobre (I) (0,44 g, 2,28 mmoles), L-prolina (0,53 g, 4,57 mmoles) y carbonato de potasio anhidro (3,16 g, 22,84 mmoles) se colocaron en un matraz seco de fondo redondo de tres cuellos de 250 mL equipado con una barra de agitación y condensador de reflujo. El matraz de reacción se puso al vacío y se rellenó con argón seco. Se añadieron 50 mL de sulfóxido de metilo anhidro por medio de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó y calentó a 130°C durante 20 horas. Se añadieron 50 mL de agua para apagar la reacción, y precipitó sólido amarillo. El sólido amarillo claro se filtró, se lavó con agua (2 x 20 mL) y se secó al aire.
- 30 Este sólido amarillo claro se purificó por cromatografía de columna rápida (gel de sílice, acetato de etilo) para dar un producto sólido amarillo claro, 2,90 g, 90,3% de rendimiento. MS: 282,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8,14 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,39 - 7,34 (m, 3H), 7,19 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,13 - 7,03 (m, 3H), 6,62 (dd, 1H, *J* = 7,5 Hz), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).
- 35

- Síntesis de 4-bromo-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona (14g): 6-Metoxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona (0,50 g, 1,78 mmoles) se puso en un matraz seco de fondo redondo de un solo cuello de 250 mL equipado con una barra de agitación y septos. Se añadió acetonitrilo (10 mL) por medio de una jeringa en atmósfera de argón a temperatura ambiente. Se añadió N-bromosuccinimida o NBS (0,33 g, 1,87 mmoles) en una porción en atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. 20 mL de disolución de bicarbonato sódico saturado se añadió entonces. La mezcla se extrajo con acetato de
- 40

etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna rápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc = 2/3 v/v) para dar un producto sólido blanco, 0,55 g, 85,9% de rendimiento. MS: 360,4 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8,14 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,39 - 7,34 (m, 3H), 7,19 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,13 - 7,03 (m, 3H), 6,62 (dd, 1H, *J* = 7,5 Hz), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

5 Síntesis de 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona (12b): 4-Bromo-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona (0,22 g, 61 mmoles) se puso en un matraz seco de un solo cuello de 150 mL equipado con una barra de agitación y septos. Se añadió cloruro de metileno (30 mL) por medio de una jeringa. Se añadió tribromuro de boro (1,83 mL de disolución de cloruro de metileno 1,0 M) en gotas con agitación bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 horas. Después, se añadieron 20 mL de agua para apagar la reacción. La mezcla se extrajo con 50 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna rápida (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH = 9/1 v/v) para dar un producto sólido blanco, 0,10 g, 49,4% de rendimiento. MS: 334,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 10,58 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,22 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,09 (d, 1H, *J* = 21 Hz), 7,04 (dd, 1H, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz), 6,84 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz).

En algunas realizaciones esta invención proporciona una ruta sintética para realizaciones de 6,8-dihidroxiisoquinolinonas. Un ejemplo de estas realizaciones de esta invención proporciona una ruta sintética para 4-bromo-6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-isoquinolin-1(2H)-ona.



20 Síntesis de 6,8-dimetoxiisoquinolin-1-ol: Una mezcla de ácido *trans*-3,5-dimetoxicinnámico (15,30 g, 73,48 mmoles) y cloruro de tionilo (13,11 g, 0,11 moles) se colocó en un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 250 mL equipado con una barra de agitación magnética y condensador de reflujo. Cloruro de metileno seco (80,0 mL) se añadió a la mezcla anterior. La disolución resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se secó al vacío toda la noche para dar un sólido amarillo claro, cloruro de ácido *trans*-3,5-dimetoxicinnámico.

El cloruro de ácido sólido amarillo claro se disolvió en 20 mL de 1,4-dioxano y se añadió en gotas durante 1 h a una suspensión a 0°C de 14,33 g (0,22 moles) de azida sódica en 80 mL de 1:1 (v/v) de 1,4-dioxano/agua. Durante la adición la temperatura se mantuvo a 0°C en un baño de hielo. Después de la adición completa del cloruro de ácido, la mezcla se agitó durante 1 h a 0°C, y después se diluyó con 75 mL de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 40 mL); los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro seguido por filtración y concentración a aproximadamente 100 mL. La disolución se diluyó con 20 mL de feniléter y se concentró adicionalmente para eliminar el cloruro de metileno restante (azida de acilo *trans*-3,5-dimetoxicinnámico).

Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 500 mL equipado con una entrada de nitrógeno, condensador de reflujo, un embudo de adición, termómetro interno y barra de agitación magnética se cargó con 29 mL de tributilamina y 80 mL de feniléter. La disolución se calentó a 230°C, y la azida de acilo en 40 mL de feniléter se añadió en gotas durante 3 horas desde un embudo de adición. Durante la adición, la temperatura de reflujo disminuyó gradualmente a aproximadamente 200°C. Por tanto, después de completar la adición, la temperatura se elevó a 230°C. Después de calentar durante una hora adicional a 230°C, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió a 500 mL de hexanos con agitación. El sólido se filtró y se lavó con hexanos (2 x 100 mL). El sólido amarillo claro se secó y se recrystalizó desde mezcla de acetato de etilo/metanol para dar un material cristalino amarillo claro, 10,58 g, 70,2% de rendimiento. MS: m/z 228,2 [M+Na]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 10,71 (s, 1H), 7,02 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz), 6,63 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 6,47 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 6,31 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

Síntesis de 6,8-dimetoxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona: 6,8-Dimetoxiisoquinolin-1-ol (1,59 g, 7,75 mmoles), 4-yodoanisol (2,72, 11,62 mmoles), yoduro de cobre (I) (0,30 g, 1,55 mmoles), L-prolina (0,36 g, 3,10 mmoles) y carbonato de potasio anhidro (2,14 g, 15,50 mmoles) se colocaron en un matraz seco de fondo redondo de tres cuellos de 250 mL equipado con una barra de agitación y condensador de reflujo. El sistema se puso al vacío y se relleno con argón seco. Entonces, se añadió sulfóxido de metilo anhidro (50 mL) por medio de una jeringa en atmósfera de argón. La disolución de reacción se agitó y calentó a 120°C durante 20 h. Se añadió agua (20 mL) para apagar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 x 20 mL). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 10 mL) y se secaron sobre MgSO₄ anhidro seguido por filtración y concentración para dar un residuo amarillo. El residuo amarillo se purificó por cromatografía de columna rápida (gel de sílice, EtOAc) para dar un producto sólido amarillo claro, 2,12 g, 88,0% de rendimiento. MS: m/z 312,9 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 7,31-7,26 (m, 3H), 7,02 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 6,71 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 6,54 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 6,45 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

Síntesis de 8-hidroxi-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona: 6,8-Dimetoxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona (2,25 g, 7,23 mmoles) y LiCl (6,12 g, 144,54 mmoles) se pusieron en un matraz seco de tres cuellos de 150 mL lavado con argón, equipado con una barra de agitación y condensador de reflujo. Se añadió DMF anhidro (30 mL) por medio de una jeringa. La mezcla de reacción se calentó a 140°C al vacío durante 20 h. Después, la reacción se apagó por adición de 30 mL de disolución de HCl 2N. La disolución se extrajo con EtOAc (3x30 mL). Los extractos se combinaron y secaron sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna rápida (gel de sílice, EtOAc) para dar un producto sólido blanco, 1,80 g, 83,7% de rendimiento. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 12,98 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,06 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 6,70-6,67 (m, 2H), 6,45 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

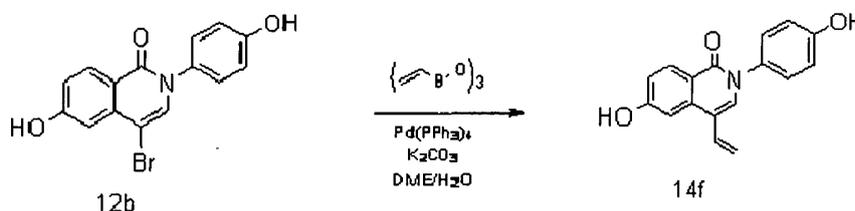
Síntesis de 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-il-4-(trifluorometil)benzoato: 8-Hidroxi-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona (0,60 g, 2,02 mmoles) se puso en un matraz seco de tres cuellos de 250 mL equipado con una barra de agitación y sellado con septos. Se añadió DMF anhidro (15 mL) por medio de una jeringa en atmósfera de argón. La disolución se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se añadió NaH (0,12 g, 3,03 mmoles, 60% de dispersión en aceite mineral). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. Entonces, se calentó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C de nuevo en un baño de hielo. Se añadió cloruro de 4-trifluorometilbenzoilo por medio de una jeringa con agitación a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. La reacción se apagó añadiendo 20 mL de disolución de NH₄Cl saturada. La disolución se diluyó con 20 mL de agua y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. Se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Los extractos se lavaron con salmuera (20 mL) y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía de columna rápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc = 1/1 v/v) para dar un producto sólido blanco, 0,93 g, 98,1% de rendimiento. MS: m/z 492,1 [M+Na]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8,25 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,93 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,40 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,23 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,21 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,01 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 6,98 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 6,67 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 3,93 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

Síntesis de 4-bromo-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-il-4-(trifluorometil)benzoato: 6-Metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-il-4-(trifluorometil)benzoato (0,51 g, 1,09 mmoles) y *N*-bromosuccinimida (0,23 g, 1,30 mmoles) se colocaron en un matraz seco de un solo cuello de 150 mL lavado con argón, equipado con una barra de agitación y sellado con unos septos. Se añadió acetónitrilo (15 mL) por medio de una jeringa a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna rápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc = 1/1 v/v) para dar un producto sólido blanco, 0,54 g, 90,0% de rendimiento. MS: m/z

572,1 [M+Na]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 8,26 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz), 7,93 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz), 7,28 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,21 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,20 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 6,97 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 3,98 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

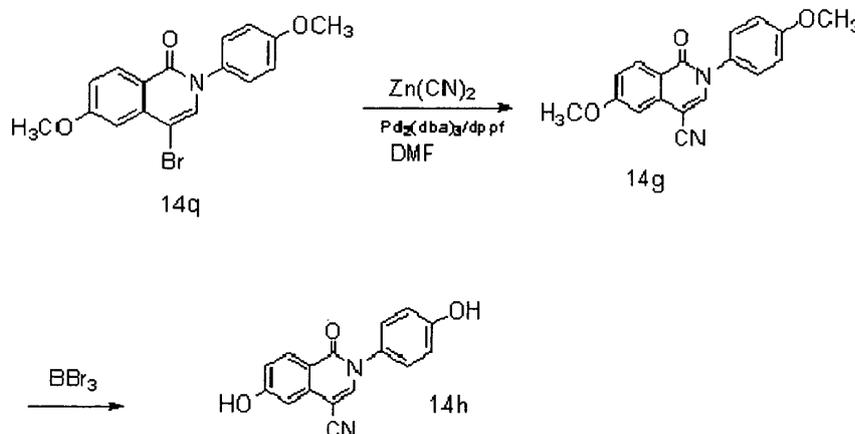
Síntesis de 4-bromo-6, 8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-isoquinolin-1(2H)-ona: 4-Bromo-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-il-4-(trifluorometil)benzoato (0,47 g, 0,86 mmoles) se colocó en un matraz seco de fondo redondo de un solo cuello de 250 mL equipado con una barra de agitación y sellado con unos septos. Se añadió cloruro de metileno anhidro (20 mL) por medio de una jeringa a temperatura ambiente. BBr₃ (8,60 mL de disolución de CH₂Cl₂ 1,0 M, 8,60 mmoles) se añadió en gotas con agitación a temperatura ambiente. La disolución resultante se calentó a reflujo durante 20 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadieron 20 mL de agua para apagar la reacción. La fase de CH₂Cl₂ se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH = 9/1 v/v) para dar un producto sólido blanco, 0,05 g, 16,7% de rendimiento. MS: *m/e* 347,8 [M-H]⁻. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 13,12 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,28 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 6,85 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 6,61 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 6,37 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz).

En algunas realizaciones esta invención proporciona una ruta sintética para realizaciones de 4-alquenil-isoquinolinonas. Un ejemplo de estas realizaciones de esta invención proporciona una ruta sintética para 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-vinilisoquinolin-1(2H)14-ona compuesto (14f).



Síntesis de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-vinilisoquinolin-1(2H)-ona (14f): 4-Bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-isoquinolin-1(2H)-ona (0,60 g, 1,81 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (42 mg, 0,036 mmoles), carbonato de potasio (0,25 g, 1,81 mmoles) y complejo anhídrido vinilborónico piridina (0,22 g, 0,91 mmoles) se pusieron en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 150 mL seco y lavado con argón equipado con una barra de agitación y condensador de reflujo. Se añadieron 1,2-dimetoxietano anhidro (10 mL) y agua (3 mL) por medio de una jeringa en atmósfera de argón. La disolución de reacción se agitó y calentó a reflujo durante 4 horas. La reacción se apagó añadiendo 20 mL de agua a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo/metanol (9/1 v/v) (2x20 mL). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (2 x 10 mL) y se secaron sobre MgSO₄ anhidro seguido por filtración y concentración para dar un residuo amarillo. El residuo amarillo se purificó por cromatografía de columna rápida (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH = 19/1 v/v) para dar un producto sólido blanco, 0,44 g, 87,0% de rendimiento. P.f. °C (descompuesto). MS: *m/z* 280,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 10,43 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,41 (s, 1H), 7,24 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,10 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz), 7,01 (dd, 1H, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 2,1 Hz), 6,88 (dd, 1H, *J*₁ = 17,4 Hz, *J*₂ = 10,8 Hz), 6,85 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 5,64 (dd, 1H, *J*₁ = 17,4 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz), 5,26 (dd, 1H, *J*₁ = 10,8 Hz, *J*₂ = 1,2 Hz).

También se describen rutas sintéticas para ciertos derivados de 4-carbonitrilo de 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolinonas. Por ejemplo, se describen rutas sintéticas para 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-4-carbonitrilo (14h).

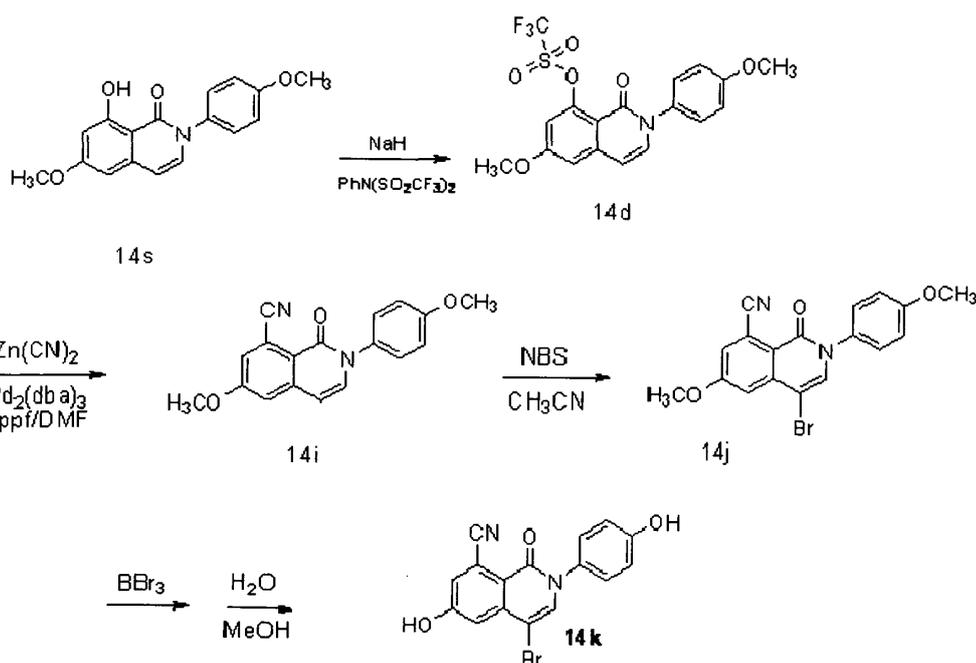


Síntesis de 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-4-carbonitrilo (14g): 4-Bromo-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-isoquinolin-1(2H)-ona (0,80 g, 2,22 mmoles), Zn(CN)₂ (0,40 g, 3,42 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0,20 g, 0,22 mmoles) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,49 g, 0,89 mmoles) se

pusieron en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 150 mL seco y lavado con argón equipado con una barra de agitación y condensador de reflujo. Entonces, se añadió dimetilformamida anhidra (30 mL) por medio de una jeringa en atmósfera de argón. La disolución de reacción se agitó y calentó a 100°C durante 5 horas. Se añadió agua (30 mL) para apagar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x20 mL). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (3 x 10 mL) y se secaron sobre MgSO₄ anhidro seguido por filtración y concentración para dar un residuo amarillo. El residuo amarillo se purificó por cromatografía de columna rápida (gel de sílice, EtOAc/hexanos = 1/1 v/v) para dar un producto sólido amarillo claro, 0,63 g, 92,6% de rendimiento. P.f. °C (descompuesto). MS: m/z 307,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 8,48 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,43 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,27 (dd, 1H, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz), 7,08 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,06 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 3,97 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

Síntesis de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-4-carbonitrilo (14h): 6-Metoxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-4-carbonitrilo (0,45 g, 1,47 mmoles) se puso en un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 150 mL seco y lavado con argón equipado con una barra de agitación y una entrada de argón. BBr₃ (9,0 mL de disolución de CH₂Cl₂ 1,0 M, 9,0 mmoles) se añadió por medio de una jeringa con agitación a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la reacción se apagó añadiendo 20 mL de agua. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante una hora, se extrajo con EtOAc (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se separaron, combinaron y secaron sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH = 9/1 v/v) para dar un producto sólido blanco, 0,28 g, 68,5% de rendimiento. P.f. °C (descompuesto). MS: m/z 279,0 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 10,86 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,25 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,09 (dd, 1H, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz), 7,04 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 6,85 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz).

También se describen rutas sintéticas para ciertos derivados de 8-carbonitrilo de 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolinas. Por ejemplo, se describen rutas sintéticas para 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo (14k):



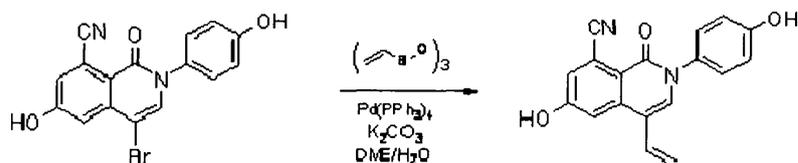
Síntesis de trifluorometanosulfonato de 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-ilo (14d): 8-hidroxi-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona (2,10 g, 7,06 mmoles) se disolvió en 30 mL de dimetilformamida anhidra en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 250 mL equipado con una barra de agitación magnética, una entrada de argón y sellado con tapones de caucho. La disolución se enfrió a 0°C en un baño de hielo. Se añadió hidruro sódico (0,37 g de 60% en peso en aceite mineral, 9,18 mmoles) en 4 partes en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos, después a temperatura ambiente durante 30 minutos adicionales. Después de enfriarse la disolución a 0°C de nuevo, se añadió N-fenil-bis(trifluorometanosulfonamida) (2,65 g, 7,41 mmoles) en porciones bajo protección de argón. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante una hora. La reacción se apagó añadiendo 50 mL de disolución de cloruro de amonio saturado, y se diluyó con 50 mL de agua. La disolución se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las fases orgánicas se separaron, combinaron, lavaron con salmuera, secaron sobre MgSO₄ anhidro, filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna rápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc = 1/1 v/v) para dar un producto sólido blanco, 2,85 g, 94,1% de rendimiento. P.f. °C (descompuesto). MS: m/z 452,1 [M+Na]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 7,52 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 7,38 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,34 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,07 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz), 7,02 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz), 6,72 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

Síntesis de 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo (14i): Trifluorometanosulfonato de 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-ilo (0,43 g, 1,00 mmoles), $Zn(CN)_2$ (0,14 g, 1,20 mmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (92 mg, 0,1 mmoles) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,22 g, 40 mmoles) se pusieron en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 150 mL seco y lavado con argón equipado con una barra de agitación y condensador de reflujo. Entonces, se añadió dimetilformida anhidra (20 mL) por medio de una jeringa en atmósfera de argón. La disolución de reacción se agitó y calentó a 100°C durante 4 horas. Se añadió agua (20 mL) para apagar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (4x30 mL). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (3x10 mL) y se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro seguido por filtración y concentración para dar un residuo amarillo. El residuo amarillo se purificó por cromatografía de columna rápida (gel de sílice, EtOAc/hexanos = 3/2 v/v) para dar un producto sólido blanco, 0,23 g, 75,2% de rendimiento. P.f. °C (descompuesto). MS: m/z 307,2 $[M+H]^+$. 1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 7,63 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,54 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,51 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 7,38 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,06 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,71 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 3,95 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

Síntesis de 4-bromo-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo (14i): Compuesto 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo (0,22 g, 0,72 mmoles) y N-bromosuccinimida (0,15 g, 0,86 mmoles) se colocaron en un matraz seco de un solo cuello de 150 mL lavado con argón, equipado con una barra de agitación y sellado con un tampón de caucho. Se añadió acetonitrilo (10 mL) por medio de una jeringa a temperatura ambiente en atmósfera de argón. Después de que se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas, el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna rápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc = 2/3 v/v) para dar un producto sólido blanco, 0,23 g, 83,3% de rendimiento. P.f. °C (descompuesto). MS: m/z 387,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8,01 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,43 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,42 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,07 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 4,02 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

Síntesis de 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo (14k): 4-Bromo-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-carbonitrilo (0,15 g, 0,39 mmoles) se colocó en un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 100 mL seco y lavado con argón equipado con una barra de agitación, condensador de reflujo y una entrada de argón. Se añadió clorobenceno anhidro (10 mL) por medio de una jeringa a temperatura ambiente. Se añadió BBr_3 (0,59, 2,33 mmoles) por medio de una jeringa con agitación a temperatura ambiente. La disolución resultante se calentó a 120°C durante 4 horas. Se añadieron 10 mL de agua para apagar la reacción. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, la disolución se extrajo con EtOAc (5 x 20 mL). Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre $MgSO_4$ anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de columna (gel de sílice, $CH_2Cl_2/MeOH = 9/1$ v/v) para dar un producto sólido blanco, 0,05 g, 36,0% de rendimiento. P.f. °C (descompuesto). MS: m/z 357,1 $[M+H]^+$. 1H RMN (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 11,40 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,48 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,38 (d, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,26 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,86 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz).

En algunas realizaciones esta invención proporciona una ruta sintética para el compuesto 14o.

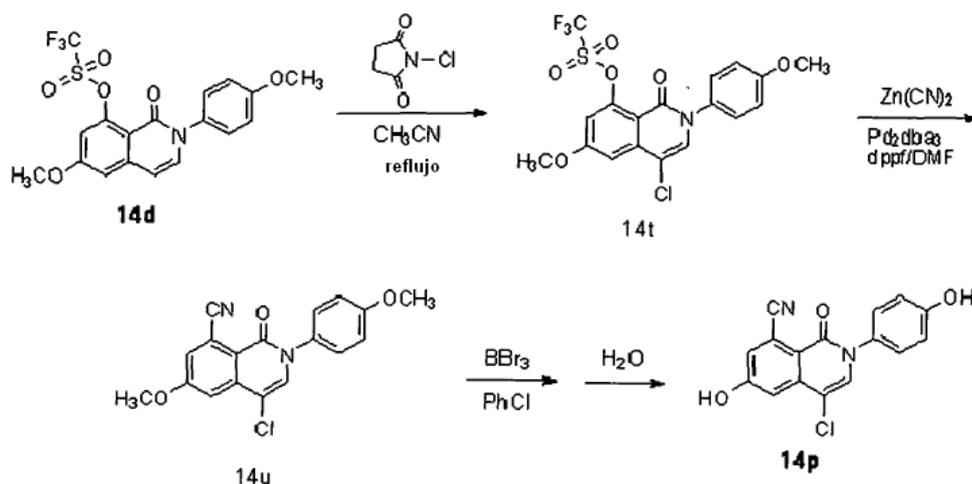


35

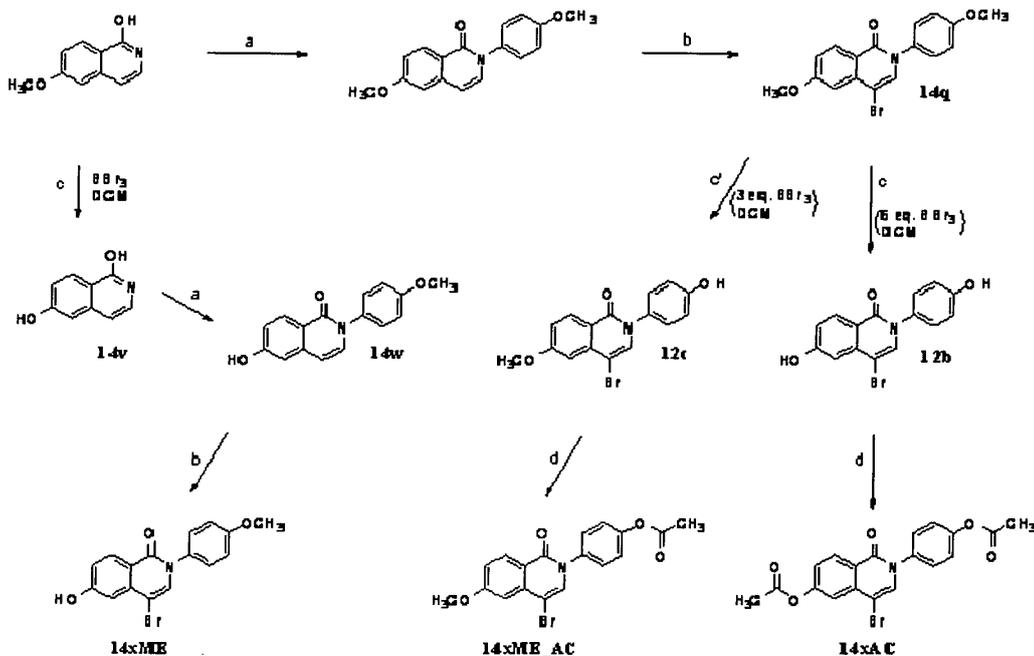
14k

14o

En algunas realizaciones esta invención proporciona una ruta sintética para el compuesto 14p.



También se describen rutas sintéticas para compuestos 14xME, 14xME_AC y 14xAC.



- 5 Síntesis de 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona (12b): 4-Bromo-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona (14q) se preparó como se describe anteriormente. 14q se puso en un matraz seco de un cuello de 150 mL equipado con una barra de agitación y septos. Se añadió clorobenceno (30 mL) por medio de una jeringa. Se añadió tribromuro de boro (6 equivalentes, puro) en gotas con agitación en atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 horas. Después, se añadieron 20 mL de agua para apagar la reacción. La mezcla se extrajo con 50 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna rápida (gel de sílice, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 9/1$ v/v) para dar un producto sólido blanco, 0,10 g, 49,4% de rendimiento. MS: 334,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 10,58 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,71 (s, 1H), 7,22 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 7,09 (d, 1H, $J = 21$ Hz), 7,04 (dd, 1H, $J_1 = 8,7$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz), 6,84 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz).
- 10
- 15

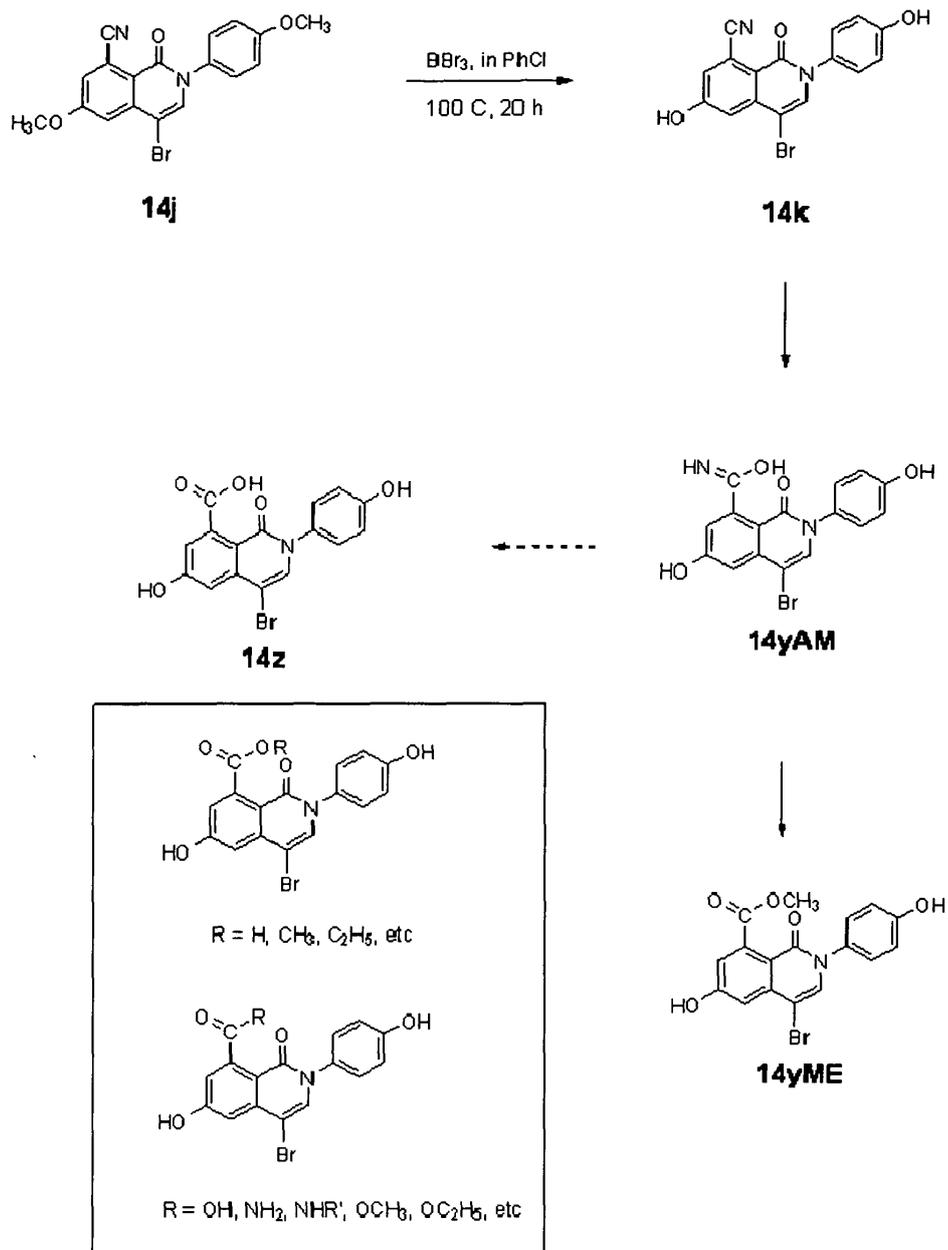
- Síntesis de 4-Bromo-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-isoquinolin-1(2H)-ona (12c): 4-Bromo-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona (14q) se preparó como se describe anteriormente. 14q se puso en un matraz seco de un cuello de 150 mL equipado con una barra de agitación y septos. Se añadió clorobenceno (30 mL) por medio de una jeringa. Se añadió tribromuro de boro (3 equivalentes, puro) en gotas con agitación en atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 20 horas. Después, se añadieron 20 mL de agua para apagar la reacción. La mezcla se extrajo con 50 mL de acetato de etilo. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se sometió a
- 20

cromatografía de columna rápida (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH = 9/1 v/v) para dar un producto sólido blanco, 0,10 g, 49,4% de rendimiento. MS: 334,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 10,58 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,22 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz), 7,09 (d, 1H, *J* = 21. Hz), 7,04 (dd, 1H, *J*₁ = 8,7 Hz, *J*₂ = 2,4 Hz), 6,84 (d, 2H, *J* = 8,7 Hz).

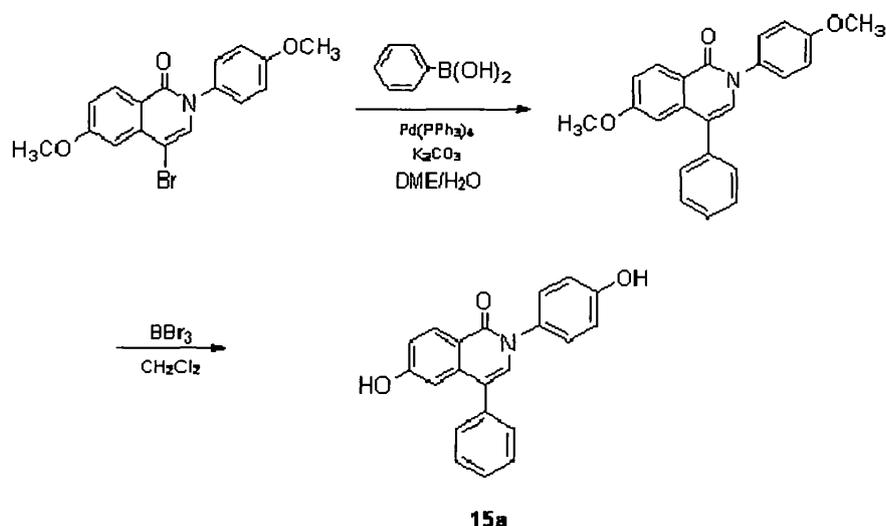
- 5 Síntesis de acetato de 4-(6-acetoxi-4-bromo-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)fenilo (14xAC) y acetato de 4-(4-bromo-6-metoxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)fenilo (14xME AC): A una disolución de 12b o 12c (0,3 mmoles) en 10 mL de diclorometano seco se añadió cloruro de acetilo anhidro (0,9 mmoles), y después trietilamina (0,9 mmoles) en gotas a 0°C en atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió agua (30 mL) para apagar la reacción. La fase orgánica se lavó con disolución de NH₄Cl saturada y salmuera, se secó con MgSO₄ anhidro, se concentró a presión reducida, se purificó por cromatografía de columna rápida como un eluyente de EtOAc/hexano (1/3, v/v) para obtener el producto deseado.

- 15 Síntesis de 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona (14xME): Se preparó 6-metoxiisoquinolina-1-ol como se describe anteriormente, seguido por desprotección del grupo metoxi usando clorobenceno y tribromuro de boro (6 equivalentes, puro) añadido en gotas en atmósfera de argón a temperatura ambiente, para obtener isoquinolina-1,6-diol (14v). El compuesto 14v (11,5 mmoles) reaccionó con 4-yodoanisol (4,01 g, 17,13 mmoles), yoduro de cobre (I) (0,44 g, 2,28 mmoles). L-prolina (0,53 g, 4,57 mmoles) y carbonato de potasio anhidro (3,16 g, 22,84 mmoles) se colocaron en un matraz seco de fondo redondo de tres cuellos de 250 mL equipado con una barra de agitación y condensador de reflujo. El matraz de reacción se puso al vacío y se llenó con argón seco. Se añadieron 50 mL de sulfóxido de metilo anhidro por medio de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó y calentó a 130°C durante 20 horas. Se añadieron 50 mL de agua para apagar la reacción, y precipitó sólido. El sólido se filtró, se lavó con agua (2 x 20 mL) y se secó al aire. El sólido se purificó por cromatografía de columna rápida (gel de sílice, acetato de etilo) para dar 6-hidroxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona (14w) un producto sólido marrón. El compuesto 14w (1,8 mmoles) se puso en un matraz seco de fondo redondo de un solo cuello de 250 mL equipado con una barra de agitación y septos. Se añadió acetonitrilo (10 mL) por medio de una jeringa en atmósfera de argón a temperatura ambiente. Se añadió N-bromosuccinimida o NBS (0,33 g, 1,87 mmoles) en una porción en atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron entonces 20 mL de disolución de bicarbonato sódico saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna rápida (gel de sílice, hexanos/EtOAc = 2/3 v/v) para dar sólido blanco de 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona (14xME)

También se describen rutas sintéticas para los compuestos ácido 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbimídico (14yAM), 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carboxilato de metilo (14yME) y ácido 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carboxílico (14z).



En algunas realizaciones esta invención proporciona rutas sintéticas para 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (15a).



5 Síntesis de 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona: 4-Bromo-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-isoquinolin-1(2H)-ona (0,52 g, 1,44 mmoles), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (83 mg, 0,07 mmoles), carbonato de potasio (0,22 g, 1,00 mmoles) y ácido fenilborónico (0,21 g, 1,73 mmoles) se pusieron en un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 150 mL seco y lavado con argón equipado con una barra de agitación y condensador de reflujo. Se añadieron 1,2-dimetoxietano (10 mL) y agua (3 mL) por medio de una jeringa en atmósfera de argón. La disolución de reacción se agitó y calentó a reflujo durante 20 horas. La reacción se apagó añadiendo 30 mL de agua a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera (2x10 mL) y se secaron sobre MgSO₄ anhidro y 2 g de gel de sílice 3-(dietilentriamino)propil-funcionalizado seguido por filtración y concentración para dar un residuo amarillo. El residuo amarillo se purificó por cromatografía de columna rápida (gel de sílice, hexanos/acetato de etilo = 2/3 v/v) para dar un producto sólido blanco, 0,50 g, 98,0% de rendimiento. MS: m/z 358,3 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz) δ 8,30 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,55-7,40 (m, 8H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H, J₁ = 9,0 Hz, J₂ = 2,4 Hz), 7,05 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,94 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 3,81 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

10

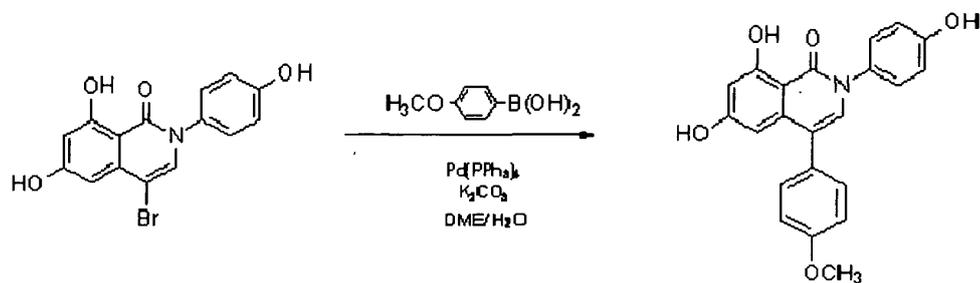
15

Síntesis de 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (15a): 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona (0,36 g, 1,01 mmoles) se puso en un matraz seco de un solo cuello de 150 mL equipado con una barra de agitación y septos. Se añadió cloruro de metileno (30 mL) por medio de una jeringa. Se añadió tribromuro de boro (5,0 mL de disolución de cloruro de metileno 1,0 M) en gotas con agitación bajo atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 16 horas. Después, 20 mL de agua se añadieron para apagar la reacción. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se separaron, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna rápida (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH = 9/1 v/v) para dar un producto sólido blanco, 0,29 g, 87,9% de rendimiento. MS: 330,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10,31 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,52-7,39 (m, 5H), 7,28 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,18 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H, J₁ = 8,7 Hz, J₂ = 2,4 Hz), 6,87-6,82 (m, 3H).

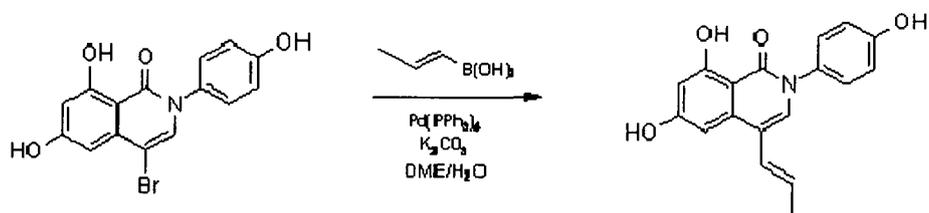
20

25

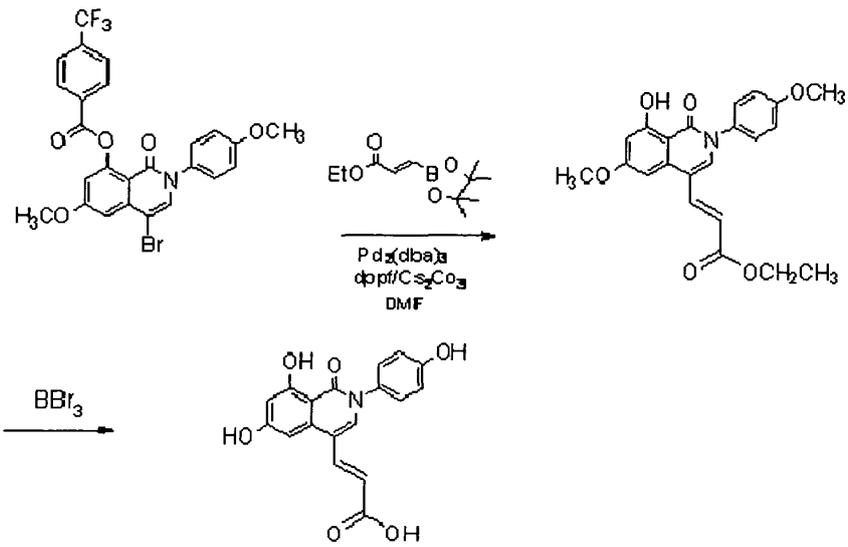
Los siguientes compuestos pueden sintetizarse por medio de reacciones de acoplamiento de Suzuki como se describe para el compuesto 15a.



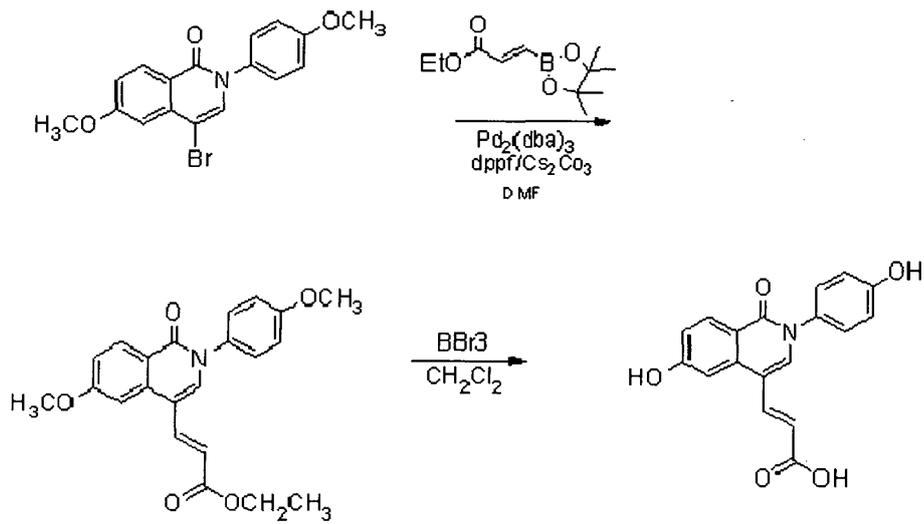
15g



15i

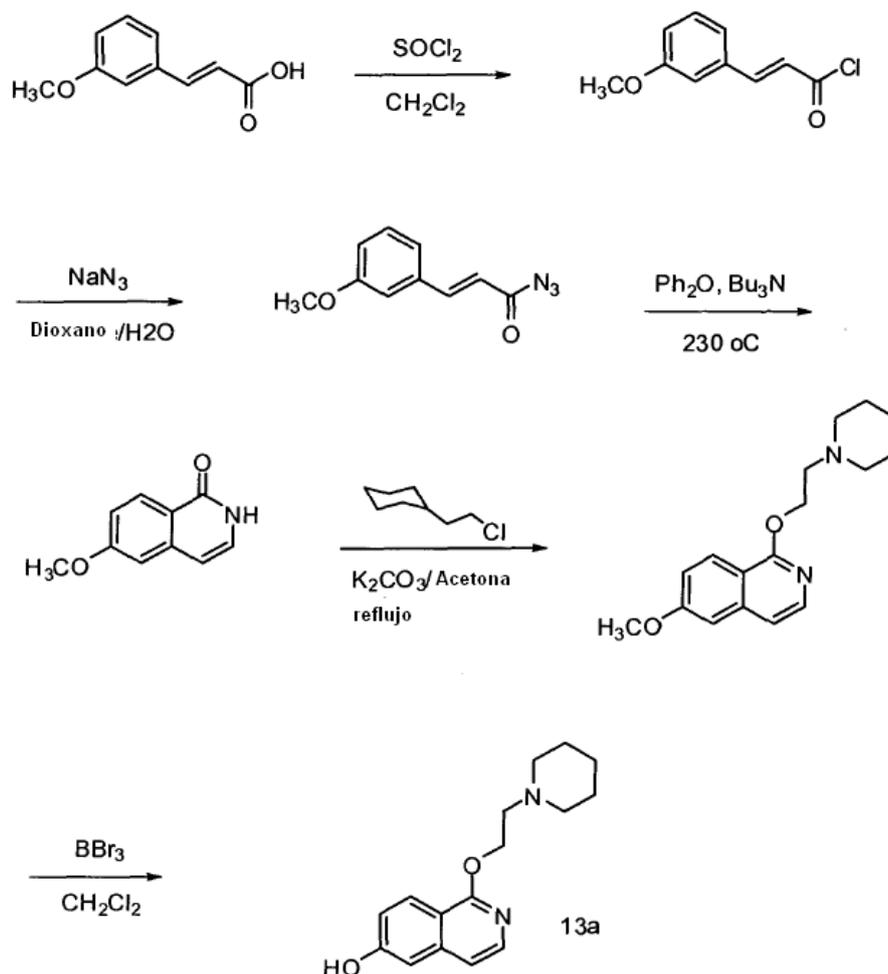


15l



15k

Síntesis de compuesto 1-(2-(piperidin-1-il)eto)isoquinolin-6-ol (13a):



5 Síntesis de 6-metoxiisoquinolina-1-ol: Una mezcla de 17,82 g (0,10 moles) de ácido *trans*-3-metoxicinnámico y cloruro de tionilo (14,28 g, 0,12 moles) se colocaron en un matraz de fondo redondo de un solo cuello de 250 mL equipado con una barra de agitación y condensador de reflujo. Se añadieron 80 mL de cloruro de metileno seco al matraz. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 horas. Después, el disolvente se eliminó a presión reducida. El aceite residual se secó al vacío toda la noche. El cloruro de ácido sólido amarillo claro se disolvió en 20 mL de 1,4-dioxano y se añadió en gotas con agitación a una suspensión a 0°C de 19,50 g (0,30 moles) de azida sódica en 80 mL de 1,4-dioxano/agua (mezcla 1:1). Durante la adición la temperatura se mantuvo a 0°C . Después de completar la adición del cloruro de ácido, la mezcla se agitó a 0°C durante una hora adicional, después se diluyó con 75 mL de agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x 40 mL). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y concentraron a alrededor de 100 mL. La disolución se diluyó con 20 mL de feniléter y se concentró adicionalmente para eliminar el cloruro de metileno restante.

15 Un matraz de fondo redondo de 3 cuellos de 500 mL equipado con una entrada de argón, condensador de reflujo, embudo adicional y un termómetro interno se cargó con 29 mL de tributilamina y 80 mL de feniléter. La disolución se calentó a 230°C , y la azida de acilo en 20 mL de feniléter se añadió en gotas con agitación durante 3 horas desde un embudo de adición. Durante la adición, la temperatura de reflujo disminuyó gradualmente a 200°C . Después de completar la adición, el destilado se recogió en el embudo de adición (15 mL de una mezcla 1:1 de tributilamina/feniléter) hasta que la temperatura alcanzó los 230°C . Después de calentar durante una hora adicional a 230°C , la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla se vertió entonces a 500 mL de hexanos con agitación. El sólido se filtró y se lavó con hexanos (2 x 100 mL). El sólido amarillo claro se recrystalizó desde acetato de etilo/metanol (9/1 v/v) para dar un material cristalino amarillo claro puro, 15,28 g, 87,2% de rendimiento. MS: 198,1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 11,06 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,14 - 7,14 (m, 1H), 7,10 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,05 - 7,03 (m, 1H), 7,04 (dd, 1H, $J_1 = 9,0$ Hz, $J_2 = 2,5$ Hz), 6,47 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz), 3,86 (s, 3H).

25 Síntesis de 6-metoxi-1-(2-(piperidin-1-il)eto)isoquinolina: A una disolución de 6-metoxiisoquinolina-1-ol (1,00 g, 5,71 mmoles) en acetona, se añadieron K_2CO_3 (4,73 g, 34,26 mmoles) y sal de hidrocloreto de N-cloroetil-piperidina (1,37

g, 7,42 mmoles). La disolución se calentó a reflujo durante 6 horas. La disolución se evaporó a sequedad. El residuo se hidrolizó añadiendo agua, después se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se separaron y se secaron sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice; cloruro de metileno/metanol = 9/1 v/v) para dar un producto oleoso amarillo, 1,50 g, 92,0% de rendimiento. MS: 287,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 8,11 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 7,39 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 7,10-7,13 (m, 2H), 6,51 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz), 4,02 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz), 3,86 (s, 3H), 2,55 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz), 2,41 (br, 4H), 1,52-1,44 (m, 4H), 1,37-1,14 (m, 2H).

Síntesis de 1-(2-(piperidin-1-il)etoxi)isoquinolin-6-ol (13a): Se disolvió 6-metoxi-1-(2-(piperidin-1-il)etoxi)isoquinolina (0,60 g, 2,10 mmoles) en 30 mL de CH₂Cl₂ seco a temperatura ambiente. Se añadió BBr₃ (10,50 mmoles, 10,50 mL de disolución de CH₂Cl₂ 1,0 M) en gotas con agitación por medio de una jeringa a temperatura ambiente. La disolución de reacción se dejó agitar toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0°C en un baño de hielo y se hidrolizó añadiendo agua. Se añadió EtOAc para repartir la disolución. La fase orgánica se separó; la fase acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas se combinaron, lavaron con salmuera y secaron sobre MgSO₄ anhidro. El disolvente se eliminó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna rápida usando gel de sílice con CH₃OH/CH₂Cl₂ (1/9 v/v) para dar un producto sólido blanco, 40 g, 70,2% de rendimiento. MS: 273,2 [M+H]⁺. ¹H RMN (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ 10,29 (s, 1H), 8,05 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,32 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 6,93 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,43 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 4,03 (s, br, 2H), 2,62 (s, br, 2H), 2,50 (s, br, 2H), 1,49-1,39 (m, 6H).

Composiciones farmacéuticas

En algunas realizaciones, esta invención proporciona composiciones que comprenden los compuestos descritos además de usos médicos de los mismos. Como se usa en esta memoria "composición farmacéutica" significa una "cantidad terapéuticamente efectiva" del ingrediente activo, es decir, el compuesto de esta invención, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Una "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa en esta memoria se refiere a esa cantidad que proporciona un efecto terapéutico para un proceso dado y régimen de administración.

Como se usa en esta memoria, el término "administrar" se refiere a poner a un sujeto en contacto con un compuesto de la presente invención. Como se usa en esta memoria, la administración puede conseguirse *in vitro*, es decir, en un tubo de ensayo, o *in vivo*, es decir, en células o tejidos de organismos vivos, por ejemplo seres humanos.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de esta invención pueden administrarse a un sujeto mediante cualquier método conocido por un experto en la técnica, tal como de forma oral, parenteral, intravascular, paracancerosa, transmucosa, transdérmica, intramuscular, intranasal, intravenosa, intradérmica, subcutánea, sublingual, intraperitoneal, intraventricular, intracranial, intravaginal, por inhalación, rectal, intratumoral o por cualquier medio en que el virus/composición recombinante pueda repartirse al tejido (por ejemplo, aguja o catéter). De forma alternativa, la administración tópica puede desearse para la aplicación a células de la mucosa, para aplicación en piel u ocular. Otro método de administración es por medio de formulación de aspiración o aerosol.

En una realización, las composiciones farmacéuticas se van a administrar de forma oral, y se formulan así en una forma adecuada para la administración oral, es decir, como un preparado sólido o líquido. Formulaciones orales sólidas adecuadas incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, bolitas, polvos y similares. Formulaciones orales líquidas adecuadas incluyen disoluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, aceites y similares. En una realización de la presente invención, los compuestos NRBA se formulan en una cápsula. De acuerdo con esta realización, las composiciones de la presente invención comprenden además un compuesto de esta invención y el vehículo o diluyente inerte, una cápsula de gelatina dura.

En una realización, las cápsulas micronizadas comprenden partículas que contienen un compuesto de esta invención, en donde el término "micronizado" usado en esta memoria se refiere a partículas que tienen un tamaño de partícula que es menor que 200 micras, o en otra realización menor que 100 micras, o en otra realización, menor que 60 micras, o en otra realización, menor que 36 micras, o en otra realización, menor que 16 micras, o en otra realización, menor que 10 micras, o en otra realización, menor que 6 micras.

Además, en otra realización, las composiciones farmacéuticas se van a administrar por inyección intravenosa, intraarterial o intramuscular de un preparado líquido. Formulaciones líquidas adecuadas incluyen disoluciones, suspensiones, dispersiones, emulsiones, aceites y similares. En una realización, las composiciones farmacéuticas se van a administrar de forma intravenosa, y se formulan así en una forma adecuada para la administración intravenosa. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se van a administrar de forma intraarterial, y se formulan así en una forma adecuada para la administración intraarterial. En otra realización, las composiciones farmacéuticas se van a administrar de forma intramuscular, y se formulan así en una forma adecuada para la administración intramuscular.

Además, en otra realización, las composiciones farmacéuticas se van a administrar de forma tópica a las superficies corporales, y se formulan así en una forma adecuada para la administración tópica. Formulaciones tópicas adecuadas incluyen geles, pomadas, cremas, lociones, gotas y similares. Para la administración tópica, los

compuestos de esta invención o sus derivados fisiológicamente tolerados tales como sales, ésteres, N-óxidos y similares se preparan y aplican como disoluciones, suspensiones o emulsiones en un diluyente fisiológicamente aceptable con o sin un vehículo farmacéutico.

5 Además, en otra realización, las composiciones farmacéuticas se van a administrar como un supositorio, por ejemplo, un supositorio rectal o un supositorio uretral. Además, en otra realización, las composiciones farmacéuticas se van a administrar por implantación subcutánea de una bolita. En una realización adicional, la bolita proporciona liberación controlada de un compuesto como se describe en esta memoria durante un periodo de tiempo. En una realización adicional, las composiciones farmacéuticas se van a administrar de forma intravaginal.

10 En otra realización, el compuesto activo puede repartirse en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer, Science 249:1627-1633 (1990); Treat et al., en Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, López-Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, págs. 363-366 (1989); López-Berestein, íbid., págs. 317-327; véase generalmente íbid).

15 Como se usa en esta memoria "vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables" se conocen bien por los expertos en la técnica. El vehículo o diluyente puede ser un vehículo o diluyente sólido para formulaciones sólidas, un vehículo o diluyente líquido para formulaciones líquidas o mezclas de los mismos.

Vehículos/diluyentes sólidos incluyen, aunque no están limitados a, 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, polimetilacrilato), carbonato de calcio, óxido de magnesio, talco o mezclas de los mismos.

20 En una realización, las composiciones de esta invención pueden incluir, un compuesto de esta invención o cualquier combinación de los mismos, junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Se va a entender que esta invención abarca cualquier realización de un compuesto como se describe en esta memoria, que en algunas realizaciones se denomina como "un compuesto de esta invención".

25 Excipientes y vehículos adecuados pueden ser, según las realizaciones de la invención, sólidos o líquidos y el tipo se elige generalmente en base al tipo de administración que se usa. Los liposomas pueden usarse también para repartir la composición. Ejemplos de vehículos sólidos adecuados incluyen lactosa, sacarosa, gelatina y agar. Formas de dosificación oral puede contener aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes inductores del flujo y agentes de fusión adecuados. Las formas de dosificación líquidas pueden contener, por ejemplo, disolventes, conservantes, agentes emulsificantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, espesantes y agentes de fusión adecuados. Formas parenterales e intravenosas también incluirían minerales y otros materiales para hacerlas compatibles con el tipo de sistema de inyección o reparto elegido. Por supuesto, también pueden usarse otros excipientes.

35 Para formulaciones líquidas, los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser disoluciones acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones o aceites. Ejemplos de disolventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua, disoluciones alcohólicas/acuosas, ciclodextrinas, emulsiones o suspensiones, que incluyen solución salina y medios tamponados. Ejemplos de aceites son aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de girasol y aceite de hígado de pescado.

40 Los vehículos parenterales (para inyección subcutánea, intravenosa, intraarterial o intramuscular) incluyen disolución de cloruro sódico, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro sódico, lactato de Ringer y aceites fijos. Los vehículos intravenosos incluyen regeneradores de fluido y nutriente, regeneradores de electrolitos tales como los basados en dextrosa de Ringer y similares. Los ejemplos son líquidos estériles tal como agua y aceites, con o sin la adición de un tensioactivo y otros adyuvantes farmacéuticamente aceptables. En general, agua, solución salina, dextrosa acuosa y disoluciones de azúcar relacionadas, y glicoles tales como propilenglicoles o polietilenglicol son vehículos líquidos preferidos, particularmente para disoluciones inyectables. Ejemplos de aceites son aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de oliva, aceite de girasol y aceite de hígado de pescado.

45 Además, las composiciones pueden comprender además aglutinantes (por ejemplo, goma arábiga, almidón de maíz, gelatina, carbómero, etilcelulosa, goma guar, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, povidona), agentes disgregantes (por ejemplo, almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico, dióxido de silicio, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma guar, glicolato de almidón sódico), tampones (por ejemplo, Tris-HCl, acetato, fosfato) de varios pH y resistencia iónica, aditivos tales como albúmina o gelatina para evitar la absorción a superficies, detergentes (por ejemplo, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sales de ácidos biliares), inhibidores de proteasa, tensioactivos (por ejemplo, laurilsulfato sódico), mejoradores de permeación, agentes solubilizantes (por ejemplo, cremóforo, glicerol, polietilenglicerol, cloruro de benzalconio, benzoato de bencilo, ciclodextrinas, ésteres de sorbitano, ácidos esteáricos), anti-oxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito sódico, hidroxianisol butilado), estabilizadores (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa), agentes aumentadores de la viscosidad (por ejemplo, carbómero, dióxido de silicio coloidal, etilcelulosa, goma guar), edulcorantes (por ejemplo,

aspartama, ácido cítrico), conservantes (por ejemplo, Thimerosal, alcohol bencílico, parabenos), agentes colorantes, lubricantes (por ejemplo, ácido esteárico, estearato de magnesio, polietilenglicol, laurilsulfato sódico), auxiliares de flujo (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal), plastificadores (por ejemplo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo), emulsificadores (por ejemplo, carbómero, hidroxipropilcelulosa, laurilsulfato sódico), recubrimientos de polímero (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas), agentes de recubrimiento y formación de películas (por ejemplo, etilcelulosa, acrilatos, polimetacrilatos) y/o adyuvantes.

En una realización, las composiciones farmacéuticas proporcionadas en esta memoria son composiciones de liberación controlada, es decir, composiciones en que el compuesto de esta invención se libera durante un periodo de tiempo después de la administración. Las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen formulación en depósitos lipófilos (por ejemplo, ácidos grasos, ceras, aceites). En otra realización, la composición es una composición de liberación inmediata, es decir, una composición en que todo el compuesto se libera inmediatamente después de la administración.

En aún otra realización, la composición farmacéutica puede repartirse en un sistema de liberación controlada. Por ejemplo, el agente puede administrarse usando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas u otros modos de administración. En una realización, puede usarse una bomba (véase Langer, supra; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:607 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:674 (1989)). En otra realización pueden usarse materiales poliméricos. En aún otra realización, un sistema de liberación controlada puede colocarse en la proximidad de la diana terapéutica, es decir, el cerebro, requiriéndose de este modo sólo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, págs. 116-138 (1984)). Otros sistemas de liberación controlada se tratan en la revisión de Langer (Science 249:1627-1633 (1990)).

Las composiciones pueden incluir además la incorporación del material activo en o sobre preparados particulados de compuestos poliméricos tales como poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico), hidrogeles, etc., o sobre liposomas, microemulsiones, micelas, vesículas unilaminares o multilaminares, fantasmas de eritrocito o esferoplastos). Dichas composiciones influirán el estado físico, solubilidad, estabilidad, velocidad de liberación *in vivo* y velocidad de aclaramiento *in vivo*.

También están comprendidas por la invención composiciones particuladas recubiertas con polímeros (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas) y el compuesto acoplado a anticuerpos dirigido contra receptores específicos de un tejido, ligandos o antígenos o acoplados a ligandos de receptores específicos de un tejido.

También están comprendidos por la invención compuestos modificados por la unión covalente de polímeros solubles en agua tales como polietilenglicol, copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, poli(alcohol de vinilo), polivinilpirrolidona o poliprolina. Los compuestos modificados se conocen por mostrar vidas medias esencialmente más largas en sangre después de la inyección intravenosa que lo hacen los compuestos no modificados correspondientes (Abuchowski et al., 1981; Newmark et al., 1982; y Katre et al., 1987). Dichas modificaciones pueden aumentar además la solubilidad del compuesto en disolución acuosa, eliminar la agregación, mejorar la estabilidad física y química del compuesto, y reducir en gran cantidad la inmunogenicidad y reactividad del compuesto. Como resultado, la actividad biológica *in vivo* deseada puede alcanzarse mediante la administración de dichos abductos de compuesto-polímero menos frecuentemente o en menores dosis que con el compuesto no modificado.

La preparación de composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo se entiende bien en la técnica, por ejemplo, mediante procedimientos de mezcla, granulado o formación de comprimidos. El ingrediente terapéutico activo se mezcla a menudo con excipientes que son aceptables y compatibles farmacéuticamente con el ingrediente activo. Para administración oral, los compuestos de esta invención o sus derivados fisiológicamente tolerados tales como sales, ésteres, N-óxidos y similares se mezclan con aditivos habituales para este propósito, tales como vehículos, estabilizadores o diluyentes inertes, y se convierten por métodos habituales en formas adecuadas para la administración, tal como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina blanda o dura, disoluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Para administración parenteral, los compuestos de esta invención o sus derivados fisiológicamente tolerados tales como sales, ésteres, N-óxidos y similares se convierten en una disolución, suspensión o emulsión, si se desea con las sustancias habituales y adecuadas para este propósito, por ejemplo, solubilizadores u otros.

Un componente activo puede formularse en la composición como formas salinas farmacéuticamente aceptables neutralizadas. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido (formadas con los grupos amino libres del polipéptido o molécula de anticuerpo), que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como acético, oxálico, tartárico, mandélico y similares. También pueden derivarse sales formadas a partir de los grupos carboxilo libres a partir de bases inorgánicas, tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o hierro, y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, 2-etilaminoetanol, histidina, procaína y similares.

Para usar en medicina, las sales del compuesto serán sales farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de los compuestos según la invención o de sus sales farmacéuticamente

- 5 aceptables. Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de esta invención incluyen sales de adición de ácido que pueden formarse, por ejemplo, mezclando una disolución del compuesto según la invención con una disolución de un ácido farmacéuticamente aceptable tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico o ácido fosfórico.
- En una realización, esta invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de esta invención. En una realización, dichas composiciones son útiles para terapia de sustitución de testosterona oral.
- 10 En una realización, esta invención también proporciona una composición que comprende dos o más compuestos de esta invención, o isómeros ópticos, hidratos, sales, N-óxidos, etc., de los mismos. La presente invención se refiere además a composiciones y composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de esta invención solo o en combinación con una progestina o estrógeno, o en otra realización, compuesto quimioterapéutico, compuesto osteogénico o miogénico, u otros agentes adecuados para las aplicaciones como se describen en esta memoria. En una realización, las composiciones de esta invención comprenderán un vehículo, diluyente o sal adecuado.
- 15 En una realización, los compuestos para usar según esta invención pueden administrarse a varias dosificaciones. En una realización, el compuesto de esta invención se va a administrar a una dosificación de 0,1 - 200 mg por día. En una realización, el compuesto de esta invención se va a administrar a una dosis de 0,1 - 10 mg, o en otra realización, 0,1 - 26 mg, o en otra realización, 0,1- 60 mg, o en otra realización, 0,3 - 16 mg, o en otra realización, 0,3-30 mg, o en otra realización, 0,6 - 26 mg, o en otra realización, 0,6 - 60 mg, o en otra realización, 0,76 - 16 mg, o en otra realización, 0,76 - 60 mg, o en otra realización, 1 - 6 mg, o en otra realización, 1 - 20 mg, o en otra
20 realización, 3 - 16 mg, o en otra realización, 30 - 60 mg, o en otra realización, 30 - 76 mg, o en otra realización, 100 - 2000 mg.
- En una realización, los compuestos para usar según esta invención pueden administrarse a varias dosificaciones. En una realización, el compuesto de esta invención se va a administrar a una dosificación de 1 mg. En otra realización el compuesto de esta invención se va a administrar a una dosificación de 6 mg, 10 mg, 16 mg, 20 mg, 26 mg, 30 mg,
25 36 mg, 40 mg, 46 mg , 50 mg, 56 mg, 60 mg, 66 mg, 70 mg, 76 mg, 80 mg, 86 mg, 90 mg, 96 mg o 100 mg.
- En una realización, la presente invención proporciona usos médicos de una composición farmacéutica que comprende a) cualquier realización de un compuesto de fórmula VI como se describe en esta memoria; y b) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; que se va a entender que incluye un isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos de un compuesto como se
30 describe en esta memoria.
- En algunas realizaciones, la presente invención proporciona usos médicos de una composición farmacéutica que comprende a) cualquier realización de los compuestos de fórmula VI como se describe en esta memoria, que incluye un isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato de los mismos o cualquier combinación de los mismos; b) un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable; c) un auxiliar de
35 flujo; y d) un lubricante.
- En otra realización, la presente invención proporciona usos médicos de una composición farmacéutica que comprende a) cualquier realización de los compuestos de fórmula VI como se describe en esta memoria, que incluye un isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato de los mismos o cualquier combinación de los mismos; b) monohidrato de lactosa; c) celulosa microcristalina; d) estearato de
40 magnesio; y e) dióxido de silicio coloidal.
- En algunas realizaciones, la invención hace uso de composiciones que comprenden compuestos de esta invención, que ofrecen la ventaja de que los compuestos son ligandos no esteroideos para el receptor de estrógeno, y muestran actividad estrogénica *in vivo*. Según este aspecto, dichos compuestos no están acompañados por serios efectos secundarios, proporcionan modos convenientes de administración, y menores costes de producción y están
45 biodisponibles oralmente, carecen de reactividad cruzada significativa con otros receptores esteroideos indeseados y pueden poseer largas vidas medias biológicas.
- Para la administración a mamíferos, y particularmente seres humanos, se espera que el médico determinará al dosis real y duración del tratamiento, que será la más adecuada para un individuo y puede variar con la edad, peso y respuesta del individuo particular.
- 50 En una realización, las composiciones para administración pueden ser disoluciones estériles, o en otras realizaciones, acuosas o no acuosas, suspensiones o emulsiones. En una realización, las composiciones pueden comprender propilenglicol, polietilenglicol, ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo oleato de etilo o ciclodextrinas. En otra realización, las composiciones pueden comprender también agentes humectantes, de emulsificación y/o de dispersión. En otra realización, las composiciones pueden comprender además agua estéril o cualquier otro medio
55 inyectable estéril.
- En una realización, la invención proporciona compuestos y composiciones, que incluyen cualquier realización descrita en esta memoria, para usar en cualquiera de los usos médicos de esta invención, como se describe en esta

memoria. En una realización, un compuesto de esta invención o una composición que comprende el mismo, tendrá utilidad en la inhibición, supresión, mejora o estimulación de una respuesta deseada en un sujeto, como se entenderá por un experto en la técnica. En otra realización, las composiciones pueden comprender además ingredientes activos adicionales, cuya actividad es útil para la aplicación particular para la que se está administrando el compuesto de esta invención.

En algunas realizaciones, esta invención hace uso de composiciones que comprenden compuestos de esta invención, que ofrecen la ventaja de que los compuestos son ligandos no esteroideos para el receptor de estrógeno, y muestran actividad estrogénica *in vivo*. Según este aspecto, dichos compuestos no están acompañados por serios efectos secundarios, proporcionan modos convenientes de administración y menores costes de producción y están biodisponibles oralmente, carecen de reactividad cruzada significativa con otros receptores esteroideos indeseados y pueden poseer largas vidas medias biológicas.

Para la administración a mamíferos, y particularmente seres humanos, se espera que el médico determinará al dosis real y duración del tratamiento, que será la más adecuada para un individuo y puede variar con la edad, peso y respuesta del individuo particular.

En una realización, las composiciones para la administración pueden ser disoluciones estériles, o en otras realizaciones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas. En una realización, las composiciones pueden comprender propilenglicol, polietilenglicol, ésteres orgánicos inyectables, por ejemplo oleato de etilo o ciclodextrinas. En otra realización, las composiciones pueden comprender también agentes humectantes, de emulsificación y/o de dispersión. En otra realización, las composiciones pueden comprender además agua estéril o cualquier otro medio inyectable estéril.

En una realización, la invención proporciona compuestos y composiciones, que incluyen cualquier realización descrita en esta memoria, para usar en cualquiera de los usos médicos de esta invención. En una realización, un compuesto de esta invención o una composición que comprende el mismo, tendrá utilidad en la inhibición, supresión, mejora o estimulación de una respuesta deseada en un sujeto, como se entenderá por un experto en la técnica. En otra realización, las composiciones pueden comprender además ingredientes activos adicionales, cuya actividad es útil para la aplicación particular para la que se está administrando el compuesto de esta invención.

En algunas realizaciones, las composiciones comprenderán además unos Inhibidores de 5 α -Reductasa (5ARI), un SARM o SARMS, un Modulador del Receptor de Estrógenos Selectivo (SERM), un inhibidor de aromatasa, tal como aunque no limitado a anastrozol, exemestano o letrozol; un agonista o antagonista de hormona que libera gonadotropina (GnRH), un ligando GR esteroideo o no esteroideo, un ligando PR esteroideo o no esteroideo, un antagonista AR esteroideo o no esteroideo, un inhibidor de 17-aldocetoreductasa o inhibidor de 17- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa. Dichas composiciones pueden ser útiles, en algunas realizaciones, para tratar un proceso dependiente de hormona, tal como, por ejemplo, infertilidad, neoplasia de un cáncer de respuesta a hormona, por ejemplo, un cáncer de gónada o un cáncer urogenital.

En algunas realizaciones, la composición comprenderá los compuestos como se describe en esta memoria, además de otro compuesto terapéutico, que incluye entre otros, un 5ARI tal como finasterida, dutasterida, izonsterida; otros SARM, tales como, RU-58642, RU-56279, WS9761 A y B, RU-59063, RU-58841, bexlosterida, LG-2293, L-245976, LG-121071, LG-121091, LG-121104, LGD-2226, LGD-2941, LGD-3303, YM-92088, YM-175735, LGD-1331, BMS-357597, BMS-391197, S-40503, BMS-482404, EM-4283, EM-4977, BMS-564929, BMS-391197, BMS-434588, BMS-487745, BMS-501949, SA-766, YM-92088, YM-580, LG-123303, LG-123129, PMCol, YM-175735, BMS-591305, BMS-591309, BMS-665139, BMS-665539, CE-590, 116BG33, 154BG31, arcarina, ACP-105; un SERM, tal como tamoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, idoxifeno, toremifeno, ospemifeno, droloxifeno, raloxifeno, arzoxifeno, bazedoxifeno, PPT (1,3,5-tris(4-hidroxifenil)-4-propil-1H-pirazol), DPN, lasofoxifeno, pipendoxifeno, EM-800, EM-652, nafoxidina, zindoxifeno, tesmilifeno, fosfato de miproxifeno, RU 58.688, EM 139, ICI 164.384, ICI 182.780, clomifeno, MER-25, dietilestibestrol, coumestrol, genisteina, GW5638, LY353581, zuclomifeno, enclomifeno, acetato de delmadinona, DPPE, (N,N-dietil-2-{4-(fenilmetil)-fenoxi}etanamina), TSE-424, WAY-070, WAY-292, WAY-818, ciclocommunol, prinaberele, ERB-041, WAY-397, WAY-244, ERB-196, WAY-169122, MF-101, ERb-002, ERB-037, ERB-017, BE-1060, BE-380, BE-381, WAY-358, [18F]FEDNP, LSN-500307, AA-102, Ban zhi lian, CT-101, CT-102, VG-101; agonistas o antagonistas de GnRH, tal como, leuprolida, goserelina, triptorelina, alfaprostol, histrelina, detirelix, ganirelix, antide iturelix, cetorelix, ramorelix, ganirelix, antarelix, teverelix, abarelix, ozarelix, sufugolix, prazarelix, degarelix, NBI-56418, TAK-810, acilina; agonista/antagonista de FSH, agonista/antagonistas de LH, inhibidores de aromatasa, tal como, letrozol, anastrozol, atamestano, fadrozol, minamestano, exemestano, plomestano, liarozol, NKS-01, vorozol, YM-511, finrozol, 4-hidroxiandrostenediona, aminogluetimida, roglitimida; ligandos de receptor de glucocorticoide esteroideos o no esteroideos, tal como, ZK-216348, ZK-243149, ZK-243185, LGD-5552, mifepristona, RPR-106541, ORG-34517, GW-215864X, Sesquicilina, CP-472555, CP-394531, A-222977, AL-438, A-216054, A-276575, CP-394531, CP-409069, UGR-07; ligandos de receptor de progesterona esteroideos o no esteroideos; antagonistas de AR esteroideos o no esteroideos tales como flutamida, hidroxiflutamida, bicalutamida, nilutamida, inhibidores de hidroxiesteroide deshidrogenasa, ligando de PPAR α tal como bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozilo; ligandos de PPAR γ tal como darglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, rivoglitazona, netoglitazona; ligandos de PPAR que actúan de forma dual, tal como naveglitazar, farglitazar, tesaglitazar, ragaglitazar, oxeglitazar, PN-2034, PPAR δ ; unos inhibidores de 17-cetoreductasa, inhibidores de 3 β -

DHΔ4,6-isomerasa, inhibidores de 3β-DHΔ4,5-isomerasa, inhibidores de 17,20 desmolasa, inhibidores de p450c17, inhibidores de p450ssc, inhibidores de 17,20-liasa o combinaciones de los mismos.

5 En algunas realizaciones, las composiciones comprenderán además ligando de receptor de grelina o análogos y secretagogos de la hormona de crecimiento, IGF-1, análogos y secretagogos de IGF-1, insulinas, análogos de miostatina, inhibidores de proteasoma, esteroide androgénico/anabólico, Enbrel, agonista de receptor de melanocortina 4, insulinas o combinaciones de los mismos.

10 En algunas realizaciones, la composición comprenderá los compuestos como se describen en esta memoria, además de otro compuesto terapéutico, que incluyen entre otros, ligando de receptor de grelina o análogos y secretagogos de hormona de crecimiento, tal como, pralmorelina, examorelina, tabimorelina, capimorelina, capromorelina, ipamorelina, EP-01572, EP-1572, JMV-1843, un esteroide androgénico/anabólico tal como testosterona/oxandrolona; un agonista de receptor de melanocortina 4, tal como bremelanotida, una grelina o análogo de la misma, tal como grelina humana, CYT-009-GhrQb, L-692429, GHRP-6, SK&F-110679, U-75799E), leptina (metreleptina, leptina pegilada; un agonista del receptor de leptina, tal como LEP(116-130), OB3, [D-Leu4]-OB3, rAAV-leptina, AAV-hOB, rAAVhOB; una insulina (formulaciones de actuación corta, intermedia y larga; un cortisol o corticosteroide, o una combinación de los mismos.

20 La invención contempla, en algunas realizaciones, composiciones que comprenden los agentes individuales, a administrar de forma separada y por rutas similares o alternativas, formuladas como sea apropiada para la ruta de administración. Esta invención contempla, en algunas realizaciones, composiciones que comprenden los agentes individuales, a administrar en la misma formulación. La invención contempla, en algunas realizaciones, administración escalonada, administración simultánea, de administración de los diversos agentes durante un periodo de tiempo, sin embargo, sus efectos son sinérgicos en el sujeto.

Se va a entender que cualquiera de los anteriores medios, tiempos, rutas anteriores o combinaciones de los mismos, de administración de dos o más agentes se va a considerar como que está abarcada por la frase "administrada en combinación", como se describe en esta memoria.

25 En una realización, el compuesto de esta invención se va a administrar en combinación con un agente anti-cancerígeno. En una realización, el agente anti-cancerígeno es un anticuerpo monoclonal. En algunas realizaciones, los anticuerpos monoclonales se usan para diagnóstico, monitorización o tratamiento del cáncer. En una realización, los anticuerpos monoclonales reaccionan frente a antígenos específicos en células cancerígenas. En una realización, el anticuerpo monoclonal actúa como un antagonista de receptor de célula cancerígena. En una
30 realización, los anticuerpos monoclonales mejoran la respuesta inmune del paciente. En una realización, los anticuerpos monoclonales actúan frente a factores de crecimiento celular, bloqueando así el crecimiento de células cancerígenas. En una realización, los anticuerpos monoclonales anti-cancerígenos se conjugan o unen a fármacos anti-cancerígenos, radioisótopos, otros modificadores de respuesta biológica, otras toxinas, o una combinación de los mismos. En una realización, los anticuerpos monoclonales anti-cancerígenos se conjugan o unen a un
35 compuesto de esta invención como se describe anteriormente.

40 En otra realización, la presente invención incluye compuestos y composiciones en que un compuesto de la invención se combina además con, o se une de forma covalente a, un agente unido a un agente de señalización, tal como un anticuerpo monoclonal (por ejemplo, una murina o anticuerpo monoclonal humanizado). En una realización, el agente unido a un agente de señalización es un agente citotóxico. Se apreciará que la última combinación puede permitir la introducción de agentes citotóxicos en, por ejemplo, células cancerígenas con mayor especificidad. Así, la forma activa del agente citotóxico (es decir, la forma libre) estará presente solo en células señalizadas por el anticuerpo. Por supuesto, los compuestos de la invención también pueden combinarse con anticuerpos monoclonales que tienen actividad terapéutica contra el cáncer.

45 En una realización, el compuesto se va a administrar en combinación con un inhibidor selectivo de tirosina quinasa. En algunas realizaciones, el inhibidor selectivo de tirosina quinasa inhibe los sitios catalíticos de receptores promotores del cáncer inhibiendo así el crecimiento tumoral. En una realización, un inhibidor selectivo de tirosina quinasa modula la señalización del factor de crecimiento. En algunas realizaciones, el inhibidor selectivo de tirosina quinasa señala miembros de la familia EGFR (ERB B/HER). En una realización, el inhibidor selectivo de tirosina quinasa es un inhibidor de BCR-ABL tirosina quinasa. En una realización, el inhibidor selectivo de tirosina quinasa es un inhibidor de tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico. En una realización, el inhibidor selectivo de tirosina quinasa es un inhibidor de tirosina quinasa del factor de crecimiento endotelial vascular. En una
50 realización, el inhibidor selectivo de tirosina quinasa es un inhibidor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF).

55 En una realización, el compuesto se va a administrar en combinación con una vacuna para el cáncer. En una realización, la vacuna del cáncer es una vacuna terapéutica, tratando así un cáncer existente. En algunas realizaciones, la vacuna del cáncer es una vacuna profiláctica, previniendo así el desarrollo del cáncer. En una realización, ambos tipos de vacunas tienen el potencial de reducir la carga de cáncer. En una realización, el tratamiento o vacunas terapéuticas se administran a pacientes de cáncer y se diseñan para fortalecer las defensas naturales del cuerpo frente a cánceres que ya se han desarrollado. En una realización, las vacunas terapéuticas

pueden prevenir el crecimiento adicional de cánceres existentes, prevenir la recurrencia de cánceres tratados, o eliminar células cancerosas que no se han matado por tratamientos anteriores. En algunas realizaciones, las vacunas de prevención o profilácticas se administran a individuos sanos y se diseñan para dirigir al cáncer en individuos que presentan alto riesgo para la enfermedad. En una realización, la vacuna para el cáncer es una
 5 vacuna de antígeno/adyuvante. En una realización, la vacuna para el cáncer es una vacuna para todo el tumor celular. En una realización, la vacuna para el cáncer es una vacuna para célula dendrítica. En una realización, la vacuna para el cáncer comprende vectores virales y/o vacunas de ADN. En una realización, la vacuna para el cáncer es una vacuna de idiotipo.

En una realización, el compuesto se va a administrar en combinación con un agente quimioterapéutico anti-cancerígeno. En una realización, el agente quimioterapéutico anti-cancerígeno es un agente alquilante, tal como aunque no limitado a ciclofosfamida. En una realización, el agente quimioterapéutico anti-cancerígeno es un antibiótico citotóxico, tal como aunque no limitado a doxorubicina. En una realización, el agente quimioterapéutico anti-cancerígeno es un antimetabolito, tal como aunque no limitado a metotrexato. En una realización, el agente quimioterapéutico anti-cancerígeno es un alcaloide de la vinca, tal como aunque no limitado a vindesina. En algunas realizaciones, los agentes quimioterapéuticos anti-cancerígenos incluyen compuestos de platino tal como aunque no limitados a carboplatina, y taxanos tales como docetaxel. En una realización, el agente quimioterapéutico anti-cancerígeno es un inhibidor de aromatasa tal como aunque no limitado a anastrozol, exemestano o letrozol.

En una realización, el compuesto se va a administrar en combinación con un modulador de actividad Bax tal como acetato de alisol B. En una realización, el compuesto se administra en combinación con un bloqueante de receptor de angiotensina II tal como losartano. En una realización, el compuesto se administra en combinación con selenio, cachecinas de té verde, palma enana americana, licopeno, vitamina D, soja dietética, genisteina o isoflavona.

En una realización, el compuesto se va a administrar en combinación con agente antineoplásicos, tales como agentes alquilantes, antibióticos, agentes antineoplásicos hormonales y antimetabolitos. Ejemplos de agentes alquilantes útiles incluyen sulfonatos de alquilo tal como busulfano, improsulfano y piposulfano; aziridinas, tal como benzodizopa, carboquona, meturedopa y uredepa; etileniminas y metilmelaminas tales como altretamina, trietilenomelamina, trietilenofosforamida, trietilenotiofosforamida y trimetilolmelamina; mostazas nitrogenadas tales como clorambucilo, clomafacina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, hidrocloreuro de óxido de mecloretamina, melfalano, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, y mostaza de uracilo; nitrosoureas, tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina, dacarbacina, mannomustina, mitobronitol, mitolactol y pipobromano. Más de dichos agentes se conocerán por aquellos que tienen capacidades en técnicas de química médica y oncología.

En algunas realizaciones, otros agentes adecuados para la combinación con los compuestos de esta invención incluyen inhibidores de síntesis de proteína tales como abrina, ácido aurintricarboxílico, cloranfenicol, colicina E3, cicloheximida, toxina de difteria, edeina A, emetina, eritromicina, etionina, fluoruro, 5-fluorotriptófano, ácido fusídico, difosfonato de guanilil-metileno e imidodifosfato de guanililo, canamicina, casugamicina, quirromicina y O-metiltreonina, modicina, neomicina, norvalina, pactamicina, paromomicina, puromicina, ricina, α -sarcina, toxina de shiga, showdomicina, esparsomicina, espectinomina, estreptomina, tetraciclina, tiostreptona y trimetoprima. Inhibidores de síntesis de ADN, que incluyen agentes alquilantes tales como dimetilsulfato, motomicina C, mostazas nitrogenadas y de azufre, MNNG y NMS; agentes intercalantes tales como tintes de acridina, actinomicinas, adriamicinas, antracenos, benzopireno, bromuro de etidio, interconexión de diioduro de propidio, y agentes tales como distamicina y netropsina, pueden combinarse también con compuestos de la presente invención en composiciones farmacéuticas. Análogos de base de ADN tales como aciclovir, adenina, β -1-D-arabinósido, ametopterina, aminopterina, 2-aminopurina, afidicolina, 8-azaguanina, azaserina, 6-azauracilo, 2'-azido-2'-desoxinucleósidos, 5-bromodesoxicidina, citosina, β -1-D-arabinósido, diazooxinorleucina, didesoxinucleósidos, 5-fluorodesoxicidina, 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorouracilo, hidroxurea y 6-mercaptapurina también pueden usarse en terapias de combinación con los compuestos de la invención. Los inhibidores de topoisomerasa, tales como coumermicina, ácido nalidixico, novobiocina y ácido oxolínico, inhibidores de división celular, que incluyen colcemida, colchicina, vinblastina y vincristina; e inhibidores de síntesis de ARN que incluyen actinomicina D, α -amanitina y otras amatoxinas fúngicas, cordicepina (3'-desoxiadenosina), diclororibofuranosilo bencimidazol, rifampicina, estreptovaricina y estreptolidigina también pueden combinarse con los compuestos de la invención para proporcionar composiciones farmacéuticas.

En una realización, el compuesto se va a administrar en combinación con una vacuna para el cáncer de próstata, acetato de alisol B, bloqueante de receptor de angiotensina II, u otros conocidos en la técnica. En una realización, el compuesto se administra en combinación con un agente para disminuir la hipertrofia de próstata (benigna o maligna), tal como, por ejemplo, selenio, cachecinas de té verde, palma enana americana, licopeno, vitamina D, soja dietética, genisteina y producto alimenticio de isoflavona y otros.

En una realización, el compuesto se va a administrar en combinación con un agente inmunomodulador. En una realización, el agente inmunomodulador es un agente inmunosupresor. En una realización, los agentes inmunosupresores comprenden corticosteroides, ciclosporina, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, tacrolimo - FK-506, globulina anti-timocito, micofenilato moefilo o una combinación de los mismos. En una realización, el corticosteroide es un glucocorticoide.

En una realización, el agente inmunomodulador es un agente inmunoestimulante. En una realización, el agente inmunoestimulante es un inmunoestimulante específico así, proporciona especificidad antigénica durante una respuesta inmune, tal como una vacuna o cualquier antígeno. En una realización, el agente inmunoestimulante es un inmunoestimulante no específico así, que actúa independientemente de la especificidad antigénica para aumentar la respuesta inmune de otro antígeno o estimulan componentes del sistema inmune sin especificidad antigénica. En una realización, el inmunoestimulante no específico es adyuvante completo de Freund. En una realización, el inmunoestimulante no específico es adyuvante incompleto de Freund. En una realización, el inmunoestimulante no específico es un adyuvante montanide ISA. En una realización, el inmunoestimulante no específico es un adyuvante de Ribí. En una realización, el inmunoestimulante no específico es TiterMax de Hunter. En una realización, el inmunoestimulante no específico es un adyuvante de sal de aluminio. En una realización, el inmunoestimulante no específico es una proteína adsorbida en nitrocelulosa. En una realización, el inmunoestimulante no específico es un adyuvante de Gerbu.

En una realización, el compuesto de fórmula VI va a administrarse en combinación con un agente, que trata enfermedades, trastornos o procesos óseos, tales como osteoporosis, fracturas óseas, etc., y esta invención comprende los compuestos como se describen en esta memoria, solos o en combinación con otros agentes para usar en el tratamiento de los mismos.

En una realización, se han demostrado los marcadores de renovación ósea como una herramienta validada, efectiva, para el científico clínico para monitorizar la actividad ósea. En otra realización, niveles de hidroxiprolina urinaria, fosfatasa alcalina en suero, fosfatasa ácida resistente al tartrato, y osteocalcina, junto con la relación de calcio urinario-creatinina se usan como marcadores de renovación ósea. En otra realización se usan los niveles de osteocalcina como un marcador de formación ósea. En otra realización se usa c-telopéptido como un marcador de resorción ósea.

En una realización, esta invención proporciona compuestos de fórmula VI o un isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, hidrato, N-óxido o cualquier combinación de los mismos para usar en el tratamiento, prevención, supresión o inhibición de, o la reducción del riesgo de desarrollo de un suceso relacionado con esqueleto (SRE), tal como fracturas óseas, cirugía del hueso, radiación del hueso, compresión de médula espinal, metástasis ósea nueva, pérdida ósea, o una combinación de los mismos en un sujeto con cáncer. La invención se refiere, entre otros al tratamiento de un SRE con el compuesto de esta invención en un sujeto con cáncer de próstata que se somete o se ha sometido a terapia de privación de andrógeno (ADT).

En una realización, los sucesos relacionados con el esqueleto adecuados a tratarse utilizando las composiciones proporcionadas en esta memoria, son fracturas, que en una realización, son fracturas patológicas, fracturas no traumáticas, fractura vertebral, fracturas no vertebrales, fracturas morfológicas o una combinación de las mismas.

En otra realización, las composiciones proporcionadas en esta memoria, son efectivos en tratamiento, prevención, supresión, inhibición o reducción del riesgo de sucesos relacionados con el esqueleto tal como fracturas patológicas, compresión de médula espinal, hipercalcemia, dolor relacionado con el hueso o su combinación.

En otra realización, los sucesos relacionados con el esqueleto buscados para tratarse usando las composiciones proporcionadas aquí, comprenden la necesidad de cirugía ósea y/o radiación ósea, que en algunas realizaciones, es para el tratamiento del dolor dando por resultado en una realización de daño óseo o compresión del nervio. En otra realización, los sucesos relacionados con el esqueleto buscados para tratarse utilizando las composiciones proporcionadas en esta memoria, comprenden compresión de médula espinal o la necesidad de cambios en terapia antineoplásica, que incluye cambios en terapia hormonal, en un sujeto. En algunas realizaciones, los sucesos relacionados con el esqueleto buscados para tratarse usando las composiciones proporcionadas en esta memoria, comprenden tratamiento, supresión, prevención, reducción de la incidencia de, o retraso de la progresión o gravedad de metástasis óseas, o pérdida ósea. En una realización, la pérdida ósea puede comprender osteoporosis, osteopenia o una combinación de las mismas. En una realización, los sucesos relacionados con el esqueleto pueden comprender cualquier combinación de las realizaciones enumeradas en esta memoria.

En una realización, las composiciones proporcionadas en esta memoria son efectivas en la reducción de metástasis al hueso, tal como en términos de número de focos, el tamaño de los focos o una combinación de los mismos. Las composiciones comprenden un compuesto de fórmula VI. Según este aspecto de la invención y en una realización, cuando el compuesto de fórmula VI es para usar en la prevención o inhibición de metástasis del cáncer a hueso en un sujeto, el sujeto puede administrarse con una composición que comprende toremifeno, raloxifeno, tamoxifeno o un análogo, derivado funcional, metabolito o una combinación de los mismos, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En una realización, dichos metabolitos pueden comprender ospemifeno, fispemifeno o su combinación. En una realización, el cáncer es cáncer de próstata.

Un experto en la técnica reconocería fácilmente que cambios en la terapia antineoplásica según la descripción proporcionada en esta memoria, que utilizan las composiciones proporcionadas en esta memoria puede conducirse como una función de, o ajustarse o variarse como una función de, entre otros, la gravedad de la enfermedad subyacente, la fuente de la enfermedad subyacente, la extensión del dolor de los pacientes y fuente del dolor de los pacientes, además de la etapa de la enfermedad. Los cambios terapéuticos pueden incluir en ciertas realizaciones,

cambios en la ruta de administración (por ejemplo, de forma intracavidad, intraarterial, intratumoral, etc.), formas de las composiciones administradas (por ejemplo, comprimidos, elixires, suspensiones, etc.), cambios en la dosificación y similares. Cada uno de estos cambios se reconoce bien en la técnica y se abarcan por las realizaciones proporcionadas en esta memoria.

- 5 En una realización, los sucesos relacionados con el esqueleto son un resultado de la terapia de cáncer. En una realización, los sucesos relacionados con el esqueleto son un resultado de terapia de privación hormonal, mientras en otra realización, son un producto de ADT.

10 En una realización, los compuestos de fórmula VI de esta invención son útiles en la prevención o inversión de efectos secundarios inducidos por ADT tal como masa muscular reducida, resistencia muscular reducida, debilidad, hipogonadismo, osteoporosis, osteopenia, BMD disminuido y/o masa ósea disminuida.

En hombres, durante la disminución natural en hormonas sexuales en la madurez (disminución directa en andrógenos además de menores niveles de estrógenos derivados de la aromatización periférica de andrógenos) se asocia con la debilidad de huesos, este efecto es más pronunciado en hombre que se han sometido a terapia de privación de andrógenos.

15 Dichos agentes para uso combinado pueden comprender, como se describe en esta memoria, un bisfosfonato, por ejemplo, alendronato, tiludroato, clodronato, pamidronato, etidronato, alendronato, zolendronato, cimadronato, neridronato, ácido minodrónico, ibandronato, risedronato, homoresidronato, una calcitonina, por ejemplo, salmón, Elcatonina, SUN-8577, TJN-135; una vitamina D o derivado (ZK-156979); un ligando receptor de vitamina D o análogos de los mismos, tal como calcitriol, topitriol, ZK-150123, TEI-9647, BXL-628, Ro-26-9228, BAL-2299, Ro-65-2299, DP-035, un estrógeno, derivado de estrógeno o estrógeno conjugado; un antiestrógeno, progestina, estrógeno sintético/progestina; un ligando RANK mAb, por ejemplo, denosumab o AMG162 (Amgen); un antagonista de receptor de integrina $\alpha\beta3$; un inhibidor ATPasa vacuolar de osteoclasto; un antagonista de VEGF de unión a receptores de osteoclasto; un antagonista de receptor de calcio; PTh (hormona paratiroidea) o análogos de la misma, análogos de PThrP (péptido relacionado con hormona paratiroidea) inhibidores de catepsina K (AAE581); ranelato de estroncio; tibolona; HCT-1026, PSK3471; maltolato de galio; Nutropina AQ; prostaglandinas, inhibidor de p38 proteína quinasa; una proteína morfogenética ósea; un inhibidor de antagonismo BMP, un inhibidor de HMG-CoA reductasa, una vitamina K o derivado, un antiestrogénico, una ipriflavona, una sal de fluoruro, suplemento de calcio dietético, osteoprotegerina, o cualquier combinación de los mismos. En una realización, la administración combinada de un SARM como se describe en esta memoria, osteoprotegerina y hormona paratiroide se contempla para tratar cualquier enfermedad, trastorno o proceso del hueso.

20 En una realización, el agente inmunomodulador es un agente anti-inflamatorio. En una realización, el agente anti-inflamatorio es un agente anti-inflamatorio no esteroideo. En una realización, el agente anti-inflamatorio no esteroideo es un inhibidor cox-1. En una realización, el agente anti-inflamatorio no esteroideo es un inhibidor cox-2. En una realización, el agente anti-inflamatorio no esteroideo es un inhibidor cox-1 y cox-2. En algunas realizaciones, agentes anti-inflamatorios no esteroideos incluyen aunque no están limitados a aspirina, salsalato, diflunisal, ibuprofeno, fenoprofeno, flubiprofeno, fenamato, cetoprofeno, nabumetona, piroxicam, naproxeno, diclofenac, indometacina, sulindac, tolmetina, etodolac, ceterolac, oxaprozina o celecoxib. En una realización, el agente anti-inflamatorio es un agente anti-inflamatorio esteroideo. En una realización, el agente anti-inflamatorio esteroideo es un corticosteroide.

35 En una realización, el agente inmunomodulador es un agente anti-reumático. En una realización, el agente anti-reumático es un agente anti-inflamatorio no esteroideo. En una realización, el agente anti-reumático es un corticosteroide. En una realización, el corticosteroide es prednisona o dexametasona. En una realización, el agente anti-reumático es un fármaco anti-reumático que modifica la enfermedad. En una realización, el fármaco anti-reumático que modifica la enfermedad es un fármaco anti-reumático de actuación lenta. En una realización, el fármaco anti-reumático que modifica la enfermedad es un agente antimalaria. En una realización, los fármacos anti-reumáticos que modifican la enfermedad incluyen aunque no están limitados a cloroquina, hidroxicloroquina, metotrexato, sulfasalazina, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida, azatioprina, sulfasalazina, penicilamina, aurotioglucosa, tiomalato sódico de oro o auranofina. En una realización, el agente anti-reumático es un fármaco citotóxico inmunosupresor. En una realización, fármacos citotóxicos inmunosupresores incluyen aunque no están limitados a metotrexato, mecloretamina, ciclofosfamida, clorambucilo o azatioprina.

40 En una realización, el compuesto de fórmula VI se va a administrar en combinación con un agente antidiabético. En una realización, el agente antidiabético es una sulfonilurea. En una realización, las sulfonilureas incluyen aunque no están limitadas a tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida o gliclazida. En una realización, el agente antidiabético es una meglitinida. En una realización, las meglitinidas incluyen aunque no están limitadas a prandina o nateglinida. En una realización, el agente antidiabético es una biguanida. En una realización, la biguanidas incluyen aunque no están limitadas a metformina. En una realización, el agente antidiabético es una tiazolidinadiona. En una realización, las tiazolidinadionas incluyen aunque no están limitadas a rosiglitazona, pioglitazona o troglitazona. En una realización, el agente antidiabético es un inhibidor de alfa glucosidasa. En una realización, los inhibidores de alfa glucosidasa incluyen aunque no están limitados a miglitol o acarbosa. En una realización, el agente antidiabético es ligando de PPAR α/γ , inhibidor de dipeptidilpeptidasa 4

- (DPP-4), inhibidor de SGLT (transportador 1 de glucosa dependiente de sodio) o inhibidor de FBPa (fructosa 1,6-bisfosfatasa). En una realización, el agente antidiabético es insulina. En una realización, la insulina es insulina de actuación rápida. En una realización, la insulina es insulina de corta duración. En una realización, la insulina es insulina de duración intermedia. En una realización, la insulina es mezclas de insulina de duración intermedia y corta. En una realización, la insulina es insulina de larga duración. En una realización, los agentes antidiabéticos son inhibidores de proteína de unión a ácido graso (aP2) tal como las descritas en la Serie de EE.UU. núm. 09/519.079 presentada el 6 de marzo de 2000, inhibidores de péptido-1 tipo glucagón (GLP-1), y dipeptidilpeptidasa IV (DPP4) tal como los descritos en el documento WO 0168603, que se incorporan por referencia.
- 5
- En una realización, el compuesto de fórmula VI se va a administrar en combinación con un agente que trata el sistema nervioso. En una realización, el agente que trata el sistema nervioso es un agente que trata el sistema nervioso autónomo. En una realización, el agente que trata el sistema nervioso autónomo es un fármaco adrenomimético. En una realización, el fármaco adrenomimético es un agonista de beta-adrenoceptor, agonista alfa-adrenoceptor o una combinación de los mismos. En una realización, el fármaco adrenomimético es una catecolamina. En una realización, los fármacos adrenomiméticos incluyen aunque no están limitados a isoproterenol, norepinefrina, epinefrina, anfetamina, efedrina o dopamina. En una realización, el fármaco adrenomimético es un fármaco adrenomimético que actúa directamente. En algunas realizaciones, fármacos adrenomiméticos que actúan directamente incluyen aunque no están limitados a fenilefrina, metaraminol o metoxamina.
- 10
- En una realización, el agente que trata el sistema nervioso autónomo es un antagonista adrenoceptor. En una realización, el antagonista adrenoceptor es una haloalquilamina, imidazolina o quinazolina. En una realización, las haloalquilaminas incluyen aunque no están limitadas a fenoxibenzamina. En una realización, las imidazolininas incluyen aunque no están limitadas a fentolamina o tolazolina. En una realización, las quinazolininas incluyen aunque no están limitadas a prazosina, terazosina, doxazosina o trimazosina. En una realización, el antagonista adrenoceptor tiene una actividad bloqueante alfa y beta combinada. En una realización, el agente bloqueante alfa y beta combinado es labetalol, bucindolol, carvedilol o medroxalol.
- 15
- En una realización, el agente que trata el sistema nervioso autónomo es un agente colinomimético. En una realización, el agente colinomimético es un fármaco parasimpatomimético de actuación directa. En una realización, los fármacos parasimpatomiméticos de actuación directa incluyen aunque no están limitados a metacolina, pilocarpina, carbacol o betanecol.
- 20
- En una realización, el agente que trata el sistema nervioso autónomo es un inhibidor de colinesterasa. En una realización, el inhibidor de colinesterasa es un agente de amonio cuaternario. En una realización, agentes de amonio cuaternario incluyen aunque no están limitados a edrofonio o ambenonio. En una realización, el inhibidor de colinesterasa es un carbamato tal como fisostigmina, piridostigmina, neostigmina o rivastigmina. En una realización, el inhibidor de colinesterasa es un agente organofosfato. En una realización, el inhibidor señala a acetilcolina en el sistema nervioso central tal como tacrina, donepezilo o galantamina.
- 25
- En una realización, el agente que trata el sistema nervioso autónomo es un agente bloqueante muscarínico. En una realización, el agente bloqueante muscarínico es un alcaloide de belladona tal como atropina o escopolamina.
- 30
- En una realización, el agente que trata el sistema nervioso autónomo es un agente bloqueante gangliónico. En una realización, los agentes bloqueantes gangliónicos incluyen aunque no están limitados a nicotina, trimetafano o mecamilamina.
- 35
- En una realización, el agente que trata el sistema nervioso es un agente que trata el sistema nervioso central. En una realización, el agente que trata el sistema nervioso central es un agente anestésico local. En una realización, los agentes anestésicos locales incluyen aunque no están limitados a benzocaína, clorprocaína, cocaína, procaína, bupivacaína, levobupivacaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína o ropivacaína. En una realización, el agente que trata el sistema nervioso central es un agente anestésico general. En una realización, los agentes anestésicos generales incluyen aunque no están limitados a esflurano, sevoflurano, isoflurano, halotano, enflurano, metoxiflurano, xenón, propofol, etomidato, metohexital, midazolam, diazepam, quetamina, tiopentona/tiopental o lidocaína/prilocaína.
- 40
- En una realización, el agente que trata el sistema nervioso central es un agente analgésico. En algunas realizaciones, los agentes analgésicos incluyen aunque no están limitados a paracetamol o agente anti-inflamatorio no esteroideo. En algunas realizaciones, los agentes analgésicos incluyen opiáceos o morfomiméticos tales como morfina, petidina, oxicodona, hidrocodona, diamorfina, tramadol o buprenorfina. En algunas realizaciones, se desea una combinación de dos o más analgésicos.
- 45
- En una realización, el agente que trata el sistema nervioso central es un relajante muscular o agente vasoconstrictor. En una realización, los relajantes musculares incluyen aunque no están limitados a metocarbamol, baclofeno, carisoprodol, clorzoxazona, ciclobenzaprina, dantroleno, metaxalona, orfenadrina, nitrito de amilo, pancuronio, tizanidina, clonidina o gabapentina. En una realización, los agentes vasoconstrictores incluyen aunque no están limitados a antihistaminas, adrenalina dimetilarginina, cafeína, cánnabis, catecolaminas, descongestionadores, pseudoefedrinas, norepinefrinas, tetrahidrazolina o tromboxano.
- 50
- 55

- En una realización, el agente que trata el sistema nervioso central es un fármaco antiemético. En una realización, el fármaco antiemético es un antagonista de receptor 5-HT₃ tal como dolasetrona, granisetrona, ondansetrona o tropisetrona. En una realización, el fármaco antiemético es un antagonista de dopamina tal como domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, prometazina o metoclopramida. En una realización, el fármaco antiemético es una antihistamina tal como ciclizina, difenhidramina, demenhidranato o meclizina. En una realización, el fármaco antiemético es un cannabinoide tal como cánnabis o marinol.
- En una realización, el agente que trata el sistema nervioso central es un agente sedante. En una realización, el agente sedante es un agente antidepresivo tal como mirtazapina o trazodona. En una realización, el agente sedante es un barbiturato tal como secobarbital, pentobarbital o amobarbital. En una realización, el agente sedante es una benzodiazepina tal como diazepam, clonazepam, alprazolam, temazepam, clordiazepóxido, flunitrazepam, lorazepam o clorazepato. En una realización, el agente sedante es una imidazopiridina tal como zolpidem o alpidem. En una realización, el agente sedante es una pirazolopirimidina tal como zaleplona. En una realización, el agente sedante es una antihistamina tal como difenhidramina, dimenhidrinato o doxilamina. En una realización, el agente sedante es un agente antipsicótico tal como ziprasidona, risperidona, quetiapina, clozapina, procloperazina, perfenazina, loxapina, trifluoperazina, tiotixeno, haloperidol o flufenazina. En una realización, el agente sedante es un sedante herbal tal como planta de valeriana, mandrágora o kava. En algunas realizaciones, el agente sedante es eszopiclona, ramelteona, metacualona, etclorvinol, hidrato de cloral, meprobamato, glutetimida, metiprilona, gamma-hidroxibutirato, alcohol etílico, tricloruro de metilo, zopiclona o dietiléter.
- En una realización, el agente que trata el sistema nervioso central es una medicación de trastorno neurodegenerativo. En una realización, la medicación de trastorno neurodegenerativo es un inhibidor de acetilcolinesterasa tal como tacrina, donepezilo, galantamina o rivastigmina. En una realización, la medicación de trastorno neurodegenerativo es un antagonista de N-metil-D-aspartato (NMDA) tal como memantina. En una realización, la medicación de trastorno neurodegenerativo reduce el daño a las neuronas motoras tal como riluzol. En una realización, la medicación de trastorno neurodegenerativo silencia el gen que provoca la progresión de la enfermedad. En una realización, el agente que trata el sistema nervioso central es un fármaco antiepiléptico (AED). En algunas realizaciones, los agentes antiepilépticos incluyen bloqueantes del canal sodio, agonistas del receptor de GABA, inhibidores de reabsorción de GABA, inhibidor de transaminasa GABA, AEDs con un potencial mecanismo de acción GABA, bloqueantes de glutamato o AEDs con otros mecanismos de acción. En algunas realizaciones, los agentes antiepilépticos incluyen aunque no están limitados a fenitoina, carbamazepina, fosfenitoina, oxcarbazepina, lamotrigina, zonisamida, clobazam, clonazepam, fenobarbital, primidona, tiagabina, vigabatrina, gabapentina, valproato, felbamato, topiramato, levetiracetam o pregabilina.
- En una realización, el agente que trata el sistema nervioso central es un fármaco anti-adicción. En una realización, el fármaco anti-adicción es un fármaco anti-alcoholismo tal como disulfiram. En una realización, el fármaco anti-adicción es un inhibidor de absorción de serotonina, agonista dopaminérgico o antagonista opioide.
- En una realización, el agente que trata el sistema nervioso es un agente que trata la enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, los agentes que tratan la enfermedad de Alzheimer incluyen aunque no están limitados a un inhibidor de colinesterasa, inhibidor de gamma secretasa o un fármaco de disminución beta.
- En una realización, el agente que trata el sistema nervioso central es un agente que trata la deficiencia cognitiva suave. En algunas realizaciones, agentes que tratan la deficiencia cognitiva suave incluyen aunque no están limitados a un regulador de AMPA.
- En una realización, el agente que trata el sistema nervioso central es un agente que trata la enfermedad de Parkinson. En algunas realizaciones, los agentes que tratan enfermedad de Parkinson incluyen aunque no están limitados a unos fármacos dopaminérgicos, amantadina, benzotropina, biperidena, bromocriptina, entacapona, carbidopa/levodopa, selegilina/deprenilo, ifenhidramina, pergolida, prociclidina, selegilina o trihexifenidilo.
- En una realización, el compuesto de fórmula VI se va a administrar con un agente, que trata la enfermedad de Alzheimer, tal como inhibidores de colinesterasa, inhibidores de gamma secretasa, fármacos de disminución de A-beta; o un agente que trata la deficiencia cognitiva suave (MCI)- tal como reguladores de AMPA, o un agente que trata la Enfermedad de Parkinson, tal como fármacos dopaminérgicos, o un agente que trata la depresión grave, tal como SSRI, SNRI, por ejemplo, duloxetina o un agente que trata la disfunción sexual, tal como inhibidores de PDE5.
- En una realización, el compuesto de fórmula VI se va a administrar en combinación con un agente que trata el sistema cardiovascular. En una realización, el agente que trata el sistema cardiovascular está tratando fallo cardiaco congestivo. En una realización, el agente que trata el fallo cardiaco congestivo es un inhibidor de enzima que convierte la angiotensina (ACE) tal como benazeprilo, captoprilo, cilazapril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexiprilo, perindopril, quinapril, rmiprilo, trandolapril o enalaprilato. En una realización, el agente que trata el fallo cardiaco congestivo es un beta-bloqueante tal como acebutolol, atenolol, hidrocloruro de betaxolol, fumarato de bisoprolol, hidrocloruro de carteolol, carvedilol, hidrocloruro de celiprolol, hidrocloruro de esmolol, hidrocloruro de labetalol, levobunolol, tartrato de metoprolol, metipranolol, nadolol, nebivolol, hidrocloruro de oxprenolol, pindolol, hidrocloruro de propranolol, hidrocloruro de sotalol o maleato de timolol. En una realización, el agente que trata fallo cardiaco congestivo es digoxina. En una realización, el agente que trata fallo cardiaco congestivo es un diurético tal

como diurético de tiazida, diurético en bucle, diurético de moderación de potasio, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los diuréticos de tiazida incluyen aunque no están limitados a bendrofluazida, bendroflumetiazida, benzotiazida, clorotiazida, clortalidona, ciclopentiazida, Diucardin®, Diuril®, Enduron®, Esidrix®, Exna®, HCTZ, hidroclorotiazida, HydroDIURIL®, hidroflumetiazida, Hydromox®, Hygroton®, indapamida, Lozol®, meticlotiazida, metolazona, Mykrox®, Naqua®, Naturetin®, Oretic®, politiazida, quinetazona, Renese®, triclormetiazida, xipamida o Zaroxolyn®. En algunas realizaciones, los diuréticos de bucle incluyen aunque no están limitados a furosemida, bumetanida o torsemida. En algunas realizaciones, los diuréticos de moderación de potasio incluyen aunque no están limitados a amilorida, triamtereno, antagonistas de aldosterona o espironolactona.

En una realización, el agente que trata el sistema cardiovascular es un agente anti-arrítmico. En una realización, el agente anti-arrítmico es un bloqueante del canal de sodio, bloqueante beta-adrenérgico, bloqueante del canal de calcio, o un agente que prolonga la repolarización. En una realización, los bloqueantes del canal de sodio incluyen aunque no están limitados a quinidina, procainamida, disopiramida, lidocaína, tocainida, mexiletina, encainida o flecainida. En una realización, los bloqueantes beta-adrenérgicos incluyen aunque no están limitados a propranolol, acebutolol, esmolol o sotalol. En una realización, los agentes que prolongan la repolarización incluyen aunque no están limitados a sotalol o amiodarona. En una realización, los bloqueantes del canal de calcio incluyen aunque no están limitados a verapamilo, diltiazem, nifedipina o mebefradilo. En una realización, el agente anti-arrítmico es adenosina o digoxina.

En una realización, el agente que trata el sistema cardiovascular es un agente antianginoso. En una realización, el agente antianginoso es un agente antiplaquetas, antagonista adrenoceptor, bloqueante del canal de calcio o un vasodilatador. En algunas realizaciones, los antagonistas adrenoceptores y bloqueantes del canal de calcio comprenden agentes como se describen anteriormente. En una realización, el agente antiplaqueta es un inhibidor de ciclooxigenasa, inhibidor de ADP, inhibidor de fosfodiesterasa (I), inhibidor de glucoproteína IIb/IIIa, o un inhibidor de reabsorción de adenosina. En una realización, los inhibidores de ciclooxigenasa incluyen aunque no están limitados a ácido acetilsalicílico o un ácido acetilsalicílico en combinación con dipiridimol. En una realización, los inhibidores de ADP incluyen aunque no están limitados a clopidogrel, CS-747 o ticlopidipina. En una realización, los inhibidores de fosfodiesterasa III incluyen aunque no están limitados a cilostazol. En una realización, los inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa incluyen aunque no están limitados a abciximab, reopro, eptifibatida, integrilina, tirofiban o agrastato. En una realización, los inhibidores de reabsorción de adenosina incluyen aunque no están limitados a dipiridimol. En una realización, los agentes vasodilatadores incluyen aunque no están limitados a dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida o nitroglicerina. En una realización, los glucósidos cardiacos tales como digitalis o ouabaina pueden usarse en combinación con un compuesto SARM.

En una realización, el agente que trata el sistema cardiovascular es un agente vasoactivo o un inótropro. En una realización, los agentes vasoactivos o inótropos incluyen aunque no están limitados a digoxina, dopamina, dobutamina, hidralazina, prazosina, carvedilol, nitroprusida, nitroglicerina, captoprilo, lisinopril, nifedipina, diltiazem, hidroclorotiazida, furosemida, espironolactona, antagonistas de receptor AT-1 (por ejemplo, losartano, irbesartano, valsartano), antagonistas del receptor ET (por ejemplo, sitaxsentano, atrsentano y compuestos descritos en las Patentes de EE.UU. núms. 5.612.359 y 6.043.265), antagonistas Dual de ET/All (por ejemplo, compuestos descritos en el documento WO 00/01389), inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP), inhibidores de vasopeptidasa (inhibidores de NEP-ACE duales) (por ejemplo, omapatrilato y gemopatrilato) o nitratos.

En una realización, el agente que trata el sistema cardiovascular es un agente anticoagulante. En una realización, el agente anticoagulante es un derivado de coumarina o una heparina no fraccionada. En una realización, los derivados de coumarina incluyen aunque no están limitados a warfarina.

En una realización, el agente que trata el sistema cardiovascular es un agente fibrinolítico tal como estreptoquinasa, uroquinasa, alteplasa, anistreplasa, prouroquinasa, reteplasa, tenecteplasa, lanoteplasa, estafiloquinasa, vampiro o alfineprasa.

En una realización, el agente que trata el sistema cardiovascular es un agente hipercolesterolémico tal como niacina-lovastatina, HCl de colestipol, fluvastatina sódica, atorvastatina de calcio, simvastatina, gemfibrocilo, lovastatina, pravastatina sódica, colestiramida, colestiramina ligera, fenofibrato, HCl de colesevelam o ezetimiba.

En una realización, el compuesto de fórmula VI de esta invención se va a administrar en combinación con un agente que trata una enfermedad, trastorno o proceso metabólico, que en algunas realizaciones se refiere como síndrome metabólico. En algunas realizaciones, dichos agentes comprenden, entre otros, inhibidores de lipasa pancreática, tales como por ejemplo, orlistato, cetilistato, inhibidores de reabsorción de serotonina y norepinefrina, tales como sibutramina, sintetizadores de insulina tal como biguanidas (metformina) o agonistas de PPAR, agonistas de PPAR que actúan en dual (muraglitazar, tesaglitazar, naveglitazar), agonistas de PPAR-delta (GW-501516), inhibidores de DPP-IV (vildagliptina, sitagliptina), inhibidores de alfa-glucosidasa (acarbosa), combinaciones anti-diabéticas (ActoPlusMet, AvandaMet, metformina/pioglitazona, metformina/rosiglitazona, Glucovance, etc.), análogos de péptido-1 tipo glucagón (exenatida, liraglutida), análogos de amilina (pramlintida), estatinas (atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina), inhibidores de absorción de colesterol (ezetimiba), derivadas de ácido nicotínico (niacinas de liberación inmediata y liberación controlada, niaslo, etc.), combinaciones fijas antidislipídicas (simvastatina/ezetimiba, lovastatina/ácido nicotínico,

atorvastatina/amlodipina, atorvastatina/torcetrapib, simvastatina/ácido nicotínico (ER), inhibidores de ACE (ramiprilo, captoprilo, lisinoprilo), antagonistas de receptor de AT-II (valsartano, telmisartano), antagonistas de receptor cannabinoide (rimonabanto), inhibidores de proteína de transferencia de éster de colesterol o CETP (JTT-705, CETI-1), agonistas beta3 adrenérgicos, ligandos de PPAR α o combinaciones de los mismos.

5 En una realización, el compuesto de fórmula VI se va a administrar en combinación con un agente que trata un trastorno dermatológico. En una realización, el agente que trata un trastorno dermatológico es un corticosteroide o glucocorticosteroide tal como dipropionato de betametasona, clobetasol, diflorasona, amcinonida, desoximetasona, flucinonida, aclometasona, desonida triamcinolona, fluticasona, halobetasol, mometasona o hidrocortisona. En una
10 realización, el agente que trata un trastorno dermatológico es un retinoide tal como isotretinoína, acitretina, tretinoína, adapaleno, tazaroteno, bexaroteno, alitretinoína o beta-caroteno.

En una realización, el agente que trata un trastorno dermatológico es agente de fotoquimioterapia. En una realización, el agente de fotoquimioterapia es PUVA o psoraleno tal como oxsoaleno. En una realización, el agente que trata un trastorno dermatológico es un agente fotodinámico tal como porfirina.

15 En una realización, el agente que trata un trastorno dermatológico es daspona, talidomida, agente anti-malaria, agente antimicrobiano o agente antifúngico. En una realización, el agente anti-malaria es cloroquina o hidroxiclороquina.

En una realización, el agente que trata un trastorno dermatológico es un antibiótico. En una realización, el antibiótico es un antibiótico sistémico tal como griseofulvina, cetoconazol, fluconazol, itraconazol, terbinafina o yoduro de potasio. En una realización, el antibiótico es un agente antifúngico tópico. En alguna realización, los agentes
20 antifúngicos tópicos incluyen aunque no están limitados a ciclopirox, clotrimazol, econazol, cetoconazol, miconazol, naftifina, oxiconazol, terbinafina o tolnaftato.

En una realización, el agente que trata un trastorno dermatológico es un agente antivírico tal como alfa interferón. En una realización, el agente que trata un trastorno dermatológico es un agente antisarna tal como piretrina o piretroide. En una realización, el agente que trata un trastorno dermatológico es un agente inmunosupresor tal como
25 micofenolato motefilo o 6-tioguanina. En una realización, el agente que trata un trastorno dermatológico es un agente inmunosupresor tópico tal como tacrólimo, pimecrólimo, imiquimoda, 5-fluorouracilo o mecloretamina. En una realización, el agente que trata un trastorno dermatológico es una antihistamina tal como doxepina. En una realización, el agente que trata un trastorno dermatológico está tratando la pigmentación tal como hidroquinona o monobenzona. En una realización, el agente que trata un trastorno dermatológico es una proteína o una proteína recombinante tal como becaplermina, etanercept, dinileucina difitox o toxina botulínica. En una realización, el agente
30 que trata un trastorno dermatológico es capsaicina, antralina, peróxido de benzoilo o calcipotrieno.

En una realización, el agente que trata un trastorno dermatológico es un agente queratolítico. En una realización, el agente que trata un trastorno dermatológico es sulfuro de selenio. En una realización, el agente que trata o previene un trastorno dermatológico es protector solar. En una realización, el protector solar absorbe UVB, UVA o una
35 combinación de los mismos.

En una realización, el agente que trata un trastorno dermatológico puede ser un factor de crecimiento tal como factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor- α de crecimiento transformante (TGF- α), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factores de crecimiento de fibroblasto (FGFs) que incluyen factor de crecimiento de fibroblasto ácido (α -FGF) y factor de crecimiento de fibroblasto básico (β -FGF), factor- β de crecimiento transformante (TGF- β) y factores de crecimiento tipo insulina (IGF-1 e IGF-2), o cualquier combinación de los mismos.
40

En una realización, el compuesto de fórmula VI se va a administrar en combinación con un agente anti-infeccioso. En una realización, el agente anti-infeccioso es un agente antibiótico. En una realización, el antibiótico es un antibiótico de beta-lactama. En una realización los antibióticos de beta-lactama incluyen aunque no están limitados a penicilina, benzatina penicilina, bencilpenicilina, amoxicilina, procaina penicilina, dicloxacilina, amoxicilina, flucloxacilina, ampicilina, meticilina, azlocilina, carbenicilina, ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, fenoximetilpenicilina, co-amoxiclav, cefalosporina, cefalexina, cefalotina, cefazolina, cefaclor, cefuroxima, cefamandol, cefotetano, cefoxitina, ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima, cefepima, cefpiroma, imipenema, meropenema, ertapenema, faropenema, monobactama, aztreonam o carbapenem.
45

En una realización, el antibiótico es un antibiótico de tetraciclina. En una realización los antibióticos de tetraciclina incluyen aunque no están limitados a tetraciclina, clortetraciclina, demeclociclina, doxiciclina, limeciclina, minociclina u oxitetraciclina.
50

En una realización, el antibiótico es un antibiótico macrólido. En una realización los antibióticos macrólidos incluyen aunque no están limitados a eritromicina, azitromicina, oxitromicina, diritromicina, claritromicina, josamicina, oleandomicina, quitasamicina, espiramicina, tilosina/tilocina, troleandomicina, carbomicina, cetromicina o telitromicina.
55

- En una realización, el antibiótico es un antibiótico aminoglicósido. En una realización, los antibióticos aminoglicósidos incluyen aunque no están limitados a gentamicina, tobramicina, faropenem, imipenem, canamicina, neomicina, ertapenem, apramicina, sulfato de paromomicina, estreptomina o ampicilina.
- 5 En una realización, el antibiótico es un antibiótico de quinolona. En una realización los antibióticos de quinolona incluyen aunque no están limitados a ciprofloxacina, norfloxacina, lomefloxacina, enoxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina, esparfloxacina, gatifloxacina, moxifloxacina, trovafloxacina o alatrofloxacina.
- En una realización, el antibiótico es un antibiótico de péptido cíclico. En una realización los antibióticos de péptido cíclico incluyen aunque no están limitados a vancomicina, estreptograminas, Microcina J25, Bacteriocina AS-48, RTD-1, o polimixinas.
- 10 En una realización, el antibiótico es un antibiótico de lincosamida. En una realización los antibióticos de lincosamida incluyen aunque no están limitados a clindamicina.
- En una realización, el antibiótico es un antibiótico de oxazolidinona. En una realización los antibióticos de oxazolidinona incluyen aunque no están limitados a linezolid, U-100592, DA-7867, AZD2563 o U-100766.
- 15 En una realización, el antibiótico es un sulfa antibiótico. En una realización, los sulfa antibióticos incluyen aunque no están limitados a sulfisoxazol.
- En una realización, el antibiótico es un agente antiséptico. En una realización, los agentes antisépticos incluyen aunque no están limitados a alcoholes, clorhexidina, clorina, hexaclorofeno, yodóforos, cloroxilenol (PCMX), compuestos de amonio cuaternario o triclosano.
- 20 En una realización, el antibiótico es un agente anti-tuberculosis. En una realización, unos agentes anti-tuberculosis incluyen aunque no están limitados a etambutol, rifabutin, isoniazida, rifampicina, pirazinamida o rifampina.
- En una realización, el antibiótico es un agente antifúngico. En una realización, los agentes antifúngicos incluyen aunque no están limitados a terbinafina, flucitosina, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, ravuconazol, posaconazol, voriconazol, caspofungina, micafungina, v-equinocandina, anfotericina B, complejo lipídico de anfotericina B (ABL), dispersión coloidal de anfotericina B (ABCD), anfotericina b liposomal (1-Amb), nistatina liposomal o griseofulvina.
- 25 En una realización, el antibiótico es un agente antiprotzoico. En una realización, el agente antiprotzoico es un agente anti-malaria. En una realización, los agentes antimalaria incluyen aunque no están limitados a cloroquina, mefloquina, proguanilo, pirimetamina con dapsona, pirimetamina con sulfadoxina, quinina o primaquina. En una realización, el agente antiprotzoico es un amoebicida. En una realización, los amoebicidas incluyen aunque no están limitados a metronidazol, tinidazol o furoato de diloxanida. En una realización, el agente antiprotzoico es un agente anti-giardial. En una realización, los agentes anti-giardiales incluyen aunque no están limitados a metronidazol, tinidazol o mepacrina. En una realización, el agente antiprotzoico es un agente antileishmanicida. En una realización, los leishmanicidas incluyen aunque no están limitados a estibogluconato sódico. En una realización, el antibiótico es un agente anticantelmintico.
- 30 En una realización, el antibiótico es un agente antiviral. En una realización, los agentes antivirales incluyen aunque no están limitados a abacavir, aciclovir, amantadina, didanosina, emtricitabina, enfuvirtida, entecavir, lamivudina, nevirapina, oseltamivir, ribavirina, rimantadina, estavudina, valaciclovir, vidarabina, zalcitabina o zidovudina. En una realización, el agente antiviral es un inhibidor de transcriptasa inversa de análogo del nucleótido. En una realización, los inhibidores de transcriptasa inversa de análogo de nucleótido incluyen aunque no están limitados a tenofovir o adefovir. En una realización, el agente antiviral es un inhibidor de proteasa. En una realización, los inhibidores de proteasa incluyen aunque no están limitados a saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, fosamprenavir o tipranavir. En una realización, el agente antiviral es un inhibidor de fusión tal como enfuvirtida. En una realización, se desea una combinación de agentes antivirales o antirretrovirales. En una realización, los agentes antivirales o antirretrovirales o una combinación de los mismos, comprenden además hidroxiurea, resveratrol, pomelo, ritonavir, leflunomida o una combinación de los mismos.
- 35 En una realización, el compuesto de fórmula VI se va a administrar en combinación con un agente que trata el hígado. En una realización, el compuesto se va a administrar en combinación con una estatina. En alguna realización, las estatinas incluyen aunque no están limitadas a atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, simvastatina o rosuvastatina.
- 40 En una realización, el compuesto de fórmula VI se va a administrar en combinación con un secuestrante de ácido biliar. En alguna realización, los secuestrantes de ácido biliar incluyen aunque no están limitados a colestiramina, colestipol o colessevelam.
- 45 En una realización, el compuesto de fórmula VI se va a administrar en combinación con un inhibidor de absorción de colesterol. En alguna realización, los inhibidores de absorción de colesterol incluyen aunque no están limitados a ezetimiba.
- 50

En una realización, el compuesto de fórmula VI se va a administrar en combinación con un agente de ácido nicotínico. En algunas realizaciones, los agentes de ácido nicotínico incluyen aunque no están limitados a niacina, niacor o esloniacina.

5 En una realización, el compuesto de fórmula VI se va a administrar en combinación con un fibrato. En algunas realizaciones, los fibratos incluyen aunque no están limitados a gemfibrozilo o fenofibrato.

En una realización, el agente que trata el hígado es cortisona, cortisol o corticosterona. En algunas realizaciones, el agente que trata el hígado es colchicina, metotrexato, ácido ursodesoxicólico o penicilamina.

10 En una realización, el compuesto de fórmula VI se va a administrar en combinación con un agente que trata una enfermedad metabólica. En algunas realizaciones, los agentes que tratan una enfermedad metabólica incluyen aunque no están limitados a una vitamina, Coenzima Q10, alfa glucosidasa, bicarbonato sódico, bisfosfonato, biotina, alopurinol, levodopa, diazepam, fenobarbital, haloperidol, ácido fólico, antioxidantes, activadores de los canales catiónicos, haptoglobina o carnitina.

15 En una realización, el agente que trata una enfermedad metabólica es un inhibidor de lipasa pancreática tal como orlistat o cetilistat, inhibidores de reabsorción de serotonina o norepinefrina tal como sibutramina, sensibilizadores de insulina tal como biguanida, agonista de PPAR, agonista de PPAR que actúa en dual tal como muraglitazar, tesaglitazar o naveglitazar, agonista de delta-PPAR tal como GW-501516, inhibidor de DPP-IV tal como vildagliptina o sitagliptina, inhibidor de alfa glucosidasa tal como acarbosa, combinación anti-diabética tal como ActoPlusMet, AvandaMet, metformina/pioglitazona, metformina/rosiglitazona o Glucovance, análogo de péptido-1 tipo glucagón tal como exenatida o liraglutida, análogo de amilina tal como pramlintida, estatina tal como atorvastatina, simvastatina, rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina o pitavastatina, inhibidor de absorción de colesterol tal como ezetimibe, derivado de ácido nicotínico tal como niacina o niaslo, combinación fija antilipídica tal como simvastatina/ezetimibe, lovastatina/ácido nicotínico, atorvastatina/amlodipina o atorvastatina/torcetrapib, simvastatina/ácido nicotínico, inhibidor de ACE tal como ramiprilo, captoprilo o lisinoprilo, antagonista del receptor de AT-II tal como valsartano o telmisartano, antagonistas de receptor cannabinoide tal como rimonabant, inhibidor de proteína de transferencia de éster de colesterol o CETP tal como JTT-705, CETi-1 o agonista beta-3 adrenérgico.

20 En una realización, el compuesto de fórmula VI se va a administrar en combinación con un agente que trata el sistema endocrino. En algunas realizaciones, los agentes que tratan el sistema endocrino incluyen aunque no están limitados a yodo radioactivo, agente antitiroideo, suplemento de hormona de tiroides, hormona de crecimiento, cabergolina, bromocriptina, tiroxina, gonadotropina, glucocorticoide, análogo de glucocorticoide, corticotrofina, metirapona, aminoglutetimida, mitotano, cetoconazol, mifepristona, análogo de somatostatina dexametasona, análogo de hormona de liberación de gonadotropina, leuprolida, goserelina, hormona antidiurética, análogo de hormona antidiurética, oxitocina, suplemento de calcio, vitamina D o una combinación de los mismos.

25 En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un inhibidor de 5-alfa-reductasa. En algunas realizaciones, los inhibidores de 5-alfa-reductasa incluyen aunque no están limitados a finasterida, dutasterida o izonsterida.

30 En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un compuesto SARM. En algunas realizaciones, los SARM incluyen aunque no están limitados a RU-58642, RU-56279, WS9761 A y B, RU-59063, RU-58841, bexlosterida, LG-2293, L-245976, LG-121071, LG-121091, LG-121104, LGD-2226, LGD-2941, LGD-3303, YM-92088, YM-175735, LGD-1331, BMS-357597, BMS-391197, S-40503, BMS-482404, EM-4283, EM-4977, BMS-564929, BMS-391197, BMS-434588, BMS-487745, BMS-501949, SA-766, YM-92088, YM-580, LG-123303, LG-123129, PMCol, YM-175735, BMS-591305, BMS-591309, BMS-665139, BMS-665539, CE-590, 116BG33, 154BG31, arcarina o ACP-105.

35 En una realización, el agente que trata el sistema endocrino incluye aunque no está limitado a tamoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, idoxifeno, toremifeno, ospemifeno, droloxifeno, raloxifeno, arroxifeno, bazedoxifeno, PPT (1,3,5-tris(4-hidroxifenil)-4-propil-1H-pirazol), DPN, lasofoxifeno, pipendoxifeno, EM-800, EM-652, nafoxidina, zindoxifeno, tesmilifeno, fosfato de miproxifeno, RU 58.688, EM 139, ICI 164.384, ICI 182.780, clomifeno, MER-25, dietilestibestrol, coumestrol, genisteina, GW5638, LY353581, zuclomifeno, enclomifeno, acetato de delmadinona, DPPE, (N,N-dietil-2-{4-(fenilmetil)-fenoxi}etanamina), TSE-424, WAY-070, WAY-292, WAY-818, ciclocommunol, prinaberel, ERB-041, WAY-397, WAY-244, ERB-196, WAY-169122, MF-101, ERb-002, ERB-037, ERB-017, BE-1060, BE-380, BE-381, WAY-358, [18F]FEDNP, LSN-500307, AA-102, Ban zhi lian, CT-101, CT-102 o VG-101.

40 En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un agonista o antagonista de la hormona de liberación de gonadotropina. En algunas realizaciones, los agonistas o antagonistas de hormona de liberación de gonadotropina incluyen aunque no están limitados a leuprolida, goserelina, triptorelina, alfaprostol, histrelina, detirelix, ganirelix, antida iturelix, cetorelix, ramorelix, ganirelix, antarelix, teverelix, abarelix, ozarelix, sufugolix, prazarelix, degarelix, NBI-56418, TAK-810 o acilina.

45 En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un ligando de receptor glucocorticoide esteroideo o no esteroideo. En algunas realizaciones, los ligandos del receptor de glucocorticoide no esteroideo incluyen aunque no están limitados a ZK-216348, ZK-243149, ZK-243185, LGD-5552, mifepristona, RPR-106541, ORG-34517, GW-

215864X, Sesquicilina, CP-472555, CP-394531, A-222977, AL-438, A-216054, A-276575, CP-394531, CP-409069 o UGR-07.

5 En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un ligando de receptor de progesterona esteroideo o no esteroideo. En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un antagonista del receptor de andrógeno esteroideo o no esteroideo. En algunas realizaciones, los antagonistas del receptor de andrógeno esteroideo o no esteroideo incluyen aunque no están limitados a flutamida, hidroxiflutamida, bicalutamida, nilutamida o inhibidor de hidroxisteroide deshidrogenasa.

10 En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es un ligando de receptor activado del proliferador de peroxisoma. En algunas realizaciones, los ligandos del receptor activado de proliferador de peroxisoma incluyen aunque no están limitados a bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozilo, darglitazona, pioglitazona, rosiglitazona, isaglitazona, rivoglitazona, netoglitazona, naveglitazar, farglitazar, tesaglitazar, ragaglitazar, oxeglitazar o PN-2034.

En una realización, un agente que trata el sistema endocrino es una hormona de crecimiento humano. En algunas realizaciones, las hormonas de crecimiento humano incluyen aunque no están limitadas a somatotropina o análogos.

15 En una realización, el agente que trata el sistema endocrino es una grelina. En algunas realizaciones, las grelinas incluyen aunque no están limitadas a grelina humana, CYT-009-GhrQb, L-692429, GHRP-6, SK&F-110679 o U-75799E.

20 En una realización, el compuesto de fórmula VI de esta invención se va a administrar con un agente que trata la osteoporosis. En algunas realizaciones, la osteoporosis está inducida por el alcohol y/o el tabaco. En algunas realizaciones, los agentes que tratan la osteoporosis incluyen aunque no están limitados a, calcitonina, vitamina D, derivados de vitamina D, ligando de receptor de vitamina D, análogo de ligando de receptor de vitamina D, estrógeno, derivado de estrógeno, estrógeno conjugado, antiestrógeno, progestina, estrógeno sintético, progestina sintética, anticuerpo monoclonal del ligando RANK, antagonistas del receptor de integrina, inhibidor de ATPasa vacuolar de osteoclasto, antagonista de VEGF de unión a receptores de osteoclasto, antagonista de receptor de calcio, hormona paratiroidea, análogo de hormona paratiroidea, péptido relacionado con la hormona paratiroidea, inhibidor de catepsina K, ranelato de estroncio, tibolona, HCT-1026, PSK3471, maltolato de galio, Nutropina AQ, prostaglandina, inhibidor de la p38 proteína quinasa, proteína morfogenética del hueso (BMP), inhibidor de antagonismo de BMP, inhibidor de HMG-CoA reductasa, vitamina K, derivado de vitamina K, ipriflavona, sales de fluoruro, suplemento de calcio dietético u osteoprotegerina.

30 En una realización, el agente que trata la osteoporosis es una calcitonina. En algunas realizaciones, las calcitoninas incluyen aunque no están limitadas a salmón, elcatonina, SUN-8577 o TJN-135.

En una realización, el agente que trata la osteoporosis es un ligando o análogo del receptor de vitamina D. En algunas realizaciones, los ligandos o análogos del receptor de vitamina D incluyen aunque no están limitados a calcitriol, topitriol, ZK-150123, TEI-9647, BXL-628, Ro-26-9228, BAL-2299, Ro-65-2299 o DP-035.

35 En una realización, el compuesto de fórmula VI de esta invención se va a administrar con un agente que trata el estado hipogonadal y/o osteopénico y/o sarcopénico inducido por farmacoterapia. En algunas realizaciones, los agentes que tratan los estados hipogonadal y/u osteopénico y/o sarcopénico inducido por farmacoterapia incluyen aunque no están limitados a opioides, narcóticos, opiáceos, opioides, metadona, cadian, antagonista del receptor de dopamina D2, zotepina, haloperidol, amisulprida, risperidona, agente anti-epiléptico, ácido valproico, carbamazepina, oxcarbamazepina, agente quimioterapéutico, metotrexato, ciclofosfamida, ifosfamida, adriamicina, doxorubicina, glucocorticoides, ciclosporina, L-tiroxina, SERMs, inhibidor de aromatasas (AI), fulvestrant, agente de hormona de liberación de gonadotropina, agente de degeneración de andrógeno, agente inductor de prolactinemia, antidepresivo serotoninérgico, inhibidor de la reabsorción de serotonina selectivo, inhibidor de monoamina oxidasa, antidepresivo tricíclico, agentes antihipertensores, metildopa, reserpina, clonidina, verapamilo, agente antidopaminérgico, agente anti-emético, metoclopramida, antagonista del receptor H2, cimetidina, ranitidina, estrógeno o anfetamina.

45 En una realización, el compuesto de fórmula VI de esta invención se va a administrar con una vitamina. En algunas realizaciones, las vitaminas incluyen aunque no están limitadas a vitamina D, vitamina E, vitamina K, vitamina B, vitamina C o una combinación de las mismas.

50 En una realización, el compuesto de fórmula VI de esta invención se va a administrar con un agente modulador del comportamiento. En algunas realizaciones, los agentes moduladores del comportamiento incluyen aunque no están limitados a un agente ansiolítico, agente anti-psicótico, antidepresivo, beta-bloqueante, agonista beta-2, broncodilatador anticolinérgico, teofilina, aminofilina, nedocromilo sódico, cromoglicato sódico, antagonista de receptor de leucotrieno, corticosteroide, expectorante, agente mucolítico, antihistamina, pseudoefedrina, metilfenidato, anfetamina, buspirona, benzodiazepina, dextroanfetamina, antidepresivo tricíclico, inhibidor de reabsorción de serotonina, fenotiazinas, benzotropina, bupropiona, propanolol, litio, venlafaxina, haloperidol, buspirona o un inhibidor de neuraminidasa.

55

En una realización, el agente modulador del comportamiento es una benzodiazepina. En una realización, las benzodiazepinas comprenden alprazolam, clordiazepóxido, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam o triazolam.

5 En una realización, el agente modulador del comportamiento es una fenotiazina. En una realización, las fenotiazinas comprenden flufenazina, perfenazina, tioridazina o trifluoroperazina.

En una realización, el agente modulador del comportamiento es un antidepresivo tricíclico o un inhibidor de reabsorción de serotonina. En una realización, los antidepresivos tricíclicos o inhibidores de reabsorción de serotonina comprenden fenotiazina, protriptilina, fluoxetina, paroxetina o sertralina.

10 En una realización, el compuesto de fórmula VI de esta invención se va a administrar con un agente que incluye aunque no está limitado a un agente anti- malaria, un agente citotóxico, un esteroide, corticosteroide, medicación para el lupus, imurano, citoxano, agente anti-reumático, corticosteroide, nifedipina, aspirina, colchicina, captoprilo, penicilamina, azatioprina, metotrexato, ciclofosfamida, prednisona, nifedipina o un agente anti-inflamatorio no esteroideo.

15 En una realización, el compuesto de fórmula VI de esta invención se va a administrar en combinación con un agente que trata una enfermedad oftalmológica. En algunas realizaciones, los agentes que tratan una enfermedad oftalmológica incluyen aunque no están limitados a Betagan, Betimol, Timoptic, Betoptic, Ocupress, Optipranolol, Xalatan, Alfacan, Azopt, Trusopt, Cosopt, Pilocar, Pilagan, Propina, Opticrom, Acular, Livostina, Alomida, Emadina, Patanol, Alrex, Poli-Pred, Pred-G, Dexacidina, eotromicina, Maxitrol, Tobradex, Blefamida, FML Ocufero, Voltaren, Profenal, Pred Forte, Econpred Plus, Eflona, Flarex, Inflamasa Forte betadina, gramicidina, prednisolona, betaxolol, humorsol, proparacaína, betoptic, hilartina, inflamasa suave, lotemax, flurbiprofeno, cloranfenicol, metazolamida, timolol, ciloxano, terramicina, ciprofloxacina, miostato, triamcinolona, miconazol, tobramicina, fisostimina, gentamicina, pilocarpina, bacitracina, goniosol, polimixina, oxitetraciclina, viroptic, vexol, suprofenol, celluvisc, politrim, illotocina, ciloxano, Ocuflor, brinzolamida, cefazolina, Tobrex, latanoprost, indocanina, trifluridina, fenilefrina, demecario, neomicina, tropicamida, dexametasona, neptazano, dipivefrina, ocuflox, vidarabina, dorzolamida, ofloxacina, epinefrina, aciclovir, inhibidor de anhidrasa carbónica, antihistamina vitamina A, vitamina C, vitamina E, zinc, cobre, atropina o garamicina.

En una realización, el compuesto de fórmula VI de esta invención se va a administrar con un agente de terapia génica. En algunas realizaciones, los agentes de terapia génica incluyen aunque no están limitados a un agente antisentido o un gen de sustitución.

30 Las composiciones de esta invención comprenden un compuesto de fórmula VI en cualquier forma o realización como se describe en esta memoria. En algunas realizaciones, las composiciones de esta invención consistirán esencialmente en un compuesto de fórmula VI, en cualquier forma o realización como se describe en esta memoria. En algunas realizaciones, el término "comprenden" se refiere a la inclusión del agente activo indicado, tal como el compuesto de esta invención, además de la inclusión de otros agentes activos y vehículos, excipientes, emolientes, estabilizadores, etc., farmacéuticamente aceptables, como se conocen en la industria farmacéutica. En algunas realizaciones, el término "que consiste esencialmente en" se refiere a una composición, cuyo único ingrediente activo es el ingrediente activo indicado, sin embargo, pueden incluirse otros compuestos que son para estabilizar, conservar, etc., la formulación, aunque no están implicados directamente en el efecto terapéutico del ingrediente activo indicado. En algunas realizaciones, el término "que consiste esencialmente en" puede referirse a componentes que facilitan la liberación del ingrediente activo. En algunas realizaciones, el término "que consiste" se refiere a una composición, que contiene el ingrediente activo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

45 En una realización, la presente invención proporciona preparados combinados. En una realización, el término "un preparado combinado" define especialmente un "conjunto de partes" en el sentido de que los compañeros de combinación como se definen anteriormente pueden dosificarse independientemente o mediante el uso de combinaciones fijas diferentes con cantidades distinguidas de los compañeros de combinación, es decir, de forma simultánea, conjunta, separada o secuencial. En algunas realizaciones, las partes del conjunto de partes pueden entonces, por ejemplo, administrarse de forma simultánea o escalonada cronológicamente, que es en diferentes puntos temporales y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del conjunto de partes. La relación de las cantidades totales de los compañeros de combinación, en algunas realizaciones, puede administrarse en el preparado combinado. En una realización, el preparado combinado puede variarse, por ejemplo, para hacer frente a las necesidades de una subpoblación de pacientes a tratar o las necesidades del paciente individual cuyas necesidades diferentes pueden deberse a una enfermedad particular, gravedad de una enfermedad, edad, sexo o peso corporal como puede hacerse fácilmente por un experto en la técnica.

55 Actividad biológica de compuestos NRBA

Se va a entender que esta invención está dirigida a composiciones y terapias combinadas como se describen en esta memoria, para cualquier enfermedad, trastorno o proceso, como sea apropiado, como se apreciará por un experto en la técnica. Ciertas aplicaciones de dichas composiciones y terapias combinadas se han descrito

anteriormente, para usar en el tratamiento de enfermedades, trastornos y procesos específicos, representando realizaciones de esta invención, y un compuesto de fórmula VI, solo o como parte de la terapia combinada o usando las composiciones de esta invención, representan realizaciones adicionales de esta invención.

5 Se describe en esta memoria que compuestos sustituidos apropiadamente son útiles para a) depresión, hipogonadismo, osteoporosis, pérdida de pelo, osteopenia, hiperplasia benigna de próstata y alteraciones en el humor y la conciencia; b) tratamiento de endometriosis, cáncer de mama, cáncer de útero y cáncer de ovario; c) tratamiento de nefropatía diabética; d) tratamiento de neuropatía diabética; y e) tratamiento de retinopatía diabética.

10 En una realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula VI o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en: a) tratamiento de un trastorno relacionados con el hueso en un sujeto, b) aumento de una masa ósea en un sujeto, c) mejora del perfil lipídico en un sujeto y d) tratamiento de aterosclerosis y sus enfermedades asociadas en un sujeto.

15 En una realización, los usos terapéuticos de esta invención son útiles a un sujeto, que es un ser humano. En otra realización, el sujeto es un mamífero. En otra realización el sujeto es un animal. En otra realización el sujeto es un invertebrado. En otra realización, el sujeto es un vertebrado.

En una realización, el sujeto es macho. En otra realización, el sujeto es hembra. En algunas realizaciones, mientras la invención como se describe en esta memoria puede ser útil para tratar tanto machos como hembras, las hembras pueden responder más ventajosamente a la administración de ciertos compuestos, por ciertos métodos, como se describe y ejemplifica en esta memoria.

20 En algunas realizaciones, mientras la invención como se describe en esta memoria puede ser útil para tratar tanto machos como hembras, los machos pueden responder más ventajosamente a la administración de ciertos compuestos, por ciertos métodos, como se describe en esta memoria.

25 En otra realización de la presente invención, el compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, puede usarse para terapia hormonal en un paciente (es decir, uno que sufre de un proceso dependiente de andrógenos), que incluye terapia de sustitución hormonal.

Los procesos dependientes de hormonas que pueden tratarse con los compuestos y/o composiciones como se describen en esta memoria, incluyen aquellos procesos que se asocian con envejecimiento, hipogonadismo, eritropoyesis disminuida, osteoporosis y cualquier otro proceso dependiente de niveles bajos de estrógeno.

30 Los procesos dependientes de hormonas que pueden tratarse con los compuestos y/o composiciones como se describe en esta memoria, pueden comprender procesos caracterizados por elevados niveles de estrógenos, que incluyen hirsutismo, infertilidad, síndrome del ovario poliquístico, carcinoma del endometrio, cáncer de mama, calvicie de patrón masculino, cáncer de próstata, cáncer de testículo, y otros, como se conocerá por un experto en la técnica. Para dichos procesos, el sujeto puede administrarse con un compuesto como el descrito en esta memoria, solo o en combinación con otro agente terapéutico, como se apreciará por un experto en la técnica.

35 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento de un cáncer en un sujeto, reducción de incidencia o gravedad o patogénesis de un cáncer en un sujeto, retraso de la progresión, prolongación de la remisión o retraso del comienzo de cáncer en un sujeto. En algunas realizaciones, dichos cánceres son tumores dependientes de hormonas o de receptor de andrógenos (malignos o benignos) asociados con tejido reproductivo en machos o hembras, tal como cáncer de próstata, ovario, mama, útero, testículo u otros.

40 En algunas realizaciones, el NRBA de esta invención suprime la angiogénesis en un paciente que sufre de cáncer. En algunas realizaciones, el NRBA de esta invención suprime la angiogénesis tratando así enfermedades relacionadas con ella, incluyendo, en algunas realizaciones, degeneración macular y otros procesos relacionados, como se apreciará por el experto.

45 En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento de un precursor precanceroso o lesión en un sujeto, reducción de incidencia de precursores precancerosos o lesiones en un sujeto. En algunas realizaciones, dichos precursores precancerosos son tumores dependientes de receptor de andrógeno encontrados en tejidos sensibles a hormonas o están asociados con tejido reproductivo en machos o hembras, tal como en la próstata, ovario, mama, útero, testículo u otros. En algunas realizaciones, dichos precursores precancerosos comprenden cualquier neoplasia intraepitelial local, por ejemplo, de la próstata, el cuello del útero, etc. En algunas realizaciones, dichos compuestos son útiles en tratar neoplasia o pre-neoplasia, displasia o hiperplasia en un tejido, tal como en tejido reproductivo en machos o hembras.

En una realización, esta invención proporciona compuestos y composiciones para usar en el tratamiento de hiperplasia benigna de próstata (HBP). "HBP (hiperplasia benigna de próstata)" es un agrandamiento no maligno de la glándula prostática, y es la anomalía proliferativa no maligna más común que se encuentra en cualquier órgano interno y la mayor causa de mortalidad en el hombre adulto. HBP se da en más del 75% de hombres mayores de 50 años, alcanzando el 88% de prevalencia en la década de los noventa. HBP da por resultado frecuentemente en un apretamiento gradual de la parte de la uretra que atraviesa la próstata (uretra prostática). Esto provoca que los pacientes experimenten una urgencia frecuente de orinar por el vaciado incompleto de la vejiga y urgencia de orinado. La obstrucción del flujo urinario puede además llevar a la pérdida general del control sobre el orinado, incluyendo dificultad para iniciar el orinado cuando se desee, además de dificultad en prevenir el flujo urinario por la incapacidad de vaciar la orina de la vejiga, un proceso conocido como incontinencia urinaria por sobreflujo, que puede llevar a la obstrucción urinaria y al fallo urinario. En otra realización, esta invención proporciona para el tratamiento de incontinencia urinaria por sobreflujo.

Los compuestos y composiciones de la invención puede ser de uso en la inhibición de producción de LH en hombres o mujeres. En algunas realizaciones, dicha inhibición reduce así la testosterona circulante y tamaño de próstata, en hombres, o en algunas realizaciones, dicha inhibición da por resultado el tratamiento de infertilidad en hombres o mujeres.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, retraso de comienzo, reducción de la incidencia de o reducción la gravedad de cáncer de próstata en un sujeto con cáncer de próstata.

En algunas realizaciones los agonistas de ER- β son útiles tratando, retrasando el comienzo, reduciendo la incidencia de o reduciendo la gravedad de cáncer de próstata en un sujeto. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12b, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12f, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12h, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12p, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12s, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12u, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12z, enumerado en la Tabla 1, o cualquier combinación de los mismos.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para el uso en la reducción del riesgo de desarrollar un cáncer de próstata en un sujeto mamífero. En algunas realizaciones, los agonistas de ER- β son útiles en la reducción del riesgo de desarrollar cáncer de próstata en un sujeto mamífero. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12b, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12f, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12h, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12p, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12s, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12u, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12z, enumerado en la Tabla 1, o cualquier combinación de los mismos.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, retraso del comienzo, reducción de la incidencia de o reducción del número de precursores precancerosos de lesiones de adenocarcinoma de próstata en un sujeto mamífero. En otra realización, el precursor precanceroso del adenocarcinoma de próstata es neoplasia intraepitelial de próstata (PIN). En algunas realizaciones, los agonistas de ER- β son útiles en el tratamiento, retraso del comienzo, reducción de la incidencia de o reducción del número de precursores precancerosos de lesiones de adenocarcinoma de próstata en un sujeto mamífero. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12b, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12f, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12h, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12p, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12s, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12u, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12z, enumerado en la Tabla 1, o cualquier combinación de los mismos.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, prevención, supresión, inhibición o reducción de la incidencia de cáncer testicular en un sujeto mamífero. En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para

usar en el tratamiento, prevención, supresión, inhibición o reducción de la incidencia de un trastorno, enfermedad o proceso urogenital en un sujeto mamífero. En algunas realizaciones los agonistas de ER- β son útiles en el tratamiento, prevención, supresión, inhibición o reducción de la incidencia de cáncer testicular en un sujeto mamífero. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12b, enumerado en la Tabla 1.

5 En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12f, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12h, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12p, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12s, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12u, enumerado en la Tabla 1. En otra
10 realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12z, enumerado en la Tabla 1, o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, según estos aspectos de la invención, los compuestos son apropiados para el tratamiento, supresión, inhibición, reducción del riesgo de desarrollo de cáncer de próstata latente. En una realización, esta invención proporciona un compuesto de la fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable,
15 producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, retraso del comienzo, reducción de la incidencia de, reducción de la recurrencia de o reducción de la gravedad de una enfermedad, trastorno o proceso de la próstata en un sujeto. En otra realización la enfermedad, trastorno o proceso de la próstata es displasia prostática, hiperplasia prostática o prostatitis.

Se va a entender que cualquiera de los usos médicos puede efectuarse por medio de la administración de una
20 composición que comprende el compuesto o compuestos indicados, y representa realizaciones de esta invención.

En algunas realizaciones, esta invención proporciona compuestos y composiciones para usar en el tratamiento de un cáncer, o un precursor precanceroso del mismo o una hiperplasia. En algunas realizaciones, dicha neoplasia, preneoplasias o hiperplasias puede ser de cualquier tipo de célula, tal como, por ejemplo, una célula epitelial. En algunas realizaciones, dichos cánceres, lesiones precancerosas o lesiones hiperplásicas, que puede afectarse
25 positivamente por los NRBA o composiciones de esta invención puede comprender aquellos de tiroides, hígado, vejiga, riñón, tejido de la cabeza y el cuello, páncreas, tracto urogenital, tracto GI, tejido nervioso y de soporte, o combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones de esta invención son beneficiosos cuando se administran en una etapa preneoplásica temprana. En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones de esta invención son beneficiosos cuando se administran en etapas tardías de la enfermedad, por ejemplo, en la prevención de metástasis de un foco primario. En algunas realizaciones, los compuestos, composiciones y métodos de esta invención son beneficiosos cuando se administran en cualquiera, o en múltiples etapas de carcinogénesis en un sujeto, o etapas pre-cancerosas o combinaciones de las mismas. El compuesto es un compuesto de fórmula VI.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, prevención de la recurrencia, inhibición, reducción de la incidencia de, retraso del comienzo, reducción de la recurrencia de o reducción de la gravedad de un carcinoma en un sujeto.

En otra realización de la presente invención, el compuesto de la fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para el uso en la fórmula VI es para el uso en el tratamiento de hiperplasia benigna de próstata (HBP) en un sujeto.

En algunas realizaciones, esta invención proporciona el uso de un compuesto de la fórmula VI como se describe en esta memoria, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento de la reducción de la gravedad de, reducción de la incidencia de, o reducción de patogénesis de cachexia y/o cachexia asociada con cáncer en un sujeto. En otra
45 realización, el cáncer comprende carcinoma adrenocortical, cáncer de ano, cáncer de vejiga, tumor cerebral, glioma de tronco cerebral, tumor cerebral, astrocitoma del cerebelo, astrocitoma cerebral, ependimoma, meduloblastoma, tumores supratentorial, neuroectodérmico primitivo, pineal, glioma hipotalámico, cáncer de mama, tumor carcinoide, carcinoma, cáncer de cuello de útero, cáncer de colon, cáncer endometrial, cáncer de esófago, cáncer del conducto biliar extrahepático, familia de tumores de ewing (Pnet), tumor de célula germinal extracraneal, cáncer de ojo, melanoma intraocular, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor de célula germinal, tumor trofoblástico gestacional, extragonadal, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hipofaríngeo, carcinoma de célula isla, cáncer de laringe, leucemia, leucemia linfoblástica aguda, cáncer de la cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón que no es de célula pequeña, linfoma de célula pequeña, linfoma relacionado con SIDA, linfoma del sistema nervioso central (primario), linfoma de célula T cutánea, enfermedad de Hodgkin, enfermedad que no es de Hodgkin, mesotelioma maligno, melanoma, carcinoma de célula de Merkel, carcinoma escamoso metastático, mieloma múltiple, neoplasmas de célula plasmática, micosis fungoide, síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, cáncer epitelial de ovario, tumor celular germinal de ovario, tumor potencial maligno bajo de ovario, cáncer pancreático, cáncer pancreático exocrino, carcinoma de célula isla, cáncer del seno paranasal y la cavidad nasal, cáncer paratiroide,
50 cáncer del pene, cáncer de feocromocitoma, cáncer de pituitaria, neoplasma de célula plasmática, cáncer de próstata, rhabdomyosarcoma, cáncer rectal, cáncer de célula renal, cáncer de la glándula salival, síndrome de Sezary,

cáncer de la piel, linfoma de célula T cutánea, cáncer de piel, sarcoma de Kaposi, cáncer de piel, melanoma, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejido blando, sarcoma de tejido blando, cáncer testicular, timoma, cáncer de tiroides maligno, cáncer de uretra, cáncer uterino, sarcoma, cáncer inusual de infancia, cáncer de vagina, cáncer de vulva, tumor de Wilms o cualquier combinación de los mismos.

5 En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula VI como se describe en esta memoria, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento de reducción de la gravedad de, reducción de la incidencia de, retraso del comienzo de cáncer de pulmón.

10 En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula VI como se describe en esta memoria, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento de reducción de la gravedad de, reducción de la incidencia de, retraso del comienzo de cáncer de pulmón de células no pequeñas.

15 El cáncer de colon es la segunda malignidad diagnosticada más frecuente en los Estados Unidos, además de la segunda causa más común de muerte por cáncer. Las dietas ricas en colesterol han tenido una significativa asociación epidemiológica con cánceres de colon, que a su vez puede estar influidos por la administración de compuestos que modulan los agentes de unión de hormona nuclear, en particular, compuestos que modulan componentes de unión a receptores de la ruta esteroideogénica, en particular, como se describe en esta memoria.

20 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, prevención de la recurrencia, inhibición, reducción de la incidencia de, retraso del comienzo, reducción de la recurrencia de, o reducción de la gravedad de cáncer de colon en un sujeto. En algunas realizaciones los agonistas de ER- β son útiles en el tratamiento, prevención de la recurrencia, inhibición, reducción de la incidencia de, retraso en el comienzo, reducción de la recurrencia de, o reducción de la gravedad de cáncer de colon en un sujeto. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12b, enumerado en la
25 Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12f, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12h, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12p, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12s, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12u, enumerado en la Tabla 1. En otra
30 realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12z, enumerado en la Tabla 1, o cualquier combinación de los mismos.

35 En una realización, la invención proporciona un compuesto de la fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, prevención de la recurrencia, inhibición, reducción de la incidencia de, retraso del comienzo, reducción de la recurrencia de o reducción de la gravedad de cáncer de cabeza o cuello en un sujeto.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, prevención de la recurrencia, inhibición, reducción de la incidencia de, retraso del comienzo, reducción de la recurrencia de o reducción de la gravedad de cáncer de hígado en un sujeto.

40 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, prevención de la recurrencia, inhibición, reducción de la incidencia de, retraso del comienzo, reducción de la recurrencia de o reducción de la gravedad de cáncer de tiroides en un sujeto.

45 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, prevención de la recurrencia, inhibición, reducción de la incidencia de, retraso del comienzo, reducción de la recurrencia de o reducción de la gravedad de cáncer de riñón en un sujeto.

50 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, prevención de la recurrencia, inhibición, reducción de la incidencia de, retraso del comienzo, reducción de la recurrencia de o reducción de la gravedad de cáncer de páncreas en un sujeto.

55 Los melanomas son tumores agresivos, frecuentemente metastáticos, derivados tanto de melanocitos como células névicas relacionadas con melanocitos ("Cellular and Molecular Immunology" (1991) (eds) Abbas A. K., Lechtman, A. H., Pober, J. S.; W. B. Saunders Company, Filadelfia: páginas 340-341). Los melanomas producen aproximadamente el tres por ciento de todos los cánceres de piel y el aumento mundial de melanoma no se supera por ningún otro neoplasma con la excepción de cáncer de pulmón en mujeres ("Cellular and Molecular Immunology" (1991) (eds) Abbas, A. K., Lechtman, A. H., Pober, J. S.; W. B. Saunders Company Filadelfia páginas: 340-342; Kirkwood y Agarwala (1993) Principles and Practice of Oncology 7:1-16). Incluso cuando el melanoma está

aparentemente localizado en la piel, hasta el 30% de los pacientes desarrollarán metástasis sistémica y la mayoría morirá (Kirkwood y Agarwala (1993) Principles and Practice of Oncology 7:1-16). Las modalidades clásicas de tratamiento de melanoma incluyen cirugía, radiación y quimioterapia. En la pasada década la inmunoterapia y terapia génica han surgido como nuevos y prometedores métodos para tratar el melanoma.

5 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, prevención de la recurrencia, inhibición, reducción de la incidencia de, retraso del comienzo, reducción de la recurrencia de o reducción de la gravedad de melanoma en un sujeto.

10 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, prevención de la recurrencia, inhibición, reducción de la incidencia de, retraso del comienzo, reducción de la recurrencia de o reducción de la gravedad de trastorno, enfermedad o proceso de la piel en un sujeto.

15 En una realización, el trastorno, enfermedad o proceso de la piel puede comprender dermatitis, melanoma, prurito, soriasis y atropía de la piel.

20 En una realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula VI o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en 1) mejorar el perfil lipídico de un sujeto; 2) reducir los niveles de lípido circulante en un sujeto; 3) aumentar los niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL) colesterol en un sujeto; 4) alterar las relaciones de niveles de lipoproteína de baja densidad a lipoproteína de alta densidad en un sujeto; en donde dicho sujeto tiene cáncer de próstata y está sometido o se ha sometido a ADT.

25 En otra realización, el sujeto está sometido o se ha sometido a ADT. Los términos "se ha sometido," "sometiendo", y similares se refieren, en una realización, a sujetos que han recibido recientemente (en los últimos 6 meses) o están actualmente recibiendo algún tratamiento o terapia conocida en la técnica que reduce los niveles de andrógeno en general o niveles de testosterona en particular. En otra realización, los términos se refieren a un sujeto que recibió dicho tratamiento o terapia anteriormente hace más de 6 meses. En una realización, el tratamiento o terapia es quirúrgica. En otra realización, el tratamiento o terapia es médica. En otra realización, el tratamiento o terapia elimina un andrógeno o una testosterona totalmente, o por debajo de niveles detectables. En otra realización, el ADT es un efecto secundario de un tratamiento o terapia que no pretende reducir los niveles de andrógeno o testosterona.
30 Cada una de estas posibilidades representa una realización separada de la presente invención.

35 En otra realización, el ADT se usa para tratar cáncer de próstata, para retrasar la progresión de cáncer de próstata y para prevenir y/o tratar la recurrencia de cáncer de próstata, que comprende administrar análogos de LHRH, anti-andrógenos reversibles (tales como bicalutamida o flutamida), antiestrógenos, fármacos anticancerígenos, inhibidores de 5-alfa-reductasa, inhibidores de aromatasas, progestinas, moduladores selectivos de receptor de andrógeno (SARMs) o agentes que actúan a través de otros receptores de hormona nuclear. En otra realización, el ADT puede administrarse mensualmente, o cada 3, 4, 6 o 12 meses. En otra realización, el ADT puede administrarse cada dos semanas en el primer mes, después cada cuatro semanas.

40 En algunas realizaciones, según este aspecto, los compuestos de fórmula VI son para administrar a un sujeto que tiene cáncer de próstata y está sometido o se ha sometido a ADT. En una realización, el compuesto puede administrarse antes del ADT. En otra realización, el compuesto puede administrarse de forma simultánea con ADT. En otra realización, el compuesto puede administrarse después de ADT.

45 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula VI son para administrar en combinación con el ADT, antes del ADT o después del ADT como una prevención para todas las enfermedades de esta invención. En una realización el NRBA se va a administrar entre 1-2 semanas antes de ADT. En otra realización el NRBA se va a administrar entre 2-4 semanas antes de ADT. En otra realización el NRBA se va a administrar entre 1-2 meses antes de ADT. En otra realización el NRBA se va a administrar entre 2-4 meses antes de ADT. En otra realización el NRBA se va a administrar entre 4-6 meses antes de ADT. En otra realización el NRBA se va a administrar entre 1-2 semanas después de ADT. En otra realización el NRBA se va a administrar entre 2-4 semanas después de ADT. En otra realización el NRBA se va a administrar entre 1-2 meses después de ADT. En otra realización el NRBA se va a administrar entre 2-4 meses después de ADT. En otra realización el NRBA se va a administrar entre 4-6 meses después de ADT.
50

Se ha mostrado que se da interferencia entre compuestos químicos disruptores endocrinos y señalización de citoquina a través de receptores de estrógeno, sugiriendo un papel para otros agentes de unión de hormona nuclear en la modulación del sistema inmune y/o enfermedades del mismo.

55 Por ejemplo, tamoxifeno, clomifeno y nafoxidina provocan una disminución en la viabilidad de la línea celular CCRF/CEM de leucemia T-linfoblástica negativa del receptor de estrógeno, sugiriendo un papel para los antiestrógenos en el tratamiento clínico de la leucemia.

La leucemia es un cáncer maligno de la médula ósea y sangre y comprende enfermedad mielógena aguda o crónica, o enfermedad tipo linfocítica aguda o crónica.

5 El tratamiento estándar para la leucemia normalmente implica quimioterapia y/o trasplante de médula ósea y/o terapia de radiación. La quimioterapia normalmente implica una combinación de dos o más fármacos anticancerígenos, con combinaciones comunes que incluyen citarabina con o bien doxorubicina o daunorubicina o mitoxantrona o tioguanina, mercaptopurina con metotrexato, mitoxantrona con etopósido, asparaginasa con vincristina, daunorubicina y prednisona, ciclofosfamida con vincristina, citarabina y prednisona, ciclofosfamida con vincristina y prednisona, daunorubicina con citarabina y tioguanina y daunorubicina con vincristina y prednisona.

10 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, prevención de la recurrencia, inhibición, reducción de la incidencia de, retraso del comienzo o reducción de la gravedad de leucemia en un sujeto.

15 En algunas realizaciones, esta invención proporciona un compuesto de fórmula VI como se describe en esta memoria, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento de reducción de la gravedad de, reducción de la incidencia de o reducción de patogénesis de cáncer. En otra realización, el cáncer comprende tumores dependientes de AR de andrógeno (maligno o benigno) tal como cáncer de próstata, cáncer de mama (macho o hembra, operable o inoperable). En otra realización, los compuestos adjuntos a ADT para tratar cáncer de próstata; cánceres de vejiga; cánceres de cerebro; tumores óseos, cáncer de colon, cáncer de endometrio, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, 20 cáncer linfático, cáncer de riñón, cáncer de osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer de pene, cáncer de piel, cáncer de tiroides; y/o cánceres dependientes de hormonas.

25 En algunas realizaciones, esta invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, supresión, reducción de la incidencia o gravedad de, o prolongación de la remisión de cáncer de vejiga en un sujeto.

Las terapias existentes para cáncer de vejiga pueden combinarse con las terapias proporcionadas en esta memoria, que incluyen, quistectomía con o sin administración de metotrexato, vinblastina, doxorubicina o cisplatina (M-VAC), u otras como se conocen en la técnica.

30 En una realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula VI como se describe en esta memoria, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en a) tratamiento de un trastorno relacionado con el hueso; b) prevención de un trastorno relacionado con el hueso; c) supresión de un trastorno relacionado con el hueso; d) inhibición de un trastorno relacionado con el hueso; e) aumento de una fortaleza de un hueso de un sujeto; f) aumento de una masa ósea en un sujeto; g) el uso para inhibición de osteoclastogénesis.

35 En una realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula VI como se describe en esta memoria, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en a) aceleración de la reparación ósea; b) tratamiento de trastornos óseos; c) tratamientos de pérdida de densidad ósea; d) tratamiento de baja densidad mineral del hueso (BMD); e) tratamiento de masa ósea reducida; f) tratamiento de una enfermedad ósea metabólica; g) promoción del crecimiento o 40 renacimiento óseo; h) promoción de la restauración ósea; i) promoción de la reparación de fractura ósea; j) promoción de la remodelación ósea; k) tratamiento del daño óseo después de cirugía reconstructiva incluyendo de la cara, cadera o articulaciones; l) mejora de la resistencia y función ósea; m) aumento de la masa ósea cortical; n) aumento de la conectividad trabecular.

45 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, prevención, reducción de la gravedad de, retraso del comienzo, reducción de la recurrencia de una enfermedad o trastorno relacionado con el hueso en un sujeto. En algunas realizaciones, los agonistas de ER- β son útiles en el tratamiento, prevención, reducción de la gravedad de, retraso del comienzo, reducción de la recurrencia de una enfermedad o trastorno relacionado con el hueso en un sujeto. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12b, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12f, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12h, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12p, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12s, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12u, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12z, enumerado en la Tabla 1, o cualquier combinación de los mismos.

55 En una realización, el trastorno relacionado con el hueso es un trastorno genético, o en otra realización, está inducido como resultado de un régimen de tratamiento para una enfermedad dada. Por ejemplo, y en una

realización, los compuestos como se describen en esta memoria son útiles en el tratamiento de un trastorno relacionado con el hueso que surge como resultado de metástasis cancerígena al hueso, o en otra realización, como resultado de terapia de privación de andrógenos, por ejemplo, dado en respuesta a carcinogénesis de próstata en el sujeto.

5 En una realización, el trastorno relacionado con el hueso es osteoporosis. En otra realización, el trastorno relacionado con el hueso es osteopenia. En otra realización, el trastorno relacionado con el hueso es resorción ósea aumentada. En otra realización, el trastorno relacionado con el hueso es fractura ósea. En otra realización, el trastorno relacionado con el hueso es debilidad ósea.

10 En otra realización, el trastorno relacionado con el hueso es una pérdida de densidad mineral ósea (BMD). En otra realización, el trastorno relacionado con el hueso es cualquier combinación de osteoporosis, osteopenia, resorción ósea aumentada, fractura ósea, debilidad ósea o pérdida de BMD. Cada trastorno representa una realización separada de la presente invención.

15 "Osteoporosis" se refiere, en una realización, a un adelgazamiento de los huesos con reducción en la masa ósea debido al empobrecimiento en calcio y proteína ósea. En otra realización, la osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por baja masa ósea y deterioro del tejido óseo, con un consecuente aumento en la fragilidad ósea y susceptibilidad a la fractura. En pacientes osteoporóticos, la fortaleza ósea es anormal, en una realización, con un aumento resultante en el riesgo de fractura. En otra realización, la osteoporosis disminuye tanto el calcio como el colágeno de proteína que se encuentra normalmente en el hueso, en una realización, dando por resultado tanto la anormal calidad ósea como la densidad ósea disminuida. En otra realización, los huesos que están
20 afectados por osteoporosis pueden fracturarse con solo una pequeña caída o daño que normalmente no provocaría una fractura ósea. La fractura puede ser, en una realización, o bien en forma de rotura (como en una fractura de cadera) o colapso (como en una fractura por compresión de la espina dorsal). La espina dorsal, caderas y muñecas son áreas comunes de fracturas óseas inducidas por osteoporosis, aunque las fracturas pueden también darse en otras áreas esqueléticas. La osteoporosis no comprobada puede llevar, en otra realización, a cambios en la postura, anomalía física y movilidad disminuida.
25

En una realización, la osteoporosis resulta de privación de andrógenos. En otra realización, la osteoporosis sigue a la privación de andrógenos. En otra realización, la osteoporosis es osteoporosis primaria. En otra realización, la osteoporosis es osteoporosis secundaria. En otra realización, la osteoporosis es osteoporosis postmenopáusica. En otra realización, la osteoporosis es osteoporosis juvenil. En otra realización, la osteoporosis es osteoporosis idiopática. En otra realización, la osteoporosis es osteoporosis senil.
30

En otra realización, la osteoporosis primaria es osteoporosis primaria de Tipo I. En otra realización, la osteoporosis primaria es osteoporosis primaria de Tipo II. Cada tipo de osteoporosis representa una realización separada de la presente invención.

35 Según este aspecto de la invención y en una realización, el trastorno relacionado con el hueso se trata con un compuesto como se describe en esta memoria, o una combinación de los mismos. En otra realización, otros compuestos que estimulan el hueso pueden proporcionarse al sujeto, antes de, simultáneo con o después de la administración de un compuesto o compuestos como se describen en esta memoria. En una realización, dicho compuesto estimulante del hueso puede comprender materiales naturales o sintéticos.

40 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en la reducción de la incidencia, inhibición, supresión y tratamiento de osteoporosis, fracturas óseas y/o pérdida de densidad mineral del hueso (BMD) en un sujeto. En algunas realizaciones, los agonistas de ER- β son útiles en la reducción de la incidencia, inhibición, supresión y tratamiento de osteoporosis, fracturas óseas y/o pérdida de densidad mineral del hueso (BMD) en un sujeto. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el
45 compuesto 12b, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12f, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12h, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12p, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12s, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el
50 compuesto 12u, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12z, enumerado en la Tabla 1, o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, el compuesto estimulante óseo puede comprender una proteína morfogenética del hueso (BMP), un factor de crecimiento, tal como factor de crecimiento epidérmico (EGF), un factor de crecimiento de fibroblasto (FGF), un factor de crecimiento transformante (TGF), un factor de crecimiento de insulina (IGF), un factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), proteínas de erizo tal como erizo *sónico*, *indio* y *del desierto*, una hormona tal como hormona estimulante del folículo, hormona paratiroidea, péptido relacionado con la hormona paratiroidea, activinas, inhibidores, folistatina, proteínas *frizzled*, *frzb* o *frazzled*, proteínas de unión a BMP tal como cordina y fetuina, una citoquina tal como IL-3, IL-7, GM-CSF, a quimiocina, tal como eotaxina, un colágeno, osteocalcina, osteonectina y otros, como se apreciará por un experto en la técnica.
55

En otra realización, las composiciones para usar en el tratamiento de un trastorno óseo de esta invención pueden comprender un compuesto o compuestos como se describen en esta memoria, un compuesto estimulante óseo adicional, o compuestos, y células osteogénicas. En una realización, una célula osteogénica puede ser una célula madre o célula progenitora, que pueden inducirse a diferenciarse en un osteoblasto. En otra realización, la célula puede ser un osteoblasto. En otra realización, los ácidos nucleicos que codifican compuestos estimulantes del hueso pueden administrarse al sujeto, que se va a considerar como parte de esta invención.

En una realización, los compuestos de la presente invención para usar en el tratamiento de osteoporosis pueden administrarse en combinación con SERMs para tratar osteoporosis. En otra realización, los SERM son tamoxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, idoxifeno, toremifeno, ospemifeno, droloxifeno, raloxifeno, arroxifeno, bazedoxifeno, PPT (1,3,5-tris(4-hidroxifenil)4-propil-1H-pirazol), DPN, lasofoxifeno, pipendoxifeno, EM-800, EM-652, nafoxidina, zindoxifeno, tesmilifeno, fosfato de miproxifeno, RU 58.688, EM 139, ICI 164.384, ICI 182.780, clomifeno, MER-25, dietilestibestrol, coumestrol, genisteína, GW5638, LY353581, zuclomifeno, enclomifeno, acetato de delmadinona, DPPE, (N,N-dietil-2-{4-(fenilmetil)-fenoxi}etanamina), TSE-424, WAY-070, WAY-292, WAY-818, ciclocumolol, prinaberel, ERB-041, WAY-397, WAY-244, ERB-196, WAY-169122, MF-101, ERb-002, ERB-037, ERB-017, BE-1060, BE-380, BE-381, WAY-358, [18F]FEDNP, LSN-500307, AA-102, Ban zhi lian, CT-101, CT-102 o VG-101.

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con bisfosfonatos tales como alendronato, tiludronato, clodronato, pamidronato, etidronato, alendronato, zolendronato, cimadronato, neridronato, ácido minodróico, ibandronato, risedronato u homoresidronato para tratar la osteoporosis.

En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con calcitonina tal como salmón, elcatonina, SUN-8577 o TJN-135 para tratar la osteoporosis.

En otra realización, los compuestos de la invención para usar en el tratamiento de osteoporosis administrados en combinación con a) vitamina D o derivado tal como ZK-156979; b) ligando de receptor de vitamina D y análogos tales como calcitriol, topitriol, ZK-150123, TEI-9647, BXL-628, Ro-26-9228, BAL-2299, Ro-65-2299 o DP-035; c) estrógeno, derivado de estrógeno o estrógenos conjugados; d) antiestrógeno, progestinas o estrógeno sintético/progestinas; e) ligando de RANK mAb tal como denosumab anteriormente AMG162 (Amgen); f) antagonistas de receptor de $\alpha\beta 3$ Integrina; g) inhibidor de ATPasa vacuolar de osteoclasto; h) antagonista de VEGF de unión a receptores de osteoclasto; i) antagonista de receptor de calcio; j) PTh (hormona paratiroide) y análogos, análogos de PTHrP (péptido relacionado con la hormona paratiroide); k) inhibidores de catepsina K (AAE581, etc.); l) ranelato de estroncio; m) tibolona; n) HCT-1026, PSK3471; o) maltolato de galio; p) nutropina AQ; q) prostaglandinas (para osteo); r) inhibidor de p38 proteína quinasa; s) proteína morfogenética ósea; t) inhibidor de antagonismo de BMP; u) inhibidor de HMG-CoA reductasa; v) vitamina K o derivado; w) ipriflavona; x) sales de fluoruro; y) suplemento de calcio dietético y z) osteoprotegerina.

Las lesiones o daño del Sistema Nervioso Central (SNC) se asocian también con trastornos de debilitamiento muscular u otros debilitamientos. Las lesiones o daño del SNC pueden provocarse, por ejemplo, por enfermedades, trauma o compuestos químicos. Son ejemplos lesión o daño del nervio central, lesión o daño del nervio periférico y lesión o daño de la médula espinal. En una realización el daño o lesión del SNC comprende enfermedades de Alzheimer (EA); ira (humor); anorexia, anorexia nerviosa, anorexia asociada con envejecimiento y/o firmeza (humor).

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del comienzo o progresión o reducción y/o derogación de los síntomas asociados con una enfermedad del sistema nervioso en un sujeto. En una realización, el sujeto puede administrarse con una composición que comprende un compuesto y un agente anti-cancerígeno, un agente inmunomodulador, un agente que trata el sistema nervioso central, un agente anti-infeccioso, un agente que trata una enfermedad metabólica, un agente que trata una enfermedad debilitante, un agente de terapia génica, un agente que trata el sistema endocrino, vitaminas o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, las enfermedades del sistema nervioso comprenden enfermedades del sistema nervioso autónomo, enfermedades del sistema nervioso central, enfermedades del nervio craneal, enfermedades desmielantes, malformaciones del sistema nervioso, manifestaciones neurológicas o enfermedades neuromusculares.

En algunas realizaciones, las enfermedades del sistema nervioso central comprenden enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

En algunas realizaciones, las enfermedades del sistema nervioso central comprenden lesiones o daño al sistema nervioso central (SNC). En algunas realizaciones, las lesiones o daño al SNC pueden asociarse con trastornos de debilitamiento muscular. Las lesiones o daño del SNC pueden provocarse, por ejemplo, por enfermedades, trauma o compuestos químicos. Son ejemplos lesión o daño del nervio central, lesión o daño del nervio periférico y lesión o daño de la médula espinal.

Estudios que implican pacientes con lesiones de médula espinal (SCI) han mostrados que los neurotransmisores centrales pueden alterarse después de SCI provocando disfunción del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, cuya

- interrupción lleva a una disminución significativa en los niveles de testosterona y otras hormonas. SCI u otra enfermedad o trauma agudo incluye característicamente catabolismo elevado en conjunto con la actividad anabólica disminuida dando por resultado un proceso que es propenso a la pérdida de tejido corporal magro, que se acompaña a menudo por utilización de nutrientes alterada. Los efectos de la pérdida de masa corporal magra incluyen el desarrollo de heridas y mecanismos de curación mermados, que agravan adicionalmente el problema. Por una pobre nutrición y proteína combinado con inmovilización, los pacientes con lesión de médula espinal tienen un alto riesgo de úlceras por presión.
- En una realización, una amplia variedad de lesiones del SNC pueden tratarse por los métodos de la presente invención. La lesión de SNC puede referirse, en una realización, a una rotura de la membrana de una célula nerviosa, o, en otra realización, a la incapacidad del nervio para producir y propagar impulsos nerviosos, o en otra realización, a la muerte de la célula. Una lesión incluye daño que afecta directa o indirectamente al funcionamiento normal del SNC. La lesión puede ser una deficiencia estructural, física o mecánica y puede estar provocada por impacto físico, como en el caso de rotura, compresión o estiramiento de las fibras nerviosas. De forma alternativa, la membrana celular puede destruirse o degradarse por una enfermedad, un desequilibrio químico, o una disfunción fisiológica tal como anoxia (por ejemplo, ictus), aneurisma o reperfusión. Una lesión del SNC incluye, por ejemplo y sin limitación, daño de células del ganglio de la retina, una lesión cerebral traumática, una lesión relacionada con ictus, una lesión relacionada con aneurisma cerebral, una lesión de la médula espinal, que incluye monoplejía, diplejía, paraplejía, hemiplejía y cuadriplejía, un trastorno neuroproliferativo, o síndrome del dolor neuropático.
- Con lesión de la médula espinal de un mamífero, las conexiones entre nervios en la médula espinal se rompen. Dichas lesiones bloquean el flujo de impulsos nerviosos por los tractos nerviosos afectados por la lesión, con deficiencia resultante tanto de función sensora como motora. Las lesiones en la médula espinal puede surgir por compresión u otra contusión de la médula espinal, o una rotura o corte de la médula espinal. Un corte de la médula espinal, también denominado en esta memoria como una "transección," puede ser un corte completo o, puede ser un corte incompleto de la médula espinal.
- En algunas realizaciones, el tratamiento de un sujeto que sufre de una lesión de SNC o, en otras realizaciones, lesión de médula espinal, puede acompañarse por tratamiento del sujeto con estimulación eléctrica del sitio dañado y la administración de un nucleósido de purina, o análogo del mismo, por ejemplo como se describe en la Publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos Número 20040214790A1.
- En algunas realizaciones, las enfermedades desmielantes incluyen esclerosis múltiple.
- En una realización, tratar a un sujeto con una enfermedad del sistema nervioso abarca tratar cualquier proceso secundario en el sujeto, que surge debido a que el sujeto tiene una enfermedad nerviosa, algunas de las cuales se describen en esta memoria.
- Los compuestos de esta invención pueden ser útiles para el tratamiento o mejora de procesos que afectan a la retina neural. El estrógeno puede tener efectos neuroprotectores en la retina (véase por ejemplo Invest Ophthal Vis Sci 38:1193-1202 (1997) e Invest Ophthal Vis Sci 44(7):3155-3162 (2003)), y los receptores de estrógenos se encuentran en la retina interna además del corioide (Br J Ophthalmol 85:877-882 (2001)). Los NRBA de la presente invención pueden ser útiles en el tratamiento del ojo, o en la protección frente a la isquemia local o sucesos degenerativos que incluyen, aunque no están limitados a, degeneración macular, glaucoma, retinopatía diabética, edema macular, retinitis pigmentosa y otra degeneración de la retina que resulta de defectos genéticos, trauma o exposición medioambiental.
- En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del comienzo o progresión o reducción y/o derogación de los síntomas asociados con una enfermedad oftalmológica en un sujeto.
- En una realización, la invención proporcionada comprende un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para el uso con un agente anti-cancerígeno, un agente inmunomodulador, un agente que trata el sistema cardiovascular, un agente anti-infeccioso, un agente que trata una enfermedad debilitante, un agente de terapia génica, un agente que trata el sistema endocrino, vitaminas, o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, la enfermedad oftalmológica comprende retinopatía externa de ocultación zonal aguda, visión de color anormal, síndrome de Adie, albinismo, amaurosis fugaz ocular, ambliopía, aniridia, anisocoria, neuropatía óptica isquémica anterior, anoftalmos, afaquia, astenopía, astigmatismo, enfermedad autoinmune blefaritis, blefaroptosis, blefarospasmo, ceguera, catarata, catarata senil, corioretinopatía central, calazión, corioretinitis, hemorragia corioretinal, coroideremia, coloboma, defectos de la visión del color, conjuntivitis, enfermedades corneales, distrofias corneales, edema corneal, úlcera corneal, opacidad corneal, erosión corneal, degeneración de célula endotelial de la córnea y distrofia o pérdida de célula endotelial, distrofia o degeneración corneal, separación del epitelio corneal, queratoconjuntivitis epidémica, calazión, enfermedades del nervio central, oclusión de arteria o vena de la retina central, arteriosclerosis de la arteria retinal, ftopsia, retinopatía diabética, atrofia corioretinal, retinopatía diabética, diplopia, distiquiasis, síndromes del ojo seco, síndrome de retracción de Duane, ectropionia, entropionia, esotropía,

5 síndrome de exfoliación, exotropía, hemorragia ocular, neoplasmas oculares, enfermedades del párpado, moscas volantes, síndrome de fibrosis general, glaucoma, glaucoma por alta tensión, glaucoma con tensión normal, atrofia de girato, hemianopsia, síndrome de Hermanski-Pudlak, orzuelo, síndrome de Homer, hiperopia histeria, hifema, iritis iridociclitis, síndrome de Kearns-Sayer, queratitis, queratocono, enfermedades del aparato lacrimal, obstrucción
 10 del conducto lacrimal, enfermedades de las lentes, disminución en actividad visual dinámica, degeneración macular, agujero macular, microftalmos, miopía, nistagmo, estrechamiento del campo visual debido a varias clases de enfermedades patológicas, trastornos de la movilidad ocular, enfermedades del nervio oculomotor, oftalmoplegia, atrofas ópticas, enfermedades del nervio óptico, neuritis óptica, neuropatía óptica, atrofia del nervio óptico, celulitis orbital, papiledema, anomalía de peter, presbicia, psicosis de pterigio, trastornos de la pupila, errores refractarios,
 15 desprendimiento de retina, enfermedades de retina, oclusión de la vena de la retina, enfermedades neovasculares retinales y coroidales, catarata debido a eliminación de ovario, catarata debido a TGF β , fibrosis macular, membrana epiretinal macular, lágrima de la retina por error refractario, retinitis proliferativa, degeneración pigmentaria de la retina, retinitis pigmentosa, retinopatía de prematuridad, retinosquiasis, escleritis, estocoma por degeneración macular senil, estrabismo, queratitis puntuada superficial de Thygeson, tracoma, uveítis, síndrome del punto blanco,
 20 trastornos de la visión o trastornos vítreos, enfermedades debido al trastorno de la glándula pituitaria cerebral y desequilibrio de hormonas, enfermedades debido a trastorno génico y enfermedades debido a trastorno inmune.

En algunas realizaciones, los agonistas de ER- β son útiles en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del comienzo o progresión, o reducción y/o derogación de los síntomas asociados con una enfermedad oftalmológica en un sujeto. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12b, enumerado en la Tabla 1.
 25 En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12f, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12h, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12p, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12s, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12u, enumerado en la Tabla 1. En otra
 30 realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12z, enumerado en la Tabla 1, o cualquier combinación de los mismos.

En otra realización, la composición para usar en el tratamiento de enfermedades oculares está en la forma de gotas oculares, lavados de ojos, pomadas, inyecciones conjuntivas o adsorbentes de lentes de contacto. En otra
 35 realización, la composición para el uso en el tratamiento de enfermedades oculares está en la forma de un comprimido, cápsula, líquido, jarabe, inyección, hap, pomada, gotas oculares, y similares, y se administra oralmente, o no oralmente tal como inyección, localmente tal como en gotas en el ojo, etc. El ingrediente efectivo puede vaporizarse o inhalarse, por ejemplo, a través de la nariz, boca o tráquea.

En alguna realización, la composición para tratar enfermedades de los ojos puede usarse con cualquier otro compuesto, que es útil en el tratamiento de los procesos indicados, como se sabe en la técnica.

35 En algunas realizaciones, las gotas oculares y lavados de ojo comprenden compuestos solubilizados en agua de fórmula VI de esta invención, que, en una realización, se disuelven en agua destilada esterilizada, BSS Plus y/o solución salina fisiológica. En otra realización, se añaden aditivos que comprenden excipientes, vehículos, controladores de pH, agentes isotónicos, conservantes, glutatión, glucosa, varias clases de sal(es), estabilizadores, refrigerantes, antioxidantes, agentes antisépticos, o cualquier combinación de los mismos. En otra realización, las
 40 gotas oculares y lavados de ojos comprenden hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa o su sal sódica, polipirrolidona, polivinilpirrolidona (que se añade y calienta) o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, los compuestos de esta invención tienen baja solubilidad en agua. En una realización, los compuestos pueden solubilizarse en agua usando ciclodextrina. En otra realización se usa α -ciclodextrina. En otra
 45 realización se usa β -ciclodextrina. En otra realización se usa γ -ciclodextrina. En otra realización se usa β -ciclodextrina hidroxialquilada.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de la fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para
 50 usar en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del comienzo o progresión o reducción y/o derogación de los síntomas asociados con un trastorno dermatológico en un sujeto. En una realización, el método comprende administrar a un sujeto una composición que comprende un compuesto y agente anti-cancerígeno, un agente inmunomodulador, un agente que trata un trastorno dermatológico, un agente anti-infeccioso, un agente de terapia
 55 génica, un agente que trata el sistema endocrino, vitaminas o una combinación de los mismos. En algunas realizaciones, los trastornos dermatológicos comprenden acné, queratosis actínica, alopecia, alopecia androgénica, alopecia areata, alopecia secundaria a la quimioterapia, alopecia secundaria a la terapia de radiación, alopecia inducida por cicatrización, alopecia inducida por el estrés, angioma, pie de atleta, prurito acuagénico, dermatitis atópica, calvicie, calvicie prematura, calvicie de patrón de hombre, calvicie androgénica, carcinoma de célula basal, quemaduras, escara, enfermedad de Behcet, blefaritis, forúnculo, enfermedad de Bowen, penfigoide bulloso, úlcera de la boca, carbunclos, celulitis, cloracné, dermatitis crónica de las manos y los pies, dishidrosis, calenturas, dermatitis de contacto, erupción serpiginosa, caspa, dermatitis, dermatitis herpetiforme, dermatofibroma, rozadura de pañal, eczema, epidermolísis bullosa, erisipelas, eritroderma, ampolla de fricción, verruga genital, hidradenitis supurativa, panal, hiperhidrosis, ictiosis, impétigo, tiña inguinal, sarcoma de Kaposi, queloide, queratoacantoma,
 60

5 queratosis pilaris, infección de piojos, liquen plano, liquen simple crónico, lipoma, linfadenitis, melanoma maligno, melasma, miliaria, molusco contagioso, dermatitis numular, enfermedad de paget del pezón, pediculosis, pénfigo, dermatitis perioral, fotoalergia, fotosensibilidad, pitiriasis rosea, pitiriasis rubra pilaris, soriasis, enfermedad de raynaud, dermatofitosis, rosácea, sarna, escleroderma, quiste sebáceo, queratosis seborreica, dermatitis seborreica, herpes zoster, cáncer de piel, pólipos cutáneos, venas en araña, carcinoma de célula escamosa, dermatitis estásica, picadura de garrapata, tiña de la barba, tiña de la cabeza, tiña del cuerpo, tiña crural, tiña del pie, tiña ungueal, tiña versicolor, tiña, tungiasis, vitiligo o verrugas.

10 En algunas realizaciones, esta invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento de enfermedad o trastorno del riñón, en donde la eficacia de dichos tratamientos se detectan por indicaciones clínicas conocidas tales como aunque no limitadas a cilindros urinarios, GFR, u otros marcadores de función renal.

15 En una realización esta invención proporciona un compuesto de fórmula VI o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento de un sujeto que sufre de procesos post-menopáusicos.

En otra realización esta invención proporciona un compuesto de fórmula VI o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en la supresión, inhibición o reducción del riesgo de procesos post-menopáusicos.

20 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, prevención, supresión, inhibición o reducción de la incidencia de sofocos, ginecomastia y/o pérdida de pelo en sujetos hembra, o en otra realización en sujetos hombres. En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, prevención, supresión, inhibición o reducción de la incidencia de sofocos, ginecomastia y/o pérdida de pelo en un sujeto macho que tiene cáncer de próstata.

En una realización, el término "sofocos" se refiere a lo siguiente: repentina sensación de calor en la parte superior o en todo el cuerpo, rubor en cara y cuello, manchas rojas que aparecen en el pecho, espalda y brazos, sudor pesado, escalofríos, etc.

30 Se va a entender que cualquier enfermedad, trastorno o proceso dependiente de hormona sexual, puede tratarse por medio de los métodos de esta invención, usando las composiciones de esta invención.

35 En una realización, los sofocos pueden tratarse con cualquier NRBA, que tiene una estructura caracterizada por la fórmula VI, como se describe en esta memoria. En una realización, los sofocos pueden tratarse, prevenirse, aliviarse con los siguientes NRBA elegidos en base a su actividad farmacológica como se demuestra en estudios de unión a receptores, transactivación del receptor de estrógeno, estudios *in vitro* de actividad de osteoblasto y osteoclasto, y estudios *in vivo*.

40 El sofoco está mediado tanto por ER- α como ER- β . En algunas realizaciones, para vencer a esto, pueden usarse agonistas selectivos de tejido de ambas isoformas. En algunas realizaciones, los efectos secundarios asociados con algunos agonistas de ER- α tales como tromboembolismo, carcinogénesis mamaria y cáncer de útero, pueden evitarse por medio de selección de agonistas de ER- β específicos para esta indicación.

45 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del comienzo o progresión o reducción y/o derogación de los síntomas asociados con estado osteopéxico en un sujeto. En una realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del comienzo o progresión o reducción y/o derogación de los síntomas asociados con un estado osteopéxico inducido por farmacoterapia en un sujeto. En algunas realizaciones, la osteopenia es un adelgazamiento suave de la masa ósea. En algunas realizaciones, la osteopenia es un precursor de la osteoporosis. En algunas realizaciones la osteopenia se define como una densidad ósea entre una desviación estándar (DE) y 2,5 DE por debajo de la densidad ósea de un adulto joven normal. En una realización, una composición que comprende un compuesto de esta invención puede administrarse con un agente anti-cancerígeno, un agente inmunomodulador, un agente antidiabético, un agente que trata el sistema cardiovascular, un agente que trata el sistema gastrointestinal, un agente que trata el sistema nervioso central, un agente que trata una enfermedad metabólica, un agente que trata una enfermedad debilitante, un agente de terapia génica, un agente que trata el sistema endocrino, un agente que trata un trastorno dermatológico, un agente anti-infeccioso, un agente que trata el hígado, un agente que trata el riñón, vitaminas o una combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, reducción de la incidencia, retraso del comienzo o progresión o reducción y/o derogación de los síntomas asociados con una combinación de enfermedades y/o trastornos en un sujeto como se describe anteriormente. En una realización, el compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, es para administrar a un sujeto con un agente anti-cancerígeno, un agente inmunomodulador, un agente antidiabético, un agente que trata el sistema cardiovascular, un agente que trata el sistema gastrointestinal, un agente que trata el sistema nervioso central, un agente que trata una enfermedad metabólica, un agente que trata una enfermedad debilitante, un agente de terapia génica, un agente que trata el sistema endocrino, un agente que trata un trastorno dermatológico, un agente anti-infeccioso, un agente que trata el hígado, un agente que trata el riñón, vitaminas, o una combinación de los mismos.

Se va a entender que los usos médicos de esta invención, como se describen en esta memoria, pueden abarcar la administración de un compuesto como se describe en esta memoria, o una composición que comprende al mismo, al sujeto, para tratar la enfermedad, trastorno o proceso indicado. Los usos médicos como se describen en esta memoria cada uno y/o todos pueden comprender además la administración de un agente terapéutico adicional como se describe en esta memoria, y como se apreciará por un experto en la técnica.

En una realización, la composición que comprende un compuesto de esta invención puede usarse en combinación con un agente anti-cancerígeno, un agente inmunomodulador, un agente antidiabético, un agente que trata el sistema cardiovascular, un agente que trata el sistema gastrointestinal, un agente que trata el sistema nervioso central, un agente que trata una enfermedad metabólica, un agente que trata una enfermedad debilitante, un agente de terapia génica, un agente que trata el sistema endocrino, un agente que trata un trastorno dermatológico, un agente anti-infeccioso, un agente que trata el hígado, un agente que trata el riñón, vitaminas, aditivos nutricionales, hormonas, cada uno y/o todos como se describen en esta memoria, o cualquier otro agente terapéutico como se describe en esta memoria, o una combinación de los mismos.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para el uso en el tratamiento de fibrosis quística y estados hipogonadales inducidos como resultado de los mismos, angioedema hereditario, osteoporosis inducida por alcohol y tabaco.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o proceso del sistema nervioso, en combinación con anti-psicóticos, tales como, por ejemplo, zotepina, haloperidol, amisulprida, risperidona, otros antagonistas del receptor de dopamina D2; anti-epilépticos, tales como ácido valproico, carbamazepina, oxcarbamazepina, etc. o combinaciones de los mismos.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula VI como se describe en esta memoria o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, o una composición que comprende los mismos, para usar en la mejora de perfil lipídico de la sangre, aumento de masa/BMD/fortaleza/función ósea; disminución de grasa corporal en un sujeto.

En una realización el sujeto tiene un desequilibrio, trastorno o enfermedad hormonal. En otra realización, el sujeto tiene menopausia.

El colesterol, triacilglicerol y otros lípidos se transportan en los fluidos corporales mediante lipoproteínas que pueden clasificarse según su densidad, por ejemplo, las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Se ha mostrado que altos niveles de LDL- Colesterol en la sangre correlacionan con aterosclerosis que es una enfermedad progresiva caracterizada en parte por la sedimentación de lípidos en las paredes internas de arterias, particularmente de arterias coronarias. También se ha mostrado que un alto nivel en sangre de LDL- Colesterol correlaciona con enfermedad cardíaca coronaria. Además, existe una correlación negativa entre los niveles en sangre de HDL colesterol y enfermedad cardíaca coronaria.

El nivel de colesterol total en sangre, que es la suma de HDL- Colesterol, LDL- Colesterol, VLDL-Colesterol y quilomícron- Colesterol, no es necesariamente predictivo del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria y aterosclerosis.

La correlación entre aterosclerosis y niveles de LDL colesterol, sin embargo, es mucho mayor que una correlación similar entre aterosclerosis y niveles totales de colesterol en suero.

En una realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula VI o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en la mejora del perfil lipídico y/o reducción de los niveles de lípido circulante en un sujeto. En algunas

- realizaciones, según este aspecto de la invención, el sujeto sufre de uno o más procesos seleccionados del grupo que consiste en aterosclerosis y sus enfermedades asociadas, envejecimiento prematuro, enfermedad de Alzheimer, ictus, hepatitis tóxica, hepatitis vírica, insuficiencia vascular periférica, enfermedad renal e hiperglucemia, y la invención proporciona un compuesto o composición que comprende los mismos, como se describe en esta memoria, que en algunas realizaciones afecta positivamente a un perfil lipídico en el sujeto, que es un medio por el que la invención es útil en el tratamiento de las enfermedades, trastornos y procesos indicados.
- En una realización, la invención proporciona el tratamiento de aterosclerosis y sus enfermedades asociadas, tal como por ejemplo, trastornos cardiovasculares, trastornos cerebrovasculares, trastornos vasculares periféricos, trastornos vasculares intestinales o combinaciones de los mismos.
- En una realización los trastornos cardiovasculares comprenden hipertensión (HTN), enfermedad de arteria coronaria (CAD) o perfusión del miocardio. En otra realización, esta invención proporciona métodos de uso de los compuestos NRBA como se describen en esta memoria para promover la proliferación de células de músculo liso aórtico. En otra realización esta invención proporciona compuestos de fórmula VI como se describen en esta memoria para tratar arteriosclerosis. En una realización esta invención proporciona el uso de los compuestos como se describen en esta memoria en conjunto con stents vasculares. En algunas realizaciones los compuestos de esta realización podrían incorporarse en el stent como un recubrimiento para retrasar la fibrosis vascular y el remodelado, proliferación y migración de células vasculares, etc., que a menudo provocan el fallo del stent o restenosis. En otra realización esta invención proporciona los compuestos de fórmula VI como se describen en esta memoria para disminuir la presión sanguínea. En otra realización esta invención proporciona compuestos de fórmula VI como se describe en esta memoria para el uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos cardíacos que comprenden cardiomiopatía, disfunciones cardíacas tales como infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca y fallo cardíaco cognitivo. En otras realizaciones esta invención proporciona los compuestos de fórmula VI como se describen en esta memoria para la cardioprotección que comprende cardioprotección en resistencia a la insulina; tratamiento de diabetes tipo I y II, síndrome metabólico, síndrome X y/o alta presión sanguínea.
- En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, prevención, reducción del riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular y/o cerebrovascular en un sujeto.
- En una realización, los compuestos de esta invención reducen los niveles de LDL y colesterol total. En otra realización el compuesto de esta invención reduce los niveles de LDL y colesterol total en un sujeto.
- En otra realización, los compuestos de esta invención se van a co-administrar con agentes elevadores de HDL. En otra realización, un compuesto de esta invención se co-administra con un agente elevador de HDL. En otra realización, los agentes elevadores de HDL incluyen niacina. En otra realización los agentes elevadores de HDL incluyen fibratos que incluyen gemfibrozilo (Lopid), tiourea basada en análogos de gemfibrozilo y fenofibrato (TriCor).
- En otra realización, los agentes elevadores de HDL incluyen estatinas. En otra realización, los agentes elevadores de HDL incluyen 1-hidroxiálquil-3-feniltiourea y análogos del mismo.
- En una realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula VI o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en la reducción de los niveles de lípido circulante en un sujeto. En una realización, el sujeto sufre aterosclerosis y sus enfermedades asociadas, envejecimiento prematuro, enfermedad de Alzheimer, ictus, hepatitis tóxica, hepatitis vírica, insuficiencia vascular periférica, enfermedad renal, hiperglucemia o cualquier combinación de las mismas.
- En una realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento de aterosclerosis y sus enfermedades asociadas, tal como, por ejemplo, trastornos cardiovasculares, trastornos cerebrovasculares, trastornos vasculares periféricos, o trastornos vasculares intestinales en un sujeto. La invención puede comprender además la co-administración, administración posterior o anterior con un agente o agentes, que se conocen por ser útiles en el tratamiento de trastornos cardiovasculares, trastornos cerebrovasculares, trastornos vasculares periféricos o trastornos vasculares intestinales.
- Células cardiovasculares, además de tejidos reproductivos, hueso, hígado y cerebro, expresan ambos de los receptores de estrógenos conocidos, receptor- α de estrógeno (ER- α) y receptor- β de estrógeno (ER- β). Estos receptores son dianas importantes para el estrógeno endógeno, terapia de sustitución de estrógenos (ERT), y agonistas de estrógeno farmacológico. Complejos de estrógeno-receptor de estrógeno sirven como factores de transcripción que promueven la expresión génica con un amplio intervalo de efectos vasculares, que incluyen la regulación del tono vasomotor y respuesta a la lesión, que puede ser protectora frente al desarrollo de aterosclerosis y enfermedades isquémicas. Receptores de estrógeno en otros tejidos, tal como el hígado, pueden mediar tanto efectos beneficiosos (por ejemplo, cambios en la expresión génica de apoproteína que mejoran los perfiles lipídicos) y efectos adversos (por ejemplo, aumentos en expresión génica de proteínas de coagulación y/o disminuciones en proteínas fibrinolíticas). Se reconocen dos efectos generales vasculares mediados por estrógeno. La vasodilatación transitoria, rápida, se da en unos pocos minutos después de la exposición a estrógenos, independientemente de

cambios en expresión génica. Los efectos a más largo plazo de estrógeno en la vasculatura, tales como los referidos para limitar el desarrollo de lesiones ateroscleróticas o lesión vascular, se dan durante horas a días después de tratamiento de estrógeno y tienen como alteraciones distintivas en expresión génica vascular. La progesterona y otros receptores hormonales se expresan también en la vasculatura.

- 5 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para el uso en la mejora de un perfil lipídico en un sujeto. En algunas realizaciones los agonistas de ER- β son útiles en la mejora de un perfil lipídico en un sujeto. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12b, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12f, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12h, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12p, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12s, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12u, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12z, enumerado en la Tabla 1, o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, la frase "que mejora un perfil lipídico" puede referirse a la disminución de niveles de lípido circulante patogénico, disminución de formación de placa en la vasculatura, alteración de relaciones de HDL/LDL circulante, relaciones que reducen la relación de niveles de LDL a niveles de HDL, disminución de niveles de colesterol circulante, prevención de acumulación de lípidos en vasculatura, o cualquier combinación de los mismos, u otros efectos terapéuticos relacionados con ellos, como se apreciará por un experto en la técnica.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, prevención, reducción del riesgo de mortalidad de enfermedad, trastorno o proceso de vasculatura en un sujeto.

En una realización, la enfermedad, trastorno o proceso de vasculatura puede comprender, entre otros, proliferación de célula lisa aórtica, restenosis, lesión por reperfusión, proliferación de células de músculo liso vascular o vasoespasmo.

El receptor de estrógeno de receptores ER- α y ER- β media muchos de los efectos cardiovasculares de estrógeno y se expresa en células vasculares de macho y hembra. En una realización, la deficiencia de estrógenos está asociada con riesgo aumentado de desarrollo de enfermedad de arteria coronaria. La terapia de sustitución de estrógenos atenúa este riesgo en mujeres posmenopáusicas. En una realización los compuestos NRBA de esta invención median la expresión génica en células vasculares, median la función del canal de iones, elaboran la respuesta a sustancias vasoactivas, además de proliferación y migración de células de músculo liso vascular y proliferación de células endoteliales. ER α y ER- β se expresan en células del músculo liso vascular derivado tanto de hombres como mujeres.

En una realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula VI o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en la mejora de la función de arteria coronaria. En una realización, esta invención proporciona un método de a) inducción rápida, relajación dependiente de NO y dependiente del músculo liso del endotelio; b) inducción rápida, relajación independiente del músculo liso independiente de NO; y c) atenuación del estrangulamiento del músculo liso. En algunas realizaciones el músculo liso es músculo liso vascular. En algunas realizaciones el músculo liso vascular es aórtico. En algunas realizaciones de esta invención el músculo liso vascular está en una arteria. En algunas realizaciones de esta invención el músculo liso vascular es una vena. En otras realizaciones de esta invención, el músculo liso vascular está en la arteria intra-renal, arterias pulmonares, microcirculación, arteria coronaria, vena portal hepática, etc.

En otra realización, esta invención proporciona formación de óxido nítrico e inhibición de O₂⁻. En otra realización esta invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el control de la vasoreactividad de la arteria coronaria en machos y hembras y regulación de la formación de NO y O₂⁻ vascular.

Los efectos vasculares de estrógenos pueden dividirse en efectos no genómicos y crónicos. Los efectos vasculares no genómicos pueden aplicarse para estimular o mejorar la circulación arterial coronaria epicárdica. Según estos aspectos, dichos efectos se afectan administrando un NRBA de esta invención o una composición que comprende el mismo.

En una realización, los compuestos de esta invención implican activación de NO sintasa. En una realización, los compuestos de esta invención activan los canales BK en células de músculo liso nativo por medio de un mecanismo no genómico. Los canales BK se refieren a canales de potasio sensible a Ca²⁺ de gran conductancia. Según estos aspectos, administrar un NRBA de esta invención o una composición que comprende el mismo es útil en aplicaciones relacionados con él.

- 5 En una realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, prevención, reducción del riesgo de mortalidad de enfermedad cardiovascular y/o cerebrovascular en un sujeto. En algunas realizaciones los agonistas de ER- β son útiles en el tratamiento, prevención, reducción del riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular y/o cerebrovascular en un sujeto. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12b, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12f, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12h, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12p, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12s, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12u, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12z, enumerado en la Tabla 1, o cualquier combinación de los mismos.
- 10 En una realización, la enfermedad cardiovascular comprende, entre otras, aterosclerosis de las arterias coronarias, angina de pecho e infarto de miocardio. En una realización, la enfermedad cerebrovascular comprende, entre otros, aterosclerosis de las arterias intracraneales o extracraneales, ictus, síncope y ataques isquémicos transitorios.
- 15 El término "presión sanguínea aumentada" o "hipertensión" se refiere, en otras realizaciones, a una presión sanguínea repetidamente alta por encima de 140 sobre 90 mmHg. La presión sanguínea crónicamente elevada puede provocar cambios del vaso sanguíneo en el fondo del ojo, engrosamiento del músculo cardiaco, fallo renal y daño cerebral.
- 20 El término "ictus" se refiere, en otras realizaciones, a daño a células nerviosas en el cerebro debido a insuficiente suministro sanguíneo a menudo provocado por un vaso sanguíneo que estalla o un coágulo de sangre. El término "enfermedad cardíaca", en otras realizaciones, se refiere a un mal funcionamiento en la función y actividad normal cardíaca, incluyendo fallo cardíaco.
- 25 En una realización, los compuestos como se describen en esta memoria son útiles en el tratamiento, prevención, supresión, inhibición o reducción de un trastorno metabólico asociado con la obesidad, por ejemplo hipertensión, osteoartritis, presión sanguínea aumentada, ictus o enfermedad cardíaca.
- 30 En una realización, el sujeto para el que se ve el tratamiento por medio de los métodos de esta invención es uno con hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia es un signo de un problema subyacente que está provocando que el páncreas secrete cantidades excesivas de insulina. La causa más común de hiperinsulinemia es resistencia a la insulina, un proceso en que tu cuerpo es resistente a los efectos de insulina y el páncreas intenta compensar haciendo más insulina. La hiperinsulinemia está asociada con diabetes tipo II.
- 35 En una realización, el sujeto para el que se ve el tratamiento por medio de los métodos de esta invención es uno con resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina es un proceso en que las cantidades normales de insulina son inadecuadas para producir una respuesta normal a la insulina a partir de células de grasa, músculo e hígado. La resistencia a la insulina en células de grasa dan por resultado hidrólisis de triglicéridos almacenados, que eleva los ácidos grasos libres en el plasma sanguíneo. La resistencia a la insulina en músculo reduce la absorción de glucosa mientras la resistencia a la insulina en hígado reduce almacenaje de glucosa, sirviendo ambos efectos para elevar la glucosa en sangre. Altos niveles en plasma de insulina y glucosa debido a la resistencia a la insulina a menudo lleva al síndrome metabólico y diabetes tipo II.
- 40 En una realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula VI o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento de enfermedad vascular en un sujeto humano.
- 45 En una realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula VI o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, prevención, supresión de la inhibición de aterosclerosis.
- 50 En una realización la aterosclerosis se refiere a una enfermedad compleja, lenta, que puede comenzar con daño a la capa más interna de la arteria. En otra realización las causas de daño a la pared arterial pueden incluir a) niveles elevados de colesterol y en la sangre; b) alta presión sanguínea; c) humo de tabaco, d) diabetes. En otra realización, el proceso es tratable en un fumador, a pesar del hecho de que el humo de tabaco puede empeorar mucho la aterosclerosis y acelerar su crecimiento en las arterias coronarias, la aorta y arterias en las piernas. De forma similar, en otra realización, los métodos de esta invención pueden ser útiles en el tratamiento de sujetos con una historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura que tienen un riesgo aumentado de aterosclerosis.
- 55 La hipertensión es otro factor comórbido para la enfermedad renal. En algunas realizaciones, el tratamiento de enfermedad renal según la presente invención puede comprender tratamiento concomitante con un compuesto de esta invención y un agente que trata hipertensión.

En una realización, el compuesto de fórmula VI como se describe en esta memoria es útil en el tratamiento de inflamación y trastornos relacionados tales como: a) prevención, tratamiento o inversión de artritis; b) prevención, tratamiento o inversión de un proceso artrítico tal como enfermedad de Behcet (vasculitis autoinmune), bursitis, cristal de dihidrato de pirofosfato de calcio (CPPD), enfermedad de deposición (o pseudogota), síndrome de túnel carpiano, trastornos de tejido conectivo, enfermedades de Crohn, síndrome de Ehlers-Danlos (EDS), fibromialgia, gota, artritis infecciosa, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), artritis juvenil, lupus sistémico eritematoso (SLE), enfermedad de Lyme, síndrome de Marfan, miositis, osteoartritis, poliarteritis nodosa, polimialgia reumática, soriasis, artritis sorriática, fenómeno de Raynaud, síndrome de distrofia simpática refleja, síndrome de Reiter, artritis reumatoide, escleroderma, síndrome de Sjögrens, tendonitis o colitis ulcerosa; c) prevención, tratamiento o inversión de una enfermedad autoinmune.

En una realización, los compuestos y/o composiciones y/o métodos de uso de los mismos son para el tratamiento de sujetos humanos, en donde, en una realización, el sujeto es macho, o en otra realización, el sujeto es hembra.

En una realización, los métodos de la presente invención comprenden administrar un compuesto de la invención como el único ingrediente activo. Sin embargo, se abarcan también en el alcance de la presente invención métodos para, terapia hormonal, ojo seco, tratamiento de cáncer de próstata, retraso en la progresión de cáncer de próstata y para la prevención y/o tratamiento de la recurrencia de cáncer de próstata, tratamiento de osteoporosis, que comprende administrar los compuestos en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Estos agentes incluyen, aunque no están limitados a: antiestrógenos, fármacos anti-cancerígenos, inhibidores de 5-alfa-reductasa, inhibidores de aromataasa, progestinas, agentes que actúan a través de otros receptores nucleares de hormonas, progesterona, estrógeno, inhibidores de PDE5, apomorfina, bisfosfonato y uno o más NRBA adicionales.

Así, en una realización, los métodos de la presente invención comprenden administrar el compuesto de esta invención en combinación con fármaco de diabetes tal como troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona. En otra realización, los métodos de la presente invención comprenden administrar el compuesto en combinación con un análogo de LHRH. En otra realización, los métodos de la presente invención comprenden administrar el compuesto en combinación con un antiandrógeno reversible. En otra realización, los métodos de la presente invención comprenden administrar el compuesto, en combinación con un antiestrógeno. En otra realización, los métodos de la presente invención comprenden administrar el compuesto, en combinación con un fármaco anticancerígeno. En otra realización, los métodos de la presente invención comprenden administrar el compuesto, en combinación con un inhibidor de 5-alfa-reductasa. En otra realización, los métodos de la presente invención comprenden administrar el compuesto, en combinación con un inhibidor de aromataasa. En otra realización, los métodos de la presente invención comprenden administrar el compuesto, en combinación con una progestina. En otra realización, los métodos de la presente invención comprenden administrar el compuesto, en combinación con un agente que actúa a través de otros receptores nucleares de hormonas. En otra realización, los métodos de la presente invención comprenden administrar el compuesto, en combinación con unos moduladores del receptor de estrógenos selectivos (SERM). En otra realización, los métodos de la presente invención comprenden administrar el compuesto, en combinación con una progesterona. En otra realización, los métodos de la presente invención comprenden administrar el compuesto, en combinación con un estrógeno. En otra realización, los métodos de la presente invención comprenden administrar el compuesto, en combinación con un inhibidor de PDE5. En otra realización, los métodos de la presente invención comprenden administrar el compuesto, en combinación con apomorfina. En otra realización, los métodos de la presente invención comprenden administrar el compuesto, en combinación con un bisfosfonato. En otra realización, los métodos de la presente invención comprenden administrar el compuesto, en combinación con uno o más SARM. En algunas realizaciones, los métodos de la presente invención comprenden preparados combinados que comprenden el compuesto y un agente como se describe anteriormente. En algunas realizaciones, los preparados combinados pueden variarse, por ejemplo, para hacer frente a las necesidades de una subpoblación de pacientes a tratar o las necesidades del paciente individual cuyas necesidades diferentes pueden deberse a la enfermedad particular, gravedad de la enfermedad, edad, sexo o peso corporal como puede determinarse fácilmente por un experto en la técnica. En algunas realizaciones, los métodos de la presente invención comprenden métodos de medicina personalizados que tratan las necesidades de un paciente individual. En una realización, diferentes necesidades pueden deberse a la enfermedad particular, gravedad de la enfermedad, el estado médico total de un paciente o la edad del paciente. En algunas realizaciones, la medicina personalizada es la aplicación de datos genómicos para dirigir mejor el reparto de intervenciones médicas. Los métodos de medicina personalizada, en algunas realizaciones, sirven como una herramienta en el descubrimiento y ensayo clínico de nuevos productos de la presente invención. En una realización, la medicina personalizada implica la aplicación de herramientas diagnósticas útiles clínicamente que pueden ayudar a determinar una predisposición del paciente a una enfermedad o proceso particular. En algunas realizaciones, la medicina personalizada es una aproximación comprensiva que utiliza el análisis molecular tanto de pacientes como de individuos sanos para guiar decisiones a través de todas las etapas del descubrimiento y desarrollo de compuestos farmacéuticos y diagnósticos; y aplicar este conocimiento en práctica clínica para un reparto más eficiente del cuidado de la salud segura y de calidad a través de prevención, diagnosis, tratamiento y métodos de monitorización mejorados.

El daño oxidativo puede comprender daño a células y tejido, provocado por oxidación de varios productos celulares, que a través de la producción de peróxidos y radicales libres dañan componentes de la célula y el tejido, por ejemplo, dañando la integridad celular, membranas celulares, ADN, etc.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, prevención, inhibición reduciendo la incidencia de enfermedades, trastornos o procesos relacionados con daño oxidativo en un sujeto.

- 5 En algunas realizaciones, las enfermedades, trastornos o procesos relacionados con daño oxidativo pueden comprender cánceres; trastornos de la piel; enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple y esclerosis lateral amiotrófica; enfermedades vasculares tal como ictus y varias demencias relacionadas con la edad y aterosclerosis; o degeneración macular relacionado con la edad.
- 10 La inflamación es un proceso común y potencialmente debilitante que se da cuando los glóbulos blancos y compuestos químicos endógenos que pueden protegernos de la infección y sustancias extrañas tal como bacterias y virus actúan en el tejido que rodea una herida o infección. En algunas enfermedades, sin embargo, el sistema de defensa corporal (sistema inmune) desencadena una respuesta inflamatoria cuando no hay sustancias extrañas con que luchar. En estas enfermedades, denominadas enfermedades autoinmunes, el sistema inmune normalmente protector del cuerpo provoca el daño a sus propios tejidos. El cuerpo responde como si los tejidos normales estuvieran infectados o como algo anormal. Algunos, aunque no todos los tipos de artritis son el resultado de inflamación mal dirigida. La artritis es un término general que describe la inflamación en articulaciones y afecta a más del 2-4% de la población mundial. Hay muchas medicinas disponibles para disminuir la hinchazón e inflamación y prevén o minimizan de forma esperanzadora la progresión de la enfermedad inflamatoria. Las medicaciones incluyen fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (NSAID - tal como aspirina, ibuprofeno o naproxeno), corticosteroides (tal como prednisona), medicaciones anti-malaria (tal como hidroxiclороquina), y otras medicaciones que incluyen oro, metotrexato, sulfasalazina, penicilamina, ciclofosfamida y ciclosporina.

25 El papel de receptor de estrógeno y sus ligandos como terapia para la inflamación ha estado bajo consideración. Los efectos se contemplan por estar mediados por la isoforma ER- β . El tratamiento de ratas con estradiol o SERMs tal como raloxifeno y tamoxifeno se ha mostrado que reduce la incidencia de respuestas inflamatorias inducidas por lipo-polisacáridos. Una de las rutas a través de la que se median las respuestas inflamatorias es a través de la activación de la ruta NF κ B. Los ligandos del receptor nuclear inhiben la actividad NF κ B a través de la interacción proteína-proteína. Recientemente se mostró que los SERM inhiben las respuestas inflamatorias inhibiendo la función NF κ B sin que tenga efectos estrogénicos en otros tejidos reproductivos.

30 En una realización, los compuestos NRBA como se describen en esta memoria son útiles en el tratamiento de inflamación y trastornos relacionados tales como: a) prevención, tratamiento o inversión de artritis; b) prevención, tratamiento o inversión de un proceso artrítico tal como enfermedad de Behcet (vasculitis autoinmune), bursitis, cristal de dihidrato de pirofosfato de calcio (CPPD), enfermedad de deposición (o pseudogota), síndrome de túnel carpiano, trastornos de tejido conectivo, enfermedades de Crohn, síndrome de Ehlers-Danlos (EDS), fibromialgia, gota, artritis infecciosa, enfermedad inflamatoria del intestino (IBD), artritis juvenil, lupus sistémico eritematoso (SLE), enfermedad de Lyme, síndrome de Marfan, miositis, osteoartritis, poliarteritis nodosa, polimialgia reumática, soriasis, artritis sorriática, fenómeno de Raynaud, síndrome de distrofia simpática refleja, síndrome de Reiter, artritis reumatoide, escleroderma, síndrome de Sjögrens, tendonitis o colitis ulcerosa; c) prevención, tratamiento o inversión de una enfermedad autoinmune; d) enfermedad crónica del riñón (CKD).

40 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, prevención, inhibición por reducción de la incidencia de enfermedades, trastornos o procesos inflamatorios en un sujeto. En algunas realizaciones los agonistas de ER- β son útiles en el tratamiento, prevención, inhibición o reducción de la incidencia de enfermedades, trastornos o procesos inflamatorios en un sujeto. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12b, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12f, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12h, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12p, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12s, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12u, enumerado en la Tabla 1. En otra realización, el agonista de ER- β de esta invención es el compuesto 12z, enumerado en la Tabla 1, o cualquier combinación de los mismos.

55 En algunas realizaciones, los agonistas de ER- β de esta invención inhiben la proliferación epitelial-estroma (Figura 3, Ejemplo 4) que puede afectar al desarrollo de obstrucción anatómica, que puede reducir la inflamación y así, tratar la inflamación. En una realización, los agonistas de ER- β de esta invención relajan el músculo liso que puede disminuir los síntomas del tracto de orina, afectan el desarrollo de HBP, que puede reducir la inflamación y así, tratar la inflamación.

En algunas realizaciones, las enfermedades, trastornos o procesos inflamatorios que pueden comprender inflamación aguda, artropatías (en general), artritis reumatoide, eritema de lupus sistémico, asma, inflamación aguda,

inflamación crónica, daño de articulaciones, hinchado de articulaciones, erosión de articulaciones, sepsis o cualquier combinación de los mismos.

5 En una realización, la inflamación de articulaciones es una de las causas más comunes de dolor, cojera y pérdida de actividad física, no solo en humanos sino en animales, particularmente caballos. Este proceso debilitante está marcado por edema, rojez, calor y dolor. Si se deja sin tratar, la inflamación de las articulaciones puede llevar además a la destrucción del sinovio de la articulación y el cartílago articular produciendo un proceso debilitante permanente. El edema, rojez y dolor que se da durante la inflamación son el resultado de cambios fisiológicos en la articulación. Por ejemplo, la permeabilidad de la membrana sinovial aumenta durante la inflamación permitiendo al fluido sinovial filtrarse en los tejidos de la articulación. Las alteraciones en el flujo sanguíneo y presión en el sistema vascular de la articulación también se da durante la inflamación. Además, la actividad metabólica de las células de la articulación aumenta durante la inflamación.

10 En otra realización, la invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, prevención, inhibición por reducción de la incidencia de inflamación de articulación en un sujeto.

15 En una realización, los NRBA de esta invención unen su receptor parecido a la superficie celular, translocan al núcleo de la célula y ejerce sus efectos. En una realización, dichos efectos pueden comprender, entre otros, la regulación de expresión génica particular, y puede a su vez jugar un papel en la inhibición de apoptosis, activación de rutas de proteína quinasa y otros.

20 En otra realización, los NRBA de esta invención unen receptores parecidos y translocan con la mitocondria, con lo cual se asocian con ADN mitocondrial, y a su vez juegan un papel en la actividad de la cadena respiratoria aumentada, inhibición de apoptosis inducida por TGF β y/o activación de superóxido de manganeso dismutasa, y otros.

25 Las superóxido dismutasas (SODs) son enzimas clave en la defensa celular frente a la oxidación de radicales libres. Catalizando la degradación del radical libre superóxido a agua y peróxido de hidrógeno, los SOD, juegan un papel importante en la reducción del daño asociado con, por ejemplo, lesión isquémica, enfermedad crónica de pulmón, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Down, trastornos inflamatorios, enfermedad cardiovascular, debilitamiento del sistema inmune, disfunción cerebral, cataratas y otros aspectos del envejecimiento y enfermedad degenerativa.

30 En una realización, esta invención proporciona un compuesto de fórmula VI, o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, para usar en el tratamiento, mejora y/o prevención de daño mediado por especies reactivas en un sujeto. En una realización, la especie reactiva comprende intermedios de oxígeno reactivo y el NRBA promueve o mejora la actividad de superóxido dismutasa celular. En una realización, la especie reactiva comprende intermedios de nitrógeno reactivo y el NRBA promueve o mejora la actividad de óxido nítrico sintasa celular.

35 En algunas realizaciones, dicho daño se asocia con una variedad de enfermedades, tales como, aunque no limitadas a enfermedad cardiovascular, tal como enfermedad cardíaca coronaria y aterosclerosis, enfermedad neurodegenerativa, tal como enfermedad de Alzheimer y/o esclerosis múltiple, infección, por ejemplo, infección HCV y complicaciones de la misma, enfermedad autoinmune, tal como lupus, cáncer y otras, como se aprecia por un experto en la técnica.

40 En algunas realizaciones, dicha actividad da por resultado la supresión de apoptosis patológica, por ejemplo, como se da en varios estados de enfermedad, tal como enfermedades o trastornos neurodegenerativos, glaucoma, enfermedad autoinmune y otros como se apreciará por un experto en la técnica.

45 En algunas realizaciones, los compuestos de esta invención, caracterizados por la estructura de fórmula VI, y que incluyen cualquier realización de los mismos, se localizan en el citosol de una célula, o en orgánulos citosólicos, tal como mitocondria, en donde dichos compuestos pueden afectar las rutas de señalización celular, y efectuar así los métodos como se describe en esta memoria. Por ejemplo, y en una realización, los compuestos pueden interactuar con proteínas celulares y sinergizar así un efecto deseado, en algunas realizaciones, en rutas de señalización en la célula, produciendo el efecto deseado. En otras realizaciones, los compuestos de fórmula VI antagonizan una respuesta particular o ruta en la célula, que de otra forma produce un efecto indeseado, por ejemplo, exacerbar la enfermedad, y así los compuestos como se describen en esta memoria son efectivos en dichos métodos por su capacidad para interrumpir o interferir o antagonizar los mecanismos patogénicos en una célula o en un sujeto.

50 En algunas realizaciones, los agentes de esta invención, pueden alterar las rutas de señalización intracelular o capacidad de respuesta a dichas rutas o cascadas.

55 En algunas realizaciones, los efectos corriente abajo de los compuestos de esta invención, caracterizados por las estructuras de fórmula, y que incluyen cualquier realización de las mismas, pueden controlarse por rutas de señalización quinasa intracelular activadas por factores de crecimiento. En algunas realizaciones, los compuestos pueden afectar la señalización corriente abajo de unión de una hormona a su receptor, por ejemplo, con el caso de

5 glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3), una quinasa efectora de la ruta de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), puede activarse por administración de un compuesto de esta invención y a su vez afectar la actividad de ERalfa en células específicas, por ejemplo en células de neuroblastoma, y efectuar así algunos de los métodos de esta invención. En algunas realizaciones, los compuestos de esta invención pueden dar por resultado una mayor expresión de GSK3, que a su vez estimula o aumenta la expresión génica dependiente de ER.

Se va a entender que cualquier uso de cualquiera de los compuestos como se describen en esta memoria pueden usarse en el tratamiento de cualquier enfermedad, trastorno o proceso como se describe en esta memoria, y representa una realización de esta invención.

10 Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar más completamente las realizaciones preferidas de la invención. Sin embargo, no deberían considerarse de ningún modo como limitantes del amplio alcance de la invención. En la medida en que los siguientes ejemplos no se refieren a la síntesis, actividad o uso de compuestos de Fórmula VI, son ejemplos comparativos que no son parte de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

15 Afinidades de unión al receptor de estrógeno, actividad agonista y antagonista de algunas realizaciones de NRBA de la invención

Materiales y Métodos:

La afinidad de unión a ER se determinó por medio de los siguientes métodos:

Método 1:

20 El receptor de estrógeno recombinante humano (ER) se expresó en células Sf9 de insecto y un ensayo de unión competitiva radiactiva se realizó usando estradiol tritiado. Si los NRBA ensayados mostraron una inhibición de >> 50% de unión de [³H] estradiol a 1 μM (1000 μM) de concentración, los compuestos se ensayaron usando cuatro concentraciones para determinar los estimados de IC₅₀ y Ki.

Método 2:

25 La afinidad de unión al receptor de estrógeno (ER) de los NRBA se determinó además usando un ensayo de unión a radioligando competitivo *in vitro* con [³H]-estradiol ([³H]-E₂, PerkinElmer), un ligando de alta afinidad tanto para ERα como para ERβ. La constante de disociación en el equilibrio (K_d) de [³H]-E₂ se determinó incubando concentraciones crecientes de [³H]-E₂ (0,01 a 10 nM) con dominio de unión al ligando ERα o β expresado de forma bacteriana (LBD) a 4°C durante 18 horas (h). La unión no específica se determinó añadiendo 1000 nM E₂ a la mezcla de incubación.
30 Se determinó que la concentración mínima de [³H]-E₂ necesaria para saturar los sitios de unión de ERα y ERβ en la mezcla de incubación fue 1 nM, respectivamente. La afinidad de unión de los NRBA se determinó bajo condiciones idénticas incubando concentraciones crecientes (3×10⁻² a 1.000 nM) de ligando con LBD ER aislado y [³H]-E₂ 1 nM. Después de la incubación, [³H]-E₂ unido y libre se separó usando filtración al vacío con el Cosechador (PerkinElmer).
35 Brevemente, la mezcla de incubación se filtró a través de un filtro de unión con proteína de alta afinidad, y se lavó varias veces para eliminar cualquier radioactividad no unida. El plato de filtro se secó al aire y se selló en el fondo. El cóctel de centelleo se añadió a cada pocillo y la parte superior del plato se selló. La radiactividad se contó en un Contador de Centelleo de Microplato TopCount NXT.

40 La unión específica de [³H]-E₂ (B) a cada concentración de NRBA se obtuvo restando la unión no específica de [³H]-E₂, y se expresó como un porcentaje de la unión específica de [³H]-E₂ en la ausencia del NRBA (B₀). La concentración del NRBA que reduce la unión específica de [³H]-E₂ al 50% (IC₅₀) se determinó ajustando por ordenador los datos por análisis de regresión no lineal usando SigmaPlot (SPSS Inc., Chicago, IL) a la siguiente ecuación:

$$B = B_0 * [1 - C / (IC_{50} + C)]$$

donde C es la concentración de SERM.

45 La constante de disociación en el equilibrio (K_i) del NRBA se calculó por:

$$K_i = K_d * IC_{50} / (K_d + L)$$

donde K_d es la constante de disociación en el equilibrio de [³H]-E₂ (ERα=0,65 nM, ERβ=1,83 nM), y L es la concentración de [³H]-E₂ (1 nM).

50 La Tabla 1 presenta una serie de NRBA. Los NRBA representativos se describen posteriormente, cuya actividad se proporciona bajo condiciones experimentales específicas. Se va a entender que mientras los compuestos indicados

pueden mostrar una actividad particular (por ejemplo, compuesto 12b es un agonista) bajo las condiciones experimentales empleadas, como una función, en algunas realizaciones de las células particulares utilizadas, etc., dichos compuestos pueden poseer actividad alterna o variada en diferentes marcos experimentales.

- 5 Ejemplos representativos de los NRBA de esta invención y su actividad bajo las condiciones indicadas son como sigue. En la medida en que los siguientes compuestos no son compuestos de fórmula VI, no son parte de la invención:

Tabla 1:

NÚM. DE COMPUESTO y NOMBRE IUPAC	CARACTERIZACIÓN FÍSICA
Estradiol (E2)	
Propilpirazol triol (PPT)	
Dipropionitrilo (DPN)	
12a 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 67% de rendimiento. P.f. 312,3-313,4°C. ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10,30 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,26 (d, 1H, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,20 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,97 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 8,7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2,4 Hz), 6,93 (d, 1H, <i>J</i> = 2,4 Hz), 6,85 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,49 (d, 1H, <i>J</i> = 7,5 Hz). MS <i>m/z</i> 276 (M+Na) ⁺ .
12b 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-isoquinolin-1(2H)-ona;	sólido blanco. 49% de rendimiento. P.f. 264,0-266,0°C. ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10,58 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,22 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,09 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 7,04 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 8,7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2,4 Hz), 6,84 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz). MS <i>m/z</i> 334 (M+H) ⁺ .
12c 4-bromo-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 24% de rendimiento. P.f. 266,3-266,8°C. ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 9,78 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,79 (s, 1H), 7,25 (d, 2H, <i>J</i> = 9,0 Hz), 7,22 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 9,0 Hz, <i>J</i> ₂ = 2,4 Hz), 6,85 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz). MS <i>m/z</i> 345 (M+H) ⁺ .
12d 4-bromo-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6-hidroxi-isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 79% de rendimiento. P.f. 254,3-254,6°C. ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10,74 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,77 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 11,7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2,4 Hz), 7,11-6,99 (m, 4H). MS <i>m/z</i> 351 (M+H) ⁺ .
12e 4-bromo-2-(4-fluorofenil)-6-hidroxi-isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 83% de rendimiento. P.f. 250,4-250,9°C. ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10,76 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 2H), 7,11 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 7,06 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 8,7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2,4 Hz). MS <i>m/z</i> 336 (M+H) ⁺ .
12f 4-cloro-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 67% de rendimiento. P.f. 288,6-289,6°C. ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10,72 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,67 (s, 1H), 7,23 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,11 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 7,06 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 8,7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2,1 Hz), 6,84 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz). MS <i>m/z</i> 288 (M+H) ⁺ .
12g 4-cloro-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6-hidroxi-isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 50% de rendimiento. P.f. 264,0-264,5°C. ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10,75 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 12,0 Hz, <i>J</i> ₂ = 2,4 Hz), 7,12-7,00 (m, 4H). MS <i>m/z</i> 304 (M+H) ⁺ .
12h 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-yodoisoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 80% de rendimiento. P.f. 249,3-249,8°C. ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10,66 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,08 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,74 (s, 1H), 7,21 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,02-6,98 (m, 2H), 6,84 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz). MS <i>m/z</i> 378 (M-H) ⁻ .
12i 4-bromo-6-hidroxi-2-(3-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 84% de rendimiento. P.f. 274,2-274,8°C. ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10,74 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,75 (s, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,10 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 7,05 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 8,7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2,4 Hz), 6,86-6,83 (m, 3H). MS <i>m/z</i> 332 (M-H) ⁻ .
12j 8-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 86% de rendimiento. P.f. 223,7-224,2°C. ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 13,02 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,34 (d, 1H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,25 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,87 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,68 (d, 1H, <i>J</i> = 2,4 Hz), 6,66 (d, 1H, <i>J</i> = 7,5 Hz), 6,44 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 3,85 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 282 (M-H) ⁻ .

12k 5-bromo-8-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 89% de rendimiento. P.f. 254,7-255,2°C. ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 13,35 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,27 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,88 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,83 (d, 1H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 6,75 (s, 1H), 3,96 (s, 3H). MS <i>m/z</i> 360 (M-H)-.
12l 6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 42% de rendimiento. P.f. 322,9-323,5°C. ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 13,98 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 7,27-7,21 (m, 3H), 6,86 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,57 (d, 1H, <i>J</i> = 7,5 Hz), 6,43 (d, 1H, <i>J</i> = 2,4 Hz), 6,27 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz). MS <i>m/z</i> 268 (M-H)-.
12m 5-bromo-6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 52,6% de rendimiento. ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 13,17 (s, 1H), 11,34 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, <i>J</i> = 7,5 Hz), 7,26 (d, 2H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 6,87 (d, 2H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 6,79 (d, 1H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 6,51 (s, 1H). MS <i>m/e</i> 347,5 (M-H)-.
12n 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6-hidroxi-4-yodoisoquinolin-1(2H)-ona	sólido amarillo claro. 76,7% de rendimiento. ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10,69 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,78 (s, 1H), 7,34 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 8,7 Hz, <i>J</i> ₂ = 1,8 Hz), 7,07-6,99 (m, 4H). MS <i>m/e</i> 395,8 (M-H)-.
12o 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-metilfenil)isoquinolin-1(2H)-ona	Sintetizado por un método similar al Ejemplo 14. Sólido blanco. 87,5% de rendimiento. P.f. 243,5-244,0°C (descompuesto). ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10,70 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,12 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,70 (s, 1H), 7,13-7,02 (m, 4H), 6,85 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 2,15 (s, 3H). MS <i>m/e</i> : 345,7 [M-H]-.
12p 2-(4-hidroxifenil)-6,8-dihidroxi-isoquinolina-1(2H)-tiona	Sólido amarillo. 65,8% de rendimiento. P.f. 289,9-300,2°C (descompuesto). ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 14,18 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 7,55 (d, 1H, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,13 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,00 (d, 1H, <i>J</i> = 7,2 Hz), 6,87 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,55 (d, 1H, <i>J</i> = 2,4 Hz), 6,42 (d, 1H, <i>J</i> = 2,7 Hz).
12q 8-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-5-carbonitrilo	sólido blanco. 54,3% de rendimiento. P.f. 328,6-330,0°C (descompuesto). ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 13,89 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,65 (d, 1H, <i>J</i> = 7,5 Hz), 7,29 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,88 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,79 (d, 1H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 6,76 (s, 1H), 4,00 (s, 3H).
12r 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-isoquinolin-1(2H)-tiona	Sólido amarillo. 27,1% de rendimiento. P.f. 238,7-240,1°C (descompuesto). ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 11,01 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,82 (d, 1H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 8,05 (s, 1H), 7,20-7,16 (m, 4H), 6,85 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz).
12s 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6,8-dihidroxiisoquinolin-1(2H)-ona	Sintetizado por un método similar al Ejemplo 14. Sólido amarillo. 21,2% de rendimiento. P.f. 316,8-318,2°C (descompuesto). MS: <i>m/e</i> 285,8 [M-H]-. ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 12,87 (s, 1H), 10,33 (s, 2H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,28 (d, 1H, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,11-7,02 (m, 2H), 6,58 (d, 1H, <i>J</i> = 7,5 Hz), 6,44 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 6,28 (d, 1H, = 2,1 Hz).
12t 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-8-hidroxi-6-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona	Sintetizado por un método similar al Ejemplo 14. Sólido blanco. 76,3% de rendimiento. P.f. 204,2-205,0°C (descompuesto). MS: <i>m/z</i> 324,2 [M+Na] ⁺ . ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 12,91 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,13-7,03 (m, 2H), 6,69-6,65 (m, 2H), 6,44(d, 1H, <i>J</i> = 2,4 Hz), 3,85 (s, 3H).
12u 4-bromo-6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 67,7% de rendimiento. ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 13,12 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,27 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,86 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,61 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 6,37 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz). MS <i>m/e</i> 347,8 (M-H)-.
12v 4-bromo-8-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 27,7% de rendimiento. P.f. 248,6-245,0°C (descompuesto). MS: <i>m/e</i> 361,8 [M-H]-. ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 13,20 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,29 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,86 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,66 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 6,60 (d, 1H, <i>J</i> = 2,4 Hz), 3,90 (s, 3H).
12y 4-cloro-6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 49,4% de rendimiento. ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 13,09 (s, 1H), 10,77 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,27 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,85 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,62 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 6,38 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz). MS <i>m/e</i> 301,8 (M-H)-.

12z 4-bromo-6,8-dihidroxi-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 48,2% de rendimiento. ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 13,02 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 11,7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2,4 Hz), 7,16-7,01 (m, 2H), 6,61 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 6,38 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz). MS <i>m/e</i> 363,9 (M-H)-.
14a 4,5-dibromo-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)-6-hidroxiisoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 49,4% de rendimiento. MS: <i>m/z</i> 567,0 [M-H]-. ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 11,49 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,86 (s, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,25 (d, 1H, <i>J</i> = 8,7 Hz).
14b 6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-5-(trifluorometilsulfonil)isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 47,6% de rendimiento. Pf. 330,0-332,1°C (descompuesto). ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 13,09 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,46 (d, 1H, <i>J</i> = 7,5 Hz), 7,25 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,87 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,79 (d, 1H, <i>J</i> = 7,5 Hz), 6,51 (s, 1H).
14c 4-(1,2-dibromoetil)-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 10,5% de rendimiento. MS: <i>m/z</i> 277,8 [M-2HBr]-. ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10,42 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,14 (d, 1H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,34 (s, 1H), 7,24-7,21 (m, 3H), 7,00 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 8,7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2,4 Hz), 6,89 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 4,66 (t, 1H, <i>J</i> = 5,7 Hz), 2,82 (d, 2H, <i>J</i> = 5,7 Hz).
14d Trifluorometanosulfonato de 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-ilo	sólido blanco. 94,1% de rendimiento. MS: <i>m/z</i> 452,1 [M+Na] ⁺ . ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 7,52 (d, 1H, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,38 (d, 1H, <i>J</i> = 2,4 Hz), 7,34 (d, 2H, <i>J</i> = 9,0 Hz), 7,07 (d, 2H, <i>J</i> = 9,0 Hz), 7,02 (d, 1H, <i>J</i> = 1,8 Hz), 6,72 (d, 1H, <i>J</i> = 7,5 Hz), 3,94 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).
14e 4,5-dibromo-6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 45,6% de rendimiento. MS: <i>m/z</i> 428,0 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 14,06 (s, 1H), 11,64 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,28 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,87 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,86 (s, 1H).
14f 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-vinilisoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 87,0% de rendimiento. MS: <i>m/z</i> 280,0 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10,43 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,41 (s, 1H), 7,24 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,10 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 7,01 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 8,7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2,1 Hz), 6,88 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 17,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 10,8 Hz), 6,85 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 5,64 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 17,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 1,2 Hz), 5,26 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 10,8 Hz, <i>J</i> ₂ = 1,2 Hz).
14g 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-4-carbonitrilo	sólido blanco. 92,6% de rendimiento. MS: <i>m/z</i> 307,0 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 8,41 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, <i>J</i> = 9,0 Hz), 7,43 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,27 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 8,7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2,4 Hz), 7,08 (d, 1H, <i>J</i> = 2,4 Hz), 7,06 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 3,97 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).
14h 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-4-carbonitrilo	sólido blanco. 68,5% de rendimiento. MS: <i>m/z</i> 279,0 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10,86 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,13 (d, 1H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,25 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,09 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 8,7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2,4 Hz), 7,04 (d, 1H, <i>J</i> = 2,4 Hz), 6,85 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz).
14i 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo	sólido blanco. 75,2% de rendimiento. MS: <i>m/z</i> 307,2 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 7,63 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 7,54 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 7,51 (d, 1H, <i>J</i> = 7,5 Hz), 7,38 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,06 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,71 (d, 1H, <i>J</i> = 7,5 Hz), 3,95 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).
14j 4-bromo-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo	sólido blanco. 83,3% de rendimiento. MS: <i>m/z</i> 387,1 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 8,01 (s, 1H), 7,81 (d, 1H, <i>J</i> = 2,4 Hz), 7,43 (d, 1H, <i>J</i> = 2,4 Hz), 7,42 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,07 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 4,02 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).
14k 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo	sólido amarillo claro. 36,0% de rendimiento. MS: <i>m/z</i> 357,1 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 11,40 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,48 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 7,38 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 7,26 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,86 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz).
14l 6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-vinilisoquinolin-1(2H)-ona	sólido amarillo claro. 75,3% de rendimiento. MS: <i>m/e</i> 293,9 [M-H]-. ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 13,22 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,87 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,81 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 17,1 Hz, <i>J</i> ₂ = 10,8 Hz), 6,57 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 6,33 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 5,66 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 17,1 Hz, <i>J</i> ₂ = 1,2 Hz), 5,30 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 10,8 Hz, <i>J</i> ₂ = 1,2 Hz).

14m 6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-4-carbonitrilo	sólido amarillo claro. 72,7% de rendimiento. MS: m/z 307,0 [M+Na] ⁺ . ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 12,43 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,29 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,86 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,57 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 6,40 (d, 1H, J = 2,1 Hz).
14n 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo	sólido blanco. 46,1% de rendimiento. MS: m/z 279,0 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 11,04 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,24 (s, 1H), 6,86 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,62 (d, 1H, J = 7,5 Hz).
14o 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-4-vinil-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo	Sólido amarillo. 78,1% de rendimiento. MS: m/z 305,0 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 11,12 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,37 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,27 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,94-6,84 (m, 3H), 5,68 (dd, 1H, J ₁ = 17,1 Hz, J ₂ = 1,2 Hz), 5,31 (dd, 1H, J ₁ = 11,1 Hz, J ₂ = 1,2 Hz).
14p 4-cloro-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo	Sólido amarillo. 54,5% de rendimiento. (MS: m/z 318,8 [M-H] ⁻). ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 11,42 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,50 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,26 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,86 (d, 2H, J = 8,7 Hz).
14q 4-bromo-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 85,9% de rendimiento. Pf. 153,8-154,3°C. MS: 360,4 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 8,14 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,39 - 7,34 (m, 3H), 7,19 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,13 - 7,03 (m, 3H), 6,62 (dd, 1H, J = 7,5 Hz), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).
14r 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-4-carbonitrilo	sólido blanco. 92,6% de rendimiento. Pf. 204,8°C (descompuesto). MS: m/z 307,0 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 8,48 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 7,27 (dd, 1H, J ₁ = 8,7 Hz, J ₂ = 2,4 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,06 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 3,97 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).
14s 8-hidroxi-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 83,7% de rendimiento. Pf. 154,5-155,0°C. ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 12,98 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,06 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 6,70-6,67 (m, 2H), 6,45 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 3,85 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).
14t Trifluorometanosulfonato de 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-ilo	sólido blanco. 78,7% de rendimiento. MS: m/z 464,0 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7,97 (s, 1H), 7,39 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,33 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,21 (s, 1H), 7,07 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 4,02 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).
14u 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo	sólido blanco. 69,7% de rendimiento. MS: m/z 341,2 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz) δ 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,46 (d, 1H, J = 2,5 Hz), 7,42 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,07 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 4,02 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).
14v isoquinolina-1,6-diol	sólido blanco (pf descompuesto). Rendimiento = 87%; MS (ESI) m/z 161,9 [M+H] ⁺ , 184,0 [M+Na] ⁺ ; ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 10,90 (bs, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 6,9, 5,7 Hz, 1H), 6,89 (m, 2 H), 6,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H).
14w 6-hidroxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona	sólido marrón (pf descompuesto). Rendimiento = 32%; MS (ESI) m/z 268,0 [M+H] ⁺ , 290,0 [M+Na] ⁺ ; ¹ H RMN (DMSO-d ₆ , 300 MHz): δ 10,35 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,33 (m, 3H), 7,06-6,92 (m, 4H), 6,52 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H).
14xME 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco (pf descompuesto) Rendimiento = 42%; MS (ESI) m/z 345,8 [M-H] ⁻ ; ¹ H RMN (CDCl ₃ , 500 MHz): δ 10,72 (s, 1H), 8,14 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,38 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,04 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H).
14xAC Acetato de 4-(6-acetoxi-4-bromo-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)fenilo	sólido blanco (pf; 200-201°C) Rendimiento = 86%; MS (ESI) m/z 440,1 [M+Na] ⁺ ; ¹ H RMN (CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,52 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,33 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,25 (s, 3H). Masa (ESI, positivo) m/z 440,1 [M+Na] ⁺

14xME_AC Acetato de 4-(4-bromo-6-metoxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)fenilo	sólido blanco (pf; 189-190°C). Rendimiento = 87%; MS (ESI) <i>m/z</i> 389,0 [M+H] ⁺ , 412,1 [M+Na] ⁺ ; ¹ H RMN CDCl ₃ , 300 MHz): δ 8,42 (d, <i>J</i> = 9,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,46 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,25 (d, <i>J</i> = 8,7 Hz, 2H), 7,24 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, <i>J</i> = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).
14yAM Ácido 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbimídico	sólido de color crudo. Pf >300°C Masa (ESI, positivo) <i>m/z</i> 397,0 [M+Na] ⁺ ; ¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10,84 (s, 1H, OH), 9,74 (s, 1H, OH), 7,77 (s, 1H, ArH), 7,41 (s, 1H, OH o NH), 7,20-7,17 (m, 2H, ArH), 7,13 (s, 1H, OH o NH), 7,11 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H, ArH), 6,86-6,83 (m, 2H, ArH), 6,80 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H, ArH), 2H, ArH), 6,80 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H, ArH).
14yME 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carboxilato de metilo	sólido blanco. Pf 296°C (descomposición); Masa (ESI, positivo) <i>m/z</i> 390,2 [M+H] ⁺ ; Masa (ESI, negativo) <i>m/z</i> 387,8 [M-H] ⁻ ; ¹ H RMN (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11,10 (s, 1H, OH), 9,76 (s, 1H, OH), 7,81 (s, 1H, ArH), 7,27-7,19 (m, 2H, ArH), 7,20 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H, ArH), 6,93 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H, ArH), 6,87-6,83 (m, 2H, ArH), 3,72 (s, 3H, OCH ₃).
14z Ácido 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carboxílico	
15a 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 87,9% de rendimiento. P.f. 296,9-297,5°C. MS: 330,2 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz): δ 10,31 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 8,19 (d, 1H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,52-7,39 (m, 5H), 7,28 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,18 (s, 1H), 7,00 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 8,7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2,4 Hz), 6,87-6,82 (m, 3H).
15b 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 72,5% de rendimiento. P.f. 295,1-296,0°C. MS: 360,1 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz): δ 10,28 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 8,18 (d, 1H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,38 (d, 2H, <i>J</i> = 9,0 Hz), 7,27 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,13 (s, 1H), 7,04 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,99 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 8,7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2,4 Hz), 6,87-6,82 (m, 3H), 3,81 (s, 3H).
15c 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6,8-dihidroxi-4-vinilisoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 67,6% de rendimiento. P.f. 221,9-223,0°C. MS: 311,9 [M-H] ⁻ . ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 13,12 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 7,44-7,40 (m, 2H), 7,17-7,03 (m, 2H), 6,80 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 17,1 Hz, <i>J</i> ₂ = 10,8 Hz), 6,57 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 6,34 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 5,67 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 17,1 Hz, <i>J</i> ₂ = 1,2 Hz), 5,30 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 10,8 Hz, <i>J</i> ₂ = 1,2 Hz).
15d 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6,8-dihidroxi-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-4-carbonitrilo	sólido blanco. 63,4% de rendimiento. P.f. 280,8-282,0°C. 310,9 [M-H] ⁻ . ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 12,35 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,44 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 11,7 Hz, <i>J</i> ₂ = 2,4 Hz), 7,18-7,03 (m, 2H), 6,57 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 6,41 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz).
15e 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-8-vinilisoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 36,5% de rendimiento. P.f. >240,0°C (descompuesto). MS: 277,9 [M-H] ⁻ . ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10,33 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,79 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 17,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 10,8 Hz), 7,25 (d, 1H, <i>J</i> = 7,5 Hz), 7,15 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,97 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 6,88 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 6,83 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,46 (d, 1H, <i>J</i> = 7,5 Hz), 5,44 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 17,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 1,8 Hz), 5,19 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 10,8 Hz, <i>J</i> ₂ = 1,8 Hz).
15f 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-8-vinilisoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 54,5% de rendimiento. P.f. >188,0°C (descompuesto). MS: 355,9 [M-H] ⁻ . ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 10,71 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 7,89 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 17,4 Hz, <i>J</i> ₂ = 10,5 Hz), 7,72 (s, 1H), 7,19 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,12 (d, 1H, <i>J</i> = 2,4 Hz), 7,03 (d, 1H, <i>J</i> = 2,4 Hz), 6,83 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 5,47 (dd, 1H, <i>J</i> ₁ = 10,5 Hz, <i>J</i> ₂ = 1,5 Hz).
15g 6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 83,3% de rendimiento. P.f. 141,3-142,0°C. 373,9 [M-H] ⁻ . ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz): δ 10,32 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,36 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,30 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,11 (s, 1H), 7,04 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,86 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,32 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 6,30 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 3,80 (s, 3H).

15h 6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 89,9% de rendimiento. P.f. 133,2-134,0°C. MS: 343,9 [M-H] ⁻ . ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz): δ 10,30 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,52-7,39 (m, 5H), 7,31 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,16 (s, 1H), 6,86 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,32 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 6,31 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz).
15i (E)-6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-(prop-1-enil)isoquinolin-1(2H)-ona	sólido blanco. 78,7% de rendimiento. P.f. 206,9-207,0°C MS: 310,0 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 13,26 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 7,26 (d, 2H, <i>J</i> = 8,5 Hz), 7,24 (s, 1H), 6,86 (d, 2H, <i>J</i> = 8,5 Hz), 6,55 (d, 1H, <i>J</i> = 2,0 Hz), 6,45 (d, 1H, <i>J</i> = 15,0 Hz), 6,31 (d, 1H, <i>J</i> = 2,0 Hz), 6,10-6,03 (m, 1H), 1,83 (d, 3H, <i>J</i> = 6,5 Hz).
15j 3-(8-hidroxi-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)acrilato de (E)-etilo	sólido blanco. 76,4% de rendimiento. P.f. 160,2-160,7°C. MS: 396,1 [M+H] ⁺ . ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 13,09 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, <i>J</i> = 15,9 Hz), 7,46 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,07 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,74 (d, 1H, <i>J</i> = 2,4 Hz), 6,60 (d, 1H, <i>J</i> = 11,4 Hz), 6,56 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 4,18 (q, 2H, <i>J</i> = 7,2 Hz), 3,91 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 1,25 (t, 3H, <i>J</i> = 7,2 Hz).
15k Ácido (E)-3-(6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)acrilico	Sólido amarillo. 74,9% de rendimiento. P.f. >350,0°C. MS: 321,9 [M-H] ⁻ . ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 8,11 (d, 1H, <i>J</i> = 9,0 Hz), 7,66 (d, 1H, <i>J</i> = 15,5 Hz), 7,65 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,24 (d, 2H, <i>J</i> = 9,0 Hz), 6,98 (d, 1H, <i>J</i> = 8,5 Hz), 6,85 (d, 2H, <i>J</i> = 8,5 Hz), 6,36 (d, 1H, <i>J</i> = 16,0 Hz).
15l Ácido (E)-3-(6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)acrilico	Sólido amarillo. 33,3% de rendimiento. P.f. >350,0°C. MS: 337,9 [M-H] ⁻ . ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 13,09 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (d, 1H, <i>J</i> = 15,9 Hz), 7,29 (d, 2H, <i>J</i> = 9,0 Hz), 6,87 (d, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 6,70 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz), 6,40 (d, 1H, <i>J</i> = 15,6 Hz), 6,34 (d, 1H, <i>J</i> = 2,1 Hz).
15m 4-(trifluorometil)benzoato de 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-ilo	sólido blanco. 94,9% de rendimiento. P.f. 195,4-196,0°C. MS: 526,2 [M+Na] ⁺ . ¹ H RMN (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz) δ 8,26 (d, 2H, <i>J</i> = 8,1 Hz), 7,94 (d, 2H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,85 (d, 2H, <i>J</i> = 9,0 Hz), 7,23 (d, 1H, <i>J</i> = 2,4 Hz), 7,21 (d, 1H, <i>J</i> = 2,4 Hz), 6,97 (d, 2H, <i>J</i> = 9,0 Hz), 3,99 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

5 La Tabla 2 presenta inhibición competitiva de los respectivos receptores de estrógeno mediante algunas realizaciones de NRBA de la invención. El dominio de unión del ligando de ERα o ERβ recombinante se incubó con [³H]-estradiol y concentración creciente de algunas realizaciones de los NRBA de esta invención, oscilando en concentración de 10⁻¹¹ a 10⁻⁴ M. Después de la incubación, los platos se cosecharon en filtros GF/B y la radioactividad se midió con un TopCount NXT (PerkinElmer). Se restó la unión no específica de la unión total para dar la unión específica. El porcentaje de inhibición de [³H]-estradiol a 100 nM de compuesto es como sigue:

Tabla 2. Porcentaje de inhibición de unión de [³H]-Estradiol a ERα y ERβ mediante NRBA

Compuesto	ER-α	ER-β
12b	0	53,6
12d	0	38,7
12f	0	47,5
12g	0	29,4
12h	7,7	40,5
12i	2,5	34,4
12m	5,2	0
12n	6,2	8,7
12p	25,8	80,7
12r	35,7	75,5
12s	4,5	52,8
12u	61,3	96,7
12y	51,9	97,5
12z	52,8	95,3

La Tabla 3 describe las constantes de unión (valores K_i) para ER- α y ER- β con respecto a algunas realizaciones de NRBA de esta invención.

Compuesto	constante de unión a ER- α (nM)	constante de unión a ER- β (nM)
12b	998	49
12u	32	3
12z	40	3
141	76	6
14m	94	7
14k	>394	46

5 Los NRBA de la Tabla 3 inhibieron Cyp 3A y/o Cyp 2C9 a concentraciones muy bajas, con la excepción de 12b [datos no mostrados].

Ejemplo 2

Efectos de NRBA en la transactivación de ER- α y ER- β

10 Las células COS o 293 se pusieron en platos en DME sin rojo de fenol + 10% de cs FBS a 90.000 células por pocillo en platos de 24 pocillos, y se transfectaron con 0,25 μ g del vector "ERE-LUC", donde un gen de luciferasa de luciérnaga se movió mediante dos elementos sensibles al estrógeno y 0,02 μ g de CMV-LUC de control, Renilla
 15 donde un gen de luciferasa se movió mediante un promotor de CMV. Además 25 ng de ER- α , 50 ng de ER- β o 12,5 ng de AR se introdujeron por lipofectamina. Todos los receptores se clonaron a partir de tejido de rata en el esqueleto de vector PCR3.1. Veinticuatro horas después de la transfección, las células se trataron con compuestos de esta invención, estrógeno, DHT, y otros NRBA o combinaciones de los mismos. Las células se cosecharon 48 hrs después de la transfección, y se ensayaron por actividad de luciferasa de luciérnaga y Renilla.

Ejemplos representativos de los NRBA de esta invención y su actividad bajo las condiciones indicadas fueron como sigue

Agonistas de ER- α : 12y (ER- α : K_i = 36 nM; 12u (ER- α : K_i = 32 nM;

% de actividad de 12u 100 nM en comparación con estradiol 1 nM = 62%).

20 Agonistas de ER- β : 12b (ER- β : K_i = 49 nM; % de actividad de 12b 100 nM en comparación con estradiol 1 nM = 79%), 12p (ER- β : K_i = 17 nM; % de actividad de 12p 100 nM en comparación con estradiol 1 nM = 85%).

La Tabla 4 representativa posterior tiene el % de actividad de estradiol a 100 nM de NRBA para ejemplos representativos de los NRBA de esta invención y su % de actividad de estradiol a 100 nM.

Compuesto	ER- α	ER- β
12b	31,2	78,8
12p	45	85
12q	25	10
12s	29	76,9
12u	62	85
12v	17	10
14l	50	52,7
14m	49	74,5

25 Los compuestos 12b, 12f, 12h, 12p, 12s, 12u, 12y y 12z se encontró que poseen actividad agonista de ER- β . La afinidad de unión de los compuestos se presenta en la Figura 5.

La Tabla 5 posterior muestra la relación entre las constantes de unión de ER- α y ER- β para ejemplos representativos de estos agonistas.

Compuesto	Relación K_i (ER- α /ER- β)	Compuesto	Relación K_i (ER- α /ER- β)
Estradiol	0,13	12s	25
12b	20	12u	17
12f	61	12y	11
12h	22	12z	12
12p	8		

5 Como un ejemplo, la activación *in vitro* de ER- α y ER- β de compuesto 121 en comparación con estradiol usando dosis de 0,1, 1, 10, 100 y 1000 nM se evaluó (Figura 6) y los datos se presentan en la Tabla 6 posterior.

Dosis (nM) de 12l	RLU/RenRLU de ER- α	RLU/RenRLU de ER- β
0,1	0,07	0,06
1	0,07	0,07
10	0,07	0,16
100	0,12	0,46
1000	0,24	0,55
Dosis de estradiol (nM)		
1	0,29	0,48

Ejemplo 3

Efecto anti-proliferativo de NRBA en líneas celulares de cáncer de próstata y colon

10 Los efectos del tratamiento de un NRBA selectivo de ER- β de esta invención en la proliferación de células cancerígenas se examinó usando células de cáncer de próstata LNCaP y células de cáncer de colon C-26. Las células LNCaP o C-26 se pusieron en platos en medio de crecimiento en platos de 24 pocillos y 6 pocillos, respectivamente. Las células LNCaP se trataron durante 6 días y las células C-26 se trataron durante 3 días a la concentración indicada. La incorporación de ^3H timidina se midió al final del tratamiento como un indicador de proliferación celular. Las figuras 1 y 2 muestran que 12b y 12u inhibieron significativamente el crecimiento de células de cáncer de próstata LNCaP y de cáncer de colon C-26, respectivamente, indicativo de sus potentes efectos anti-proliferativos.

Ejemplo 4

Efecto anti-proliferativo *in vivo* de NRBA en el crecimiento de tumor de xenoinjerto de cáncer de próstata

20 Se establecieron xenoinjertos de tumor de próstata con células LNCaP y células de estroma de próstata humana en ratones desnudos para establecer los efectos anti-proliferativos *in vivo* de estos NRBA de ER- β . Una relación 4:1 (en base al número de células) de células de LNCaP:estroma se inyectó de forma subcutánea en ratones desnudos y se dejó crecer hasta que alcanzaron 100 mm³ en volumen, como se midió por calibradores. Los animales se trataron con 12b y 12u a 30 mg/kg/día durante 21 días. Los volúmenes tumorales se midieron dos veces a la semana y se calculó el porcentaje de volumen tumoral, después de 10, 14 y 21 días. La Figura 3 muestra que tanto 12b como 12u inhibieron el crecimiento del tumor significativamente por el día 21, indicando que estos NRBA son anti-proliferativos tanto *in vitro* como *in vivo*.

Ejemplo 5

Efecto anti-inflamatorio de NRBA en la adhesión macrófago-célula endotelial

30 Para determinar los efectos anti-inflamatorios de NRBA de ER- β *in vitro*, se realizó un ensayo de adhesión a macrófago. Los macrófagos se adhieren a las células endoteliales debido a niveles elevados de citoquinas pro-inflamatorias. Este principio se usó en este ensayo para determinar el efecto de uno de los NRBA de ER- β en la adhesión celular de macrófago THP-1 inducido por lipopolisacáridos (LPS) bacterianos a células endoteliales bEND-3. Como se muestra en la Figura 4, 12y (panel A) y 12u (panel B) inhibieron significativamente la adhesión de células THP-1 marcadas con ^3H a células bEND-3 indicativo de niveles de citoquina inflamatoria reducidos y un posterior efecto anti-inflamatorio.

Ejemplo 6

Efecto de los compuestos en osteoclastos multinucleados positivos en TRAP

5 Las células de médula ósea aisladas del fémur de rata se cultivan en Alfa MEM sin rojo de fenol + 10% de FBS estéril sin rojo de fenol en presencia o ausencia de 30 ng/mL de RANKL y 10 ng/ml de GMCSF, y los compuestos. Las células tratadas durante 12 días se tiñen para osteoclastos multinucleados positivos en actividad fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP) y se cuentan. La supresión de actividad de osteoclastos se evalúa.

Ejemplo 7

Los compuestos inhiben el crecimiento de células cancerígenas de próstata independiente de andrógeno

10 La línea celular de cáncer de próstata PC-3 se pone en platos en RPMI + 10% de csFBS a 6000 células por pocillo de un plato de 96 pocillos. El medio se cambia a RPMI + 1% de csFBS sin rojo de fenol y las células se tratan durante 72 hrs con concentraciones crecientes de NRBA. La inhibición de crecimiento se evalúa.

Ejemplo 8

Actividad estrogénica *in vivo* de algunas realizaciones de los compuestos

15 Las ratas hembra se administran con dosis crecientes de toremifeno, estrógeno y los NRBA respectivos, y se determinan los pesos uterinos. Las ratas administradas con el vehículo solo sirven como controles.

Ejemplo 9

Estabilidad metabólica de algunas realizaciones de los compuestos en microsomas de hígado humano

20 Los microsomas de hígado humano se utilizan como un sistema representativo para evaluar el potencial de los compuestos para formar metabolitos farmacológicamente inactivos o potencialmente tóxicos indeseados debido al metabolismo en fase I.

25 Cada sustrato o control de referencia se disuelve a una concentración de 10 mM en DMSO, a partir de la que una disolución de concentración conocida de 5 μ M se prepara por dilución en agua. Los sustratos (1 μ M) se incuban en presencia de microsomas de hígado humano (Xenotech LLC, Kansas City MO) a 0,5 mg/mL fortificado con un sistema de regeneración de NADPH a 37°C y pH 7,4. El sistema de regeneración de NADPH consiste en glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (1 unidad/mL) en K_2HPO_4 0,05 M. Se realizan incubaciones duplicadas en tubos en racimo de polipropileno de 96 pocillos en un volumen final de 250 μ L por reacción. A 0, 2, 4, 6, 10, 30 y 60 minutos se añade una disolución de parada (300 μ L de acetonitrilo) a alícuotas de la mezcla de reacción. La proteína precipitada se elimina por centrifugado (3000 rpm durante 15 minutos) y los sobrenadantes se transfieren a platos limpios de 96 pocillos para el análisis.

30 Análisis LC-MS/MS:

35 Las muestras se inyectan en un Phenomenex Luna de columna de hexilfenilo de 50X2 mm de d.i. de 5 μ M, ajustada con una precolumna. Una fase móvil isocrática que consiste en 50% de acetonitrilo y 0,1% de ácido fórmico en agua se usa a un caudal de 0,3 mL/min. El ión molecular protonado (M + H)⁺ del analito se monitoriza por espectrómetro de masa de cuadrupolo triple MDS/Sciex API 4000QTrap usando ionización en modo positivo de electropulverizado con una temperatura de 500°C y un voltaje de pulverizado de 4000 V.

Evaluación de datos:

40 La estabilidad metabólica se define como la cantidad de sustrato metabolizado por la incubación con microsomas hepáticos y expresado como un porcentaje de la cantidad inicial de sustrato (% restante) en base al área del pico. El área del pico inicial de cada sustrato se determina a tiempo cero y la estabilidad metabólica se evalúa en base al cambio en el área del pico de analito desde tiempo 0 min a un punto temporal fijo individual para cada muestra.

Ejemplo 10

Compuesto que disminuye los niveles de LDL colesterol

45 Los compuestos pueden evaluarse en disposiciones de ensayo clínico. Después de la administración de los compuestos, su efecto en la alteración de perfiles lipídicos en sujetos con cáncer de próstata, que experimentan o han experimentado ADT pueden evaluarse de forma similar.

Ejemplo 11

Actividad de anti-inflamación *in vivo*

5 Para determinar los efectos anti-inflamatorios de NRBA de ER- β *in vivo*, las patas animales se inyectaron con carragenano, que obtiene una respuesta inflamatoria local aguda. El tratamiento pre-oral de 12b, 1 hr antes del estímulo de carragenano dio por resultado una reducción del 53% en el edema de la pata, medido 4 horas después de la inyección de carragenano, como se muestra en la Figura 7, indicando el efecto anti-inflamatorio del compuesto.

Ejemplo 12

El efecto de los NRBA en la aorta de rata

10 Protocolo experimental. El equipo usado en estos estudios incluyó un sistema de baño de 4 tejidos con depósitos y circuladores (RadnotiGlass Technology, Monrovia, CA), analizador de fuerza de tejido 7700 DSI/Ponemah (Valley View, OH) y transductores FT-302 iWorx/CB Sciencesforce. Las ratas de 250 g se anestesiaron con isoflurano para producir anestesia profunda. El pecho de la rata se abrió, y aproximadamente 3 cm de longitud de aorta se eliminó y se puso en una placa de Petri que contiene disolución de sal de Krebs a temperatura ambiente (KSS, en mM: 120 de NaCl, 5 de KCl, 1,2 de $MgSO_4 \cdot 7H_2O$, 2,5 de $CaCl_2 \cdot 2H_2O$, 1 de KH_2PO_4 , 25 de $NaHCO_3$ y 11 de glucosa). La grasa y tejido conectivo se eliminaron de la aorta teniendo cuidado de no apretar el vaso. La aorta se dividió entonces en anillos de 3 mm de ancho. Se insertaron soportes de alambre triangulares a través del lumen del vaso y se conectaron al transductor de fuerza y barra de soporte de tejido en el baño del vaso.

20 Datos y análisis estadísticos. Las conversiones análogo a digital de ondas de fuerza se lograron con un analizador de fuerza de tejido 7700 DSI/Ponemah. Los datos convertidos se analizaron automáticamente con software de Músculo Liso de Fisiología Ponemah. Todos los datos se resumen como media \pm error estándar. Las diferencias entre medias se evaluaron por un ANOVA convencional. Esto se siguió por el ensayo de Student. $P < 0,05$ se consideró que era estadísticamente significativo.

25 Precarga y equilibrado. La tensión en los anillos se ajustó a 1,0 g de fuerza pasiva usando el dial de ajuste de tensión para cada transductor y se permitió equilibrar durante 60 min en el baño con una mezcla de gas de 95% de O_2 -5% de CO_2 . Los anillos se lavaron con tampón fresco cada 20 min. La fuerza pasiva se reajustó a 1,0 g como se necesitaba durante este periodo. Cuando los anillos estuvieron estables a 1,0 g de fuerza pasiva, la línea base se calculó.

30 Preacondicionamiento de anillos aórticos. Se añadió fenilefrina (PE) a una concentración final de 10^{-7} M al baño para contraer el anillo, y la fuerza se dejó estabilizar durante 10 min. Entonces la acetilcolina (ACH) a una concentración final de 10^{-5} M se añadió a los anillos precontractados para examinar la integridad endotelial (10 min). Después del ensayo inicial para la viabilidad del vaso y la integridad endotelial, los anillos se lavaron tres veces durante 10 min con tampón, permitiéndolo equilibrar a fuerza activa estabilizada a 1 g.

35 Protocolo de relajación. La Figura 8 muestra un protocolo de respuesta a la concentración típica para NRBA. Las curvas de respuesta a la concentración acumulativa a NRBA se crearon aumentando la concentración de NRBA en el baño de tejido por adición sucesiva de diluciones apropiadas de disoluciones de existencias para alcanzar las concentraciones de baño final de 300 nM a 0,15 mM de NRBA. La Figura 9 muestra una curva de respuesta a la concentración típica generada para NRBA.

40 Protocolo de contracción. La Figura 10 muestra un protocolo de respuesta a la concentración típica para PE. Después de la etapa de preacondicionamiento, los anillos se incubaron en los baños con unos NRBA durante 2 hrs. Después las curvas de respuesta a la concentración acumulativa a PE se crearon aumentando la concentración de PE en el baño de tejido mediante adición sucesiva de diluciones apropiadas de disoluciones de existencias para alcanzar las concentraciones de baño final de 1 nM a 300 μ M de PE. La Figura 11 muestra una curva de respuesta a la concentración típica generada para PE.

45 El efecto de incubación a largo plazo de anillos aórticos con NRBA en la contractilidad de anillo aórtico se estudió después de 15-16 hr de incubación de los anillos aórticos con NRBA en KSS oxigenado bajo 0 g de tensión. Después se añadieron dos concentraciones posteriores de norepinefrina (NE) cada una durante 10 min y la tensión se grabó. Al final del experimento se usó KCl 60 mM para estrangular adicionalmente los anillos aórticos. Los resultados expresados como el porcentaje del estrangulamiento máximo antes de la incubación de NRBA se resumen en la Figura 12.

50

La Tabla 7 resume los valores de EC₅₀ y el % máximo de disminución del estrangulamiento de 10⁻⁶ PE del anillo aórtico para los NRBA's individuales evaluados por medio del protocolo de la Figura 8:

	EC ₅₀ media (µM)	DE	Media de % máximo de disminución	DE
14l (n=1)	19,8		45,01	
14m (n=3)	7,64	3,34	94,49	3,09
12u (n=2)	30	14,28	50,97	12,23
12y (n=2)	13,24	11,12	80,63	13,94
12z (n=1)	15,1		83,58	
DMSO (n=3)	8,05	5,64	40,01	20,74

Conclusiones. Los experimentos muestran efectos de las mismas realizaciones de los NRBA's de esta invención, en la relajación de aorta de rata. Los efectos se dan a bajas concentraciones micromolares y tienen efectos de duración rápida sugiriendo acción no genómica además de acción de larga duración que implica posiblemente efectos genómicos. Estos efectos fueron similares en aortas de ratas macho o hembra indicando que no hay diferencia de género en la respuesta vascular bajo condiciones estudiadas.

Estos efectos conferirían un resultado protector en el sistema cardiovascular y serían útiles clínicamente como un sustituto para estrógenos en la prevención de enfermedades cardiovasculares en mujeres postmenopáusicas además de en hombres.

Ejemplo 13

El efecto de GTx-ER-beta agonistas en la proliferación de células de músculo liso aórtico de rata

Justificación: Las enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, enfermedad cardiaca coronaria y aterosclerosis tienen una mayor incidencia en mujeres post-menopáusicas que en mujeres premenopáusicas. Esta pérdida de protección cardiovascular se atribuye normalmente a la deficiencia en los niveles de estrógenos circulantes en mujeres post-menopáusicas. La terapia de sustitución de hormonas (TSH) puede reducir marcadamente el riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres post-menopáusicas (Kalin MF *et al.*, 1990 y Wenger NK *et al.*, 1993). Sin embargo, el uso de TSH para la cardioprotección está limitado debido a la incidencia aumentada de cáncer de endometrio en mujeres y ginecomastia en hombres. Esto ha llevado a una búsqueda de un compuesto que pueda proporcionar los efectos beneficiosos de estrógeno en el corazón pero que no tengan los indeseables efectos secundarios en el útero o mama.

La acción de estrógenos en tejidos diana está mediada por su interacción con sus receptores similares de ER-α y ER-β. Tanto ligandos específicos de ER-α como de ER-β se han mostrado que modulan la cardioprotección en ratas (Arias-Loza *et al.*, 2007). Usando modelos genéticamente deficientes selectivos de isótopo, Wada-Hirake *et al.*, 2006 mostró que los efectos proliferativos de estrógeno en útero y mama están mediados predominantemente a través de ER-α y no a través de ER-β. Estos datos indican que un compuesto ideal para la cardioprotección sería un ligando específico de ER-β que proporcionaría cardioprotección solo y tiene un mejor perfil de seguridad para tejidos de mama y uterinos.

La patogénesis de trastornos vasculoproliferativos como enfermedad cardiaca congestiva, arteriosclerosis y restenosis implica cambios estructurales en la pared del vaso caracterizada por migración de células de músculo liso (CML) desde la media en la íntima y proliferación y deposición de proteínas de matriz extracelular (ECM) tal como colágeno (Dubey *et al.*, 1999). En este estudio se examinó el papel de ligandos de ER-β en la prevención de una etapa temprana en este procedimiento; a saber, la proliferación de células de músculo liso aórtico de rata (RASMC) en el cultivo.

Materiales y Métodos

Células y reactivos:

Se obtuvo medio modificado HyQ- DMEM/F12 1:1 y suero bovino fetal a partir de HyClone Laboratories Inc. Se obtuvo DMEM/F12 50:50 de Cellgro Technologies. Se obtuvieron 17β Estradiol, Biocanina A y tamoxifeno de Sigma Chemical Co. El reactivo WST-1 se obtuvo de Roche. Las células de músculo liso aórtico de rata (RASMC) se obtuvieron de Lonza, Suiza.

Ensayo de proliferación celular:

Todas las células usadas en el ensayo estuvieron entre el pasaje 3 a 5. Las RASMCs se pusieron en platos a una densidad de 1 x 10⁴ células/pocillo en un plato de 24 pocillos, se dejaron unir y crecer hasta la subconfluencia en HyQ-DMEM/F12 + 10% de FBS toda la noche. Las células se frenaron después en el crecimiento sustituyendo el

medio con DMEM (libre de rojo fenol) que contiene 0,4% de BSA durante 48 hrs. Después de 48 hrs, el crecimiento se inició sustituyendo el medio con DMEM (libre de rojo fenol) + 2,5% de FCS que contiene vehículo o concentración de fármaco apropiado durante 4 días. Se añadió un medio fresco que contiene fármaco a las células cada 2 días. En el 5° día se añadieron entonces 50 µl de reactivo WST-1 (Roche) a las células y se incubaron durante 1 hr a 37°C. La absorbancia se determinó entonces en las muestras a longitud de onda de 450 nm en un lector de plato Víctor (Perkin-Elmer Inc, USA). El ensayo de WST-1 se basa en la estimación de la escisión de sales de tetrazolio a formazano mediante enzimas celulares. Una expansión en el número de células viables da por resultado un aumento en la actividad de las deshidrogenasas mitocondriales en la muestra. Esta actividad aumentada da por resultado la formación de tinte de formazano aumentado que da una absorbancia entre 420-480 nm. La absorbancia medida se correlaciona directamente al número de células metabólicamente activos en cultivo. La absorbancia de las células en pocillos de control en el día 0 (G0) del tratamiento con fármacos se obtuvo y la proliferación celular después del tratamiento del fármaco se expresó como un porcentaje del crecimiento del día 0.

Resultados

Se ensayó un intervalo de compuestos en este ensayo, incluyendo un antagonista de ER- α (tamoxifeno), agonista de ER- β (Biocanina A, 141, 12u 14m, 12z) y agonista mixto (estradiol). La proliferación celular se calculó como un porcentaje de número celular en el Día 0 de tratamiento con fármacos. Los ligandos de ER- β de Biocanina A, 141, 12u y 14m inhibieron la proliferación de RASMC en una manera dependiente de dosis a concentración entre 10-30 µM. Un aumento en la absorbancia (aumento en el número de células) desde el Día 0 se vio en todos los tratamientos con fármaco excepto para las dos mayores concentraciones de tamoxifeno (10 µM y 30 µM) indicando que todos los ligandos de ER- β fueron bien tolerados por las células incluso a la mayor concentración. Los números celulares reducidos en el tamoxifeno (10 µM y 30 µM) en comparación con los pocillos tratados el día 0 indican toxicidad del fármaco. Los valores EC₅₀ para la reducción en la proliferación celular se calcularon para todos los fármacos y se muestra en la Tabla 8.

Tabla 8: Valores de EC₅₀ para la inhibición de la proliferación de RASMC por los ligandos de ER- β . Los valores de EC₅₀ se calcularon usando WinNonLin 5.0.1 usando el modelo E_{max} sigmoide de efecto inhibitor.

Compuesto	EC ₅₀ (µM)
Estradiol	36,41
Biocanina A	9,79
12z	25,05
12u	9,56
14l	9,63
14m	7,89
Tamoxifeno	4,03

Conclusiones:

Los ligandos de ER- β específicos en general inhibieron la proliferación de RASMC mejor que un agonista mixto como estradiol. El antagonista de ER- α tamoxifeno a menor concentración no tuvo ningún efecto en la proliferación celular mientras que a la mayor concentración se mostró que era tóxico para las células llevando a una reducción significativa en los números celulares. De forma interesante, los ligandos de ER- β no parecían tener ningún efecto tóxico en las células incluso a la mayor concentración ensayada, indicando que el efecto observado en los números celulares es más una función en la detención/progresión del ciclo celular que la apoptosis y muerte celular. Estos datos indican que los ligandos de ER- β pueden inhibir significativamente una etapa temprana en la remodelación vascular y podría ser beneficioso para el tratamiento de trastornos vasculo-occlusivos como arteriosclerosis y restenosis.

Ejemplo 14

Efecto de GTx ER-beta SERMs en la prevención de estrés oxidativo en células ARPE

Justificación: Las enfermedades cardiovasculares tales como hipertensión, enfermedad cardiaca coronaria, aterosclerosis tienen una mayor incidencia en mujeres post-menopáusicas que en mujeres premenopáusicas. Esta pérdida de protección cardiovascular se atribuye a la deficiencia en los niveles de estrógenos circulantes en las mujeres post-menopáusicas. La terapia de sustitución de hormonas (TSH) puede reducir marcadamente el riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres post-menopáusicas (Kalin MF et al., 1990 y Wenger NK et al., 1993). Sin embargo, el uso de TSH para la cardioprotección está limitado debido a la incidencia aumentada de cáncer de endometrio en mujeres y ginecomastia en hombres. Esto ha llevado a una búsqueda de compuestos que puedan

proporcionar los efectos beneficiosos del estrógeno en el corazón pero que no tengan los indeseables efectos secundarios en el útero o mama.

5 La acción de estrógenos en tejidos diana está mediada por su interacción con sus receptores similares de ER- α y ER- β . Tanto ligandos específicos de ER- α como de ER- β se han mostrado que modulan la cardioprotección en ratas (Arias-Loza et al., 2007). Los efectos proliferativos del estrógeno en el útero y mama está mediado predominantemente a través de ER- α mientras el ER- β no tiene ningún efecto estimulador en estos tejidos (Wada-Hirake et al., 2006). Estos estudios hacen un caso para usar ligandos específicos de ER- β para protección cardiovascular sin los efectos sistémicos que podrían esperarse de ligandos de ER- α . El estrés oxidativo es uno de los principales factores etiológicos de enfermedades cardiovasculares como hipertensión, CHD y aterosclerosis. Los estrógenos a través de varios mecanismos moleculares (genómico y no genómico) se ha mostrado que activan cascadas de señalización intracelular que están implicadas en la activación transcripcional de eNOS y otros genes de defensa antioxidante (Revisado por Siow RCM et.al, 2007).

15 En este estudio se midió la capacidad de los compuestos GTx ER- β para evitar el daño oxidativo provocado por hidropéroxido de *tert*-butilo (t-BH) en células epiteliales pigmentadas de la retina (EPR). El epitelio pigmentado retinal (EPR) debido a su situación entre los fotorreceptores y el corioide están expuestos continuamente a altos flujos de oxígeno. Un alto nivel de estrés oxidativo se da en el EPR como resultado de la formación de niveles anormales de especies de oxígeno reactivo (ROS). Estas características aparte de la disponibilidad rápida de la línea celular transformada ATCC hacen a EPR un sistema ideal para estudiar los efectos de estrés oxidativo.

Materiales y Métodos

20 Células y reactivos: Las células ARPE-19 humanas se obtuvieron de ATCC (Manassas, VA). Todas las células usadas en los experimentos estuvieron entre el pasaje 9 a 12. Se obtuvo medio modificado HyQ- DMEM/F12 1:1 y suero bovino fetal a partir de HyClone Laboratories Inc. Se obtuvo DMEM/F12 50:50 de Cellgro Technologies. Se obtuvieron 17 β Estradiol, Biocanina A de Sigma Chemical Co. El reactivo WST-1 se obtuvo de Roche. El medio HBSS fue de Gibco. El diacetato de diclorodihidrofluoresceína se obtuvo de (H2DCFDA; Molecular Probes, Eugene OR). ICI fue de Tocris.

25 Detección fluorescente de ROS intracelular: Las células ARPE-19 se pusieron en platos a 100.000 células/pocillo en un plato de 24 pocillos en medio completo (medio modificado HyQ- DMEM/F12 1:1). Las células se dejaron adherir toda la noche. Al día siguiente, el medio se eliminó y las células se lavaron 1x con HBSS. Se añadió entonces H2DCFDA 10 μ M diluido en HBSS a las células y las células se incubaron a 37°C durante 30 mins. Después del periodo de incubación el exceso de tinte se eliminó y las células se lavaron 1x con HBSS. Las células se preincubaron entonces con las respectivas concentraciones de fármacos durante 1 hora. Después del periodo de incubación se indujo el estrés oxidativo con tBH 150 μ M durante 1 hr a 37°C. Eliminar y lavar células una vez con HBSS. La capacidad de ROS intracelular para oxidar el tinte a su producto fluorescente se midió y cuantificó usando un lector de platos Victor (Perkin Elmer Corporation, Norwalk, CT; excitación a 485 nm; emisión a 535 nm). Cada concentración de fármaco se hizo por triplicado. La fluorescencia relativa se calculó como un porcentaje de tBH solo de control.

Resultados

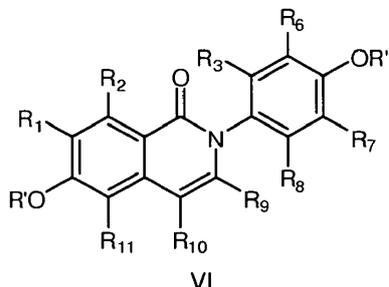
30 La capacidad de SERMs de ER- β para prevenir el daño oxidativo inducido por tBH 150 μ M se midió en células ARPE-19 usando un ensayo basado en fluorescencia. Se usó estradiol como un control para el experimento. El experimento se hizo en presencia y ausencia de antagonista de receptor de estrógeno ICI. Como se ve en la Fig 1, tBH 150 μ M fue suficiente para provocar la acumulación de especies oxidativas reactivas (ROS) en las células ARPE después de 1 hora de incubación a 37°C. El estradiol a una concentración de 100 nM fue capaz de evitar la formación de ROS con una reducción en la formación de ROS de aproximadamente 30%. Este efecto inhibitor del estradiol se invirtió con tratamiento con ICI 100 nM. Los ligandos de ER- β 141 y 12y fueron también capaces de prevenir la formación de ROS con inhibición de más del 50%. 12z fue capaz de prevenir la formación de ROS además del estradiol mientras que 12u no pareció tener ningún efecto en la prevención de estrés oxidativo en las células ARPE. Como se ve con el estradiol el efecto inhibitor del ER- β fue invertido con ICI que indica un mecanismo de acción dependiente del receptor. Las células tratadas con oxidante en ausencia de tinte no dieron por resultado fluorescencia de fondo (datos no mostrados).

50 Conclusiones

Los compuestos de ER- β 14l, 12z y 12y protegieron a las células ARPE-19 del daño oxidativo. Este efecto protector se invirtió con un ICI antagonista de ER no selectivo que indica que el efecto protector está mediado a través de un mecanismo mediado por receptor de estrógeno.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o su isómero óptico, sal farmacéuticamente aceptable, producto farmacéutico, N-óxido, hidrato o cualquier combinación de los mismos, representados por la estructura de Fórmula VI:



5 en donde

R₁ es hidrógeno;

R₂ es hidrógeno, COOH, -C(=NH)-OH, -CH=CH₂, hidroxilo, ciano, OCOR, alqueno, OSO₂CF₃ o hidroxilo protegido;

R₃, R₈ y R₉ son hidrógeno;

10 R₁₀ es hidrógeno, halógeno, CH=CHCO₂H, CH=CHCO₂R, -CH=CH₂, ciano, arilo, 4-metoxifenilo, 4-hidroxifenilo, alqueno, alquilo o haloalquilo;

R₁₁ es hidrógeno, halógeno, ciano o SO₂R;

R₆ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁-C₆;

R₇ es hidrógeno o halógeno;

R' es hidrógeno, Alq o COR;

15 R'' es hidrógeno, Alq o COR; y

R es alquilo, haloalquilo, dihaloalquilo, trihaloalquilo, arilo, bencilo, halógeno, alqueno, CN o NO₂.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es:

6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

20 4-bromo-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona;

4-bromo-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6-hidroxiisoquinolin-1(2H)-ona;

4-cloro-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

4-cloro-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6-hidroxiisoquinolin-1(2H)-ona;

6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-yodoisoquinolin-1(2H)-ona;

25 8-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-isoquinolin-1(2H)-ona;

6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-isoquinolin-1(2H)-ona;

2-((3-fluoro-4-hidroxifenil)-6-hidroxi-4-yodoisoquinolin-1(2H)-ona;

4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-metilfenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

2-((3-fluoro-4-hidroxifenil)-6,8-dihidroxiisoquinolin-1(2H)-ona;

30 2-((3-fluoro-4-hidroxifenil)-8-hidroxi-6-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona;

4-bromo-6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;

4-bromo-8-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxiisoquinolin-1(2H)-ona;

- 4-cloro-6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 4-bromo-6,8-dihidroxi-2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 4,5-dibromo-2-(3,5-dibromo-4-hidroxifenil)-6-hidroxiisoquinolin-1(2H)-ona;
 4-((1,2-dibromoetil)-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 5 Trifluorometanosulfonato de 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-ilo;
 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-vinilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-4-carbonitrilo;
 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-4-carbonitrilo;
 6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo;
- 10 4-bromo-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo;
 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo;
 6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-vinilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-4-carbonitrilo;
 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo;
- 15 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-4-vinil-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo;
 4-cloro-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo;
 4-bromo-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 8-hidroxi-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 Trifluorometanosulfonato de 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-ilo;
- 20 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbonitrilo;
 6-hidroxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 Acetato de 4-((6-acetoxi-4-bromo-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)fenilo);
 Acetato de 4-((4-bromo-6-metoxi-1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)fenilo);
- 25 Ácido 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carbimídico;
 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carboxilato;
 Ácido 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-8-carboxílico;
 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 30 2-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-6,8-dihidroxi-4-vinilisoquinolin-1(2H)-ona;
 2-((3-fluoro-4-hidroxifenil)-6,8-dihidroxi-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-4-carbonitrilo);
 6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-8-vinilisoquinolin-1(2H)-ona;
 4-bromo-6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-8-vinilisoquinolin-1(2H)-ona;
 6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-(4-metoxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 35 6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-fenilisoquinolin-1(2H)-ona;
 (E)-6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-4-(prop-1-enil)isoquinolin-1(2H)-ona;
 3-(8-hidroxi-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)acrilato de (E)-etilo;

- Ácido (E)-3-(6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)acrílico;
- Ácido (E)-3-(6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-4-il)acrílico;
- 4-(trifluorometil)benzoato de 4-cloro-6-metoxi-2-(4-metoxifenil)-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolin-8-ilo;
- 5-bromo-8-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-isoquinolin-1(2H)-ona;
- 5 5-bromo-6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 8-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-6-metoxi-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-5-carbonitrilo;
- 6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)-5-(trifluorometilsulfonil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- 4,5-dibromo-6,8-dihidroxi-2-(4-hidroxifenil)isoquinolin-1(2H)-ona;
- o cualquier combinación de los mismos.
- 10 3. Una composición que comprende un compuesto según la reivindicación 1 o 2, y un vehículo o diluyente adecuado.
4. Una composición que comprende un compuesto según las reivindicaciones 1 o 2, para usar en el tratamiento, retraso del comienzo, reducción de la incidencia de o reducción de la gravedad de osteoporosis, fracturas óseas, pérdida de densidad mineral del hueso (BMD) o una combinación de las mismas; enfermedad cardiovascular;
- 15 4. síntomas o complicaciones clínicas asociadas con la menopausia; enfermedad de Alzheimer; sofocos, sensibilidad de la mama, pérdida de pelo o una combinación de los mismos; inflamación; para el tratamiento, retraso del comienzo, reducción de la incidencia, reducción de la recurrencia de o reducción de la gravedad de cáncer de próstata, una enfermedad, trastorno o proceso de la próstata, cáncer de mama, cáncer de endometrio, cáncer de vejiga, cáncer de colon, leucemia o linfoma; para el tratamiento, retraso del comienzo, reducción de la incidencia de
- 20 o reducción del número de precursores precancerosos de lesiones de adenocarcinoma de próstata; para el tratamiento de aterosclerosis, trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares, trastornos vasculares periféricos, y trastornos vasculares intestinales, isquemia en un tejido, lesión oxidativa; para el tratamiento, inhibición o reducción de la incidencia o patogénesis de una enfermedad o trastorno oftalmológico; o para la prevención del daño mediado por especies reactivas.
- 25 5. Una composición que comprende un compuesto según la reivindicación 1 o 2, para usar en la mejora de un perfil lipídico.
6. La composición para el uso según la reivindicación 5, en donde la mejora comprende reducir los niveles de triglicéridos circulantes, niveles de lipoproteína de baja densidad (LDL) colesterol, o una combinación de los mismos, o aumentar los niveles de lipoproteína de alta densidad (HDL) colesterol circulantes, o reducir la relación de niveles
- 30 de LDL a niveles de HDL.
7. La composición para usar según la reivindicación 5 o 6, en donde el sujeto sufre además de aterosclerosis, envejecimiento prematuro, enfermedad de Alzheimer, ictus, hepatitis tóxica, hepatitis vírica, insuficiencia vascular periférica, enfermedad renal, hiperglucemia, hipertensión, estenosis, restenosis, aterosclerosis, enfermedad de la
- 35 arteria coronaria, angina, infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, fallo cardíaco congestivo o cualquier combinación de los mismos.
8. La composición para usar según la reivindicación 4, en donde la enfermedad, trastorno o proceso de la próstata es displasia prostática, hiperplasia prostática o prostatitis.
9. La composición para usar según la reivindicación 4, en donde el precursor precanceroso de adenocarcinoma prostático es neoplasia intraepitelial de próstata (PIN).
- 40 10. La composición para usar según la reivindicación 4, en donde la lesión oxidativa está asociada con o da por resultado cánceres, trastornos de la piel, enfermedades neurodegenerativas, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedades vasculares, ictus, demencias relacionadas con la edad, aterosclerosis, artritis o degeneración macular relacionada con la edad.
- 45 11. La composición para usar según la reivindicación 4, en donde dicha enfermedad o trastorno oftalmológico es una retinopatía o glaucoma.
12. La composición para usar según la reivindicación 4, en donde la especie reactiva comprende intermedios de oxígeno reactivo y dicho compuesto promueve o mejora la actividad de superóxido dismutasa celular.
13. La composición para usar según la reivindicación 11, en donde dicha retinopatía es degeneración macular.

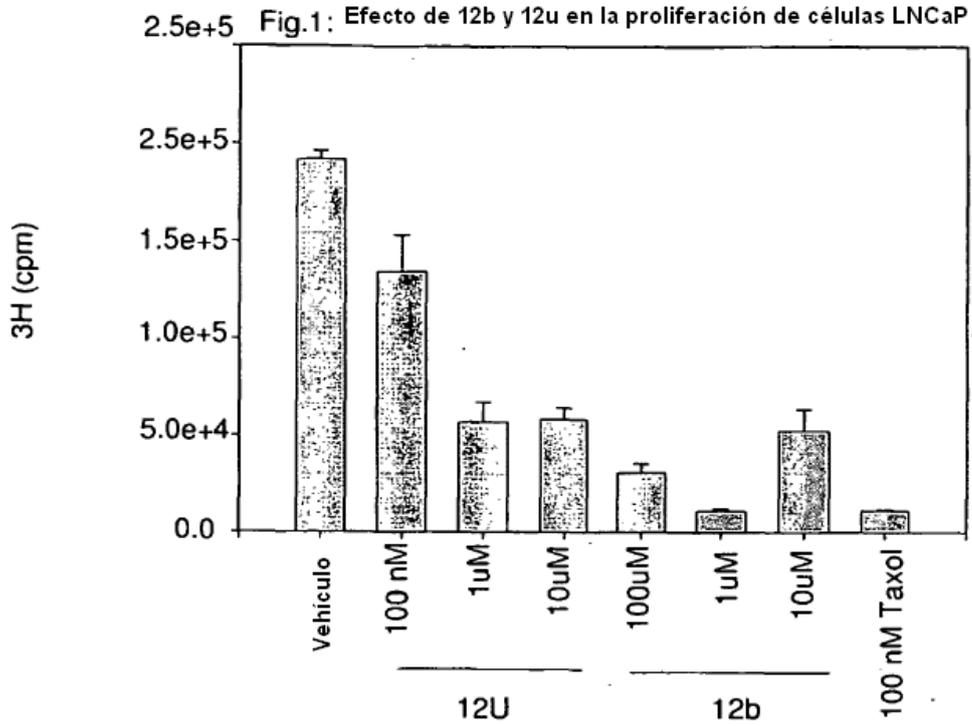


FIGURA 1

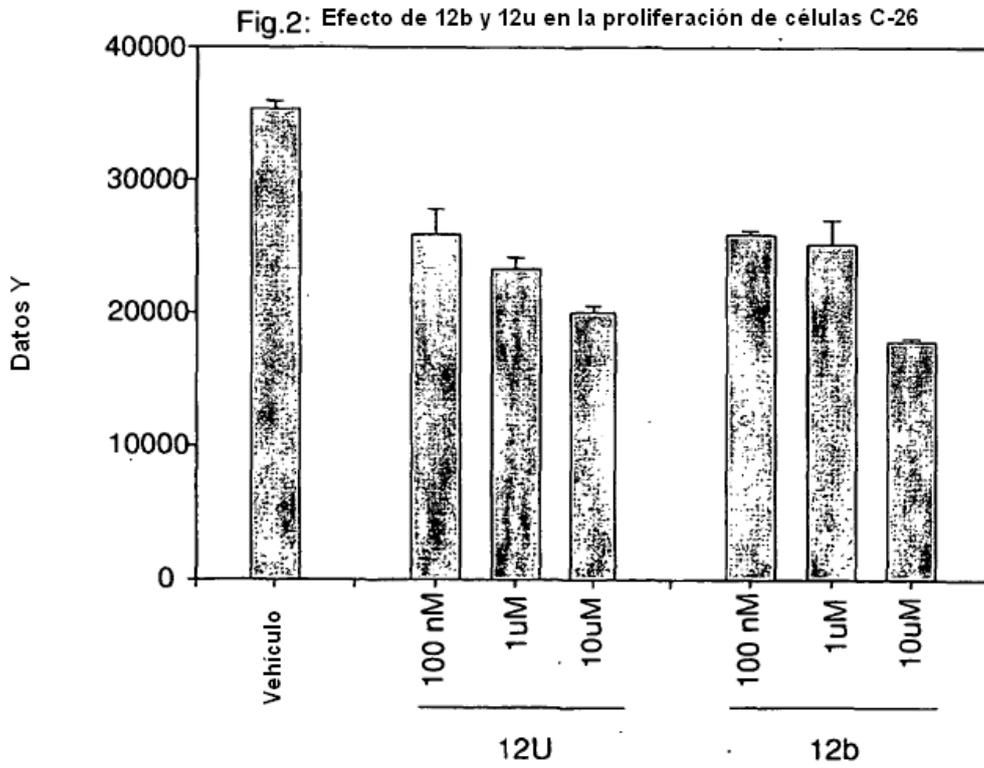


FIGURA 2

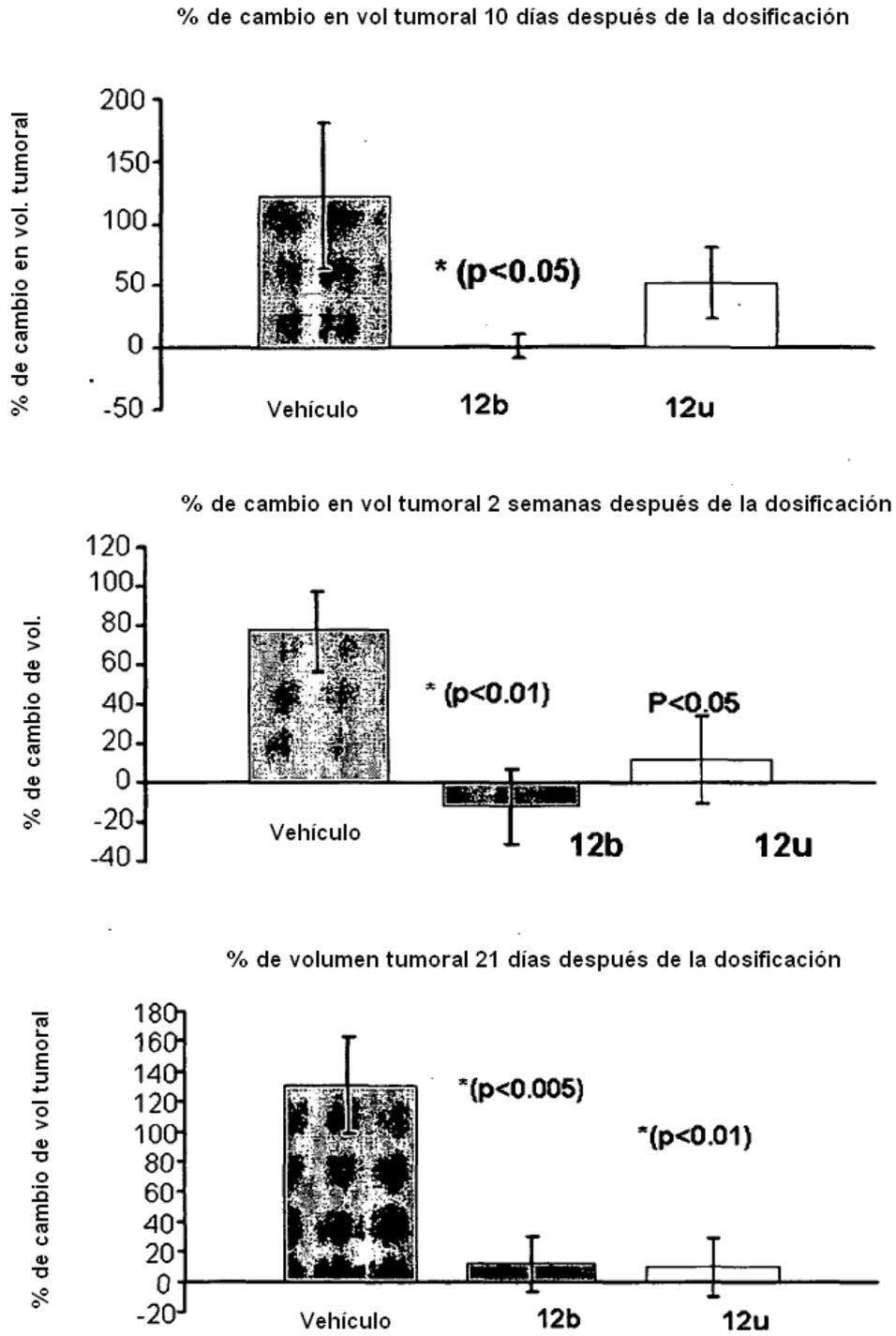


FIGURA 3

Fig.4: Efecto de 12y en adhesión de macrófago a células endoteliales

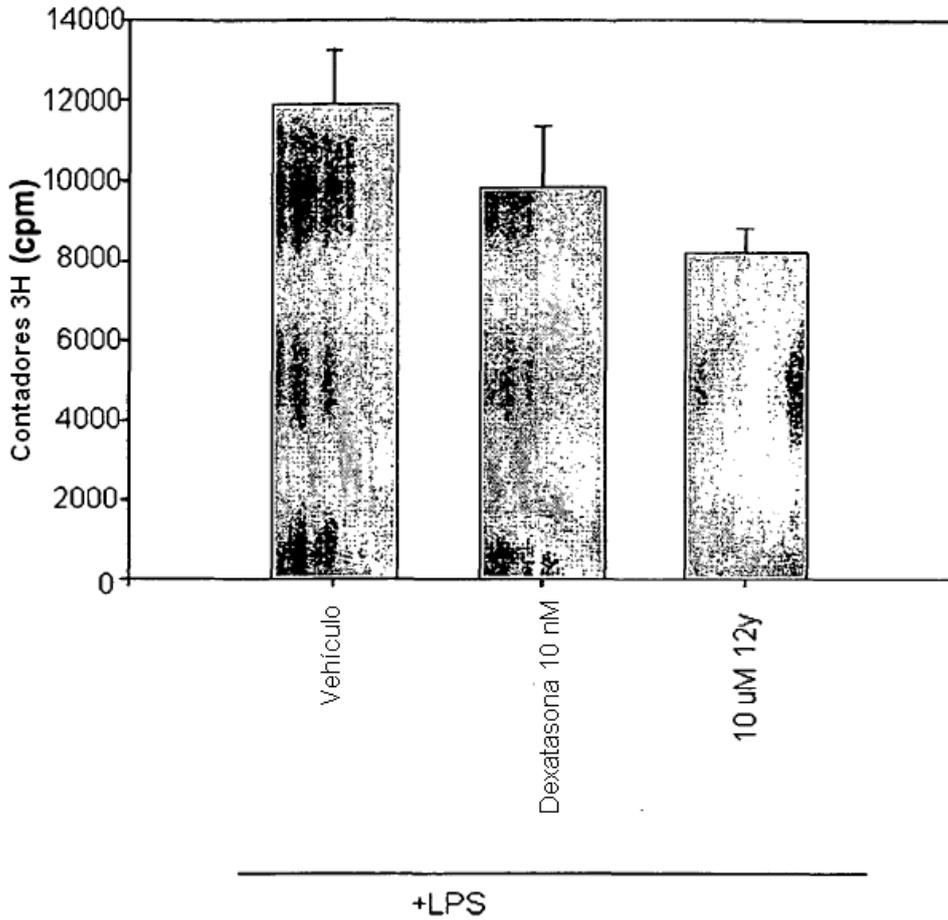


FIGURA 4A

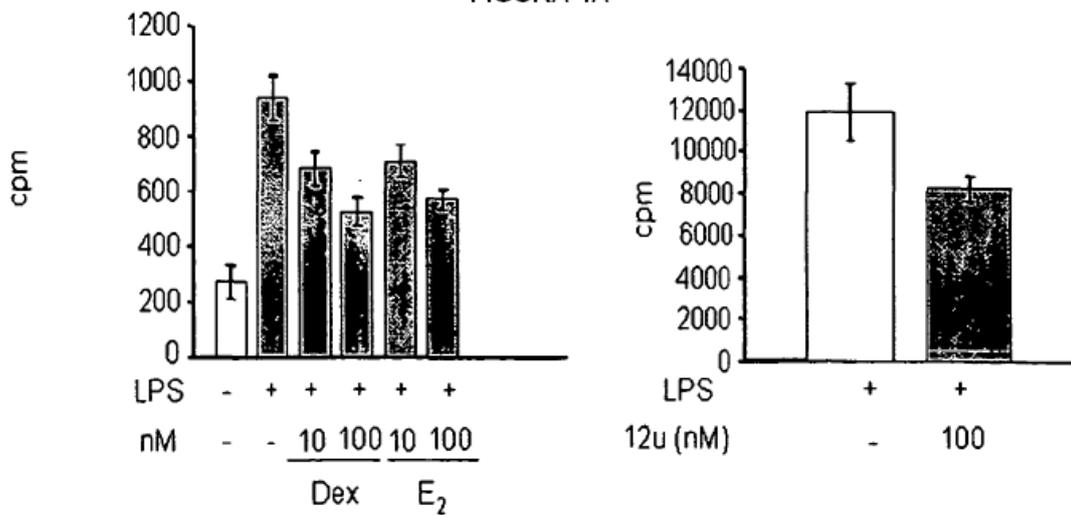


FIGURA 4B

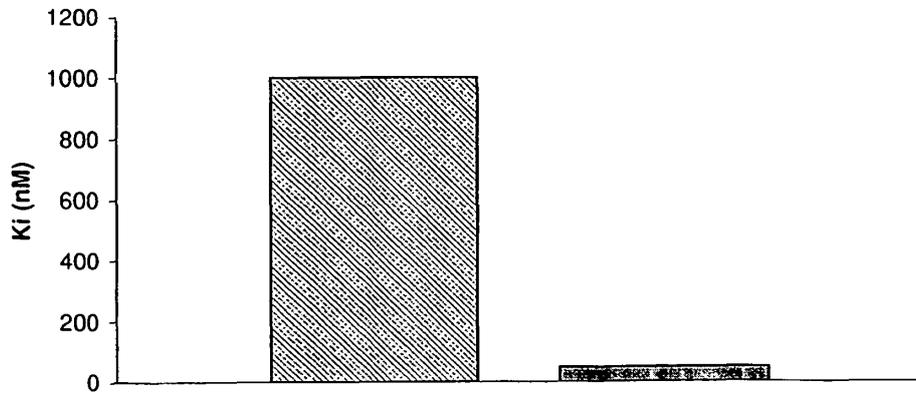


FIGURE 5 A (12b)

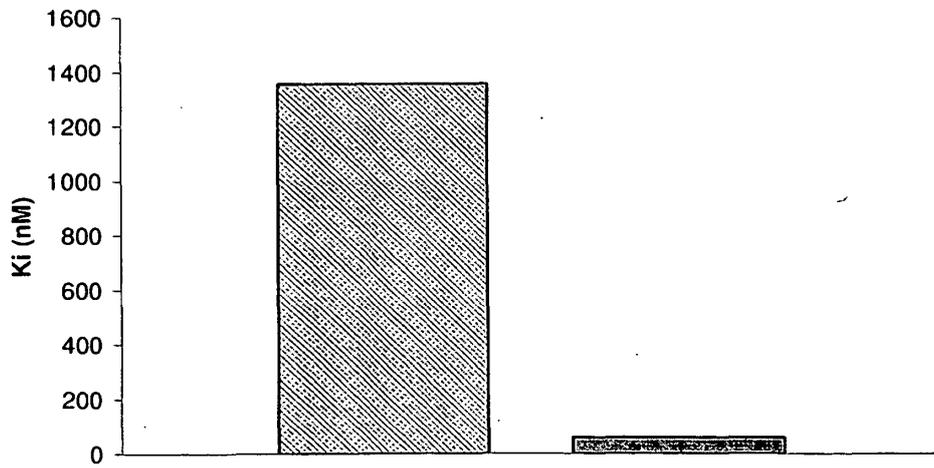


FIGURE 5 B (12f)

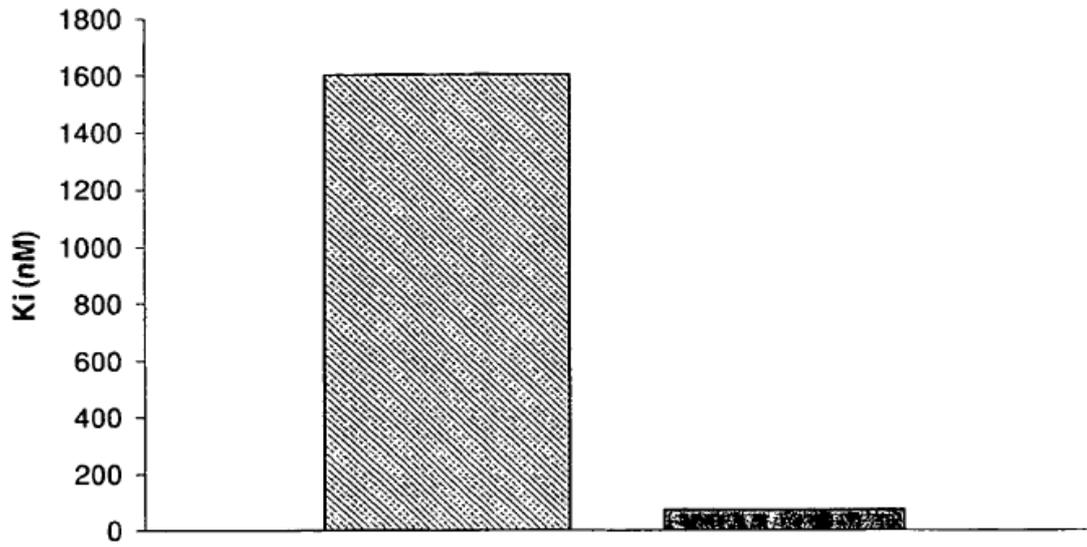


FIGURA 5C (12h)

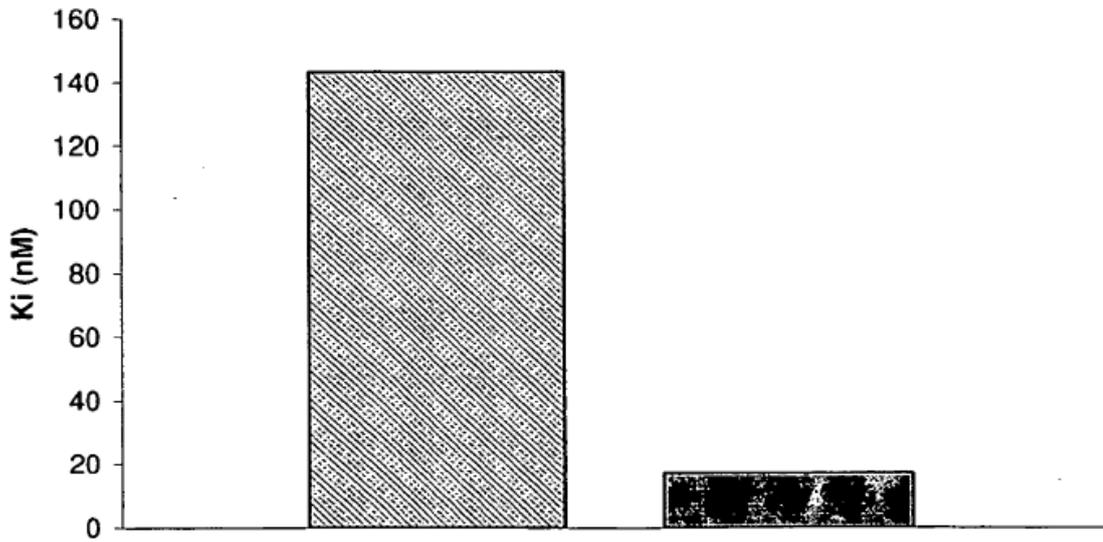


FIGURA 5D (12p)

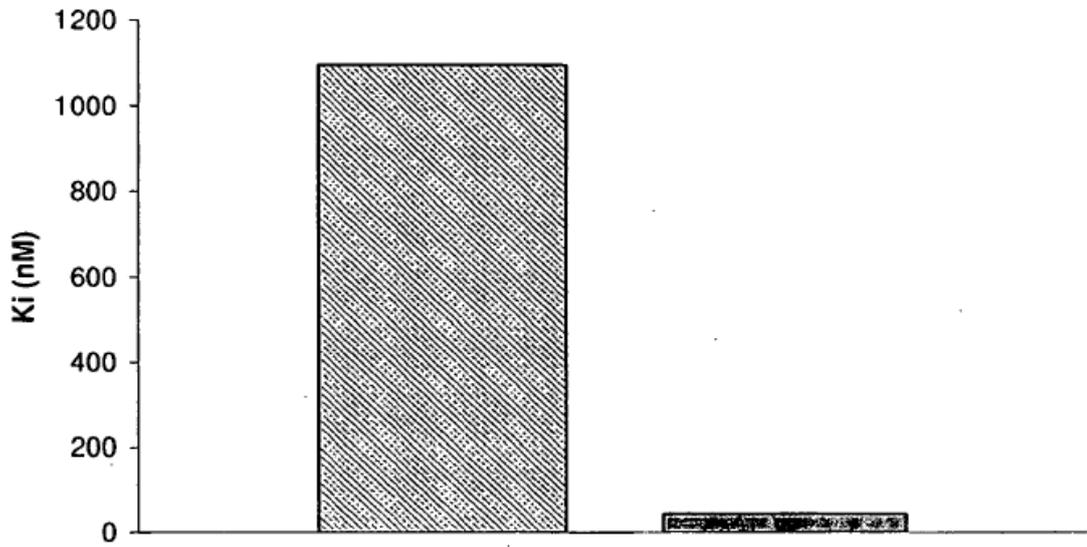


FIGURA 5E (12S)

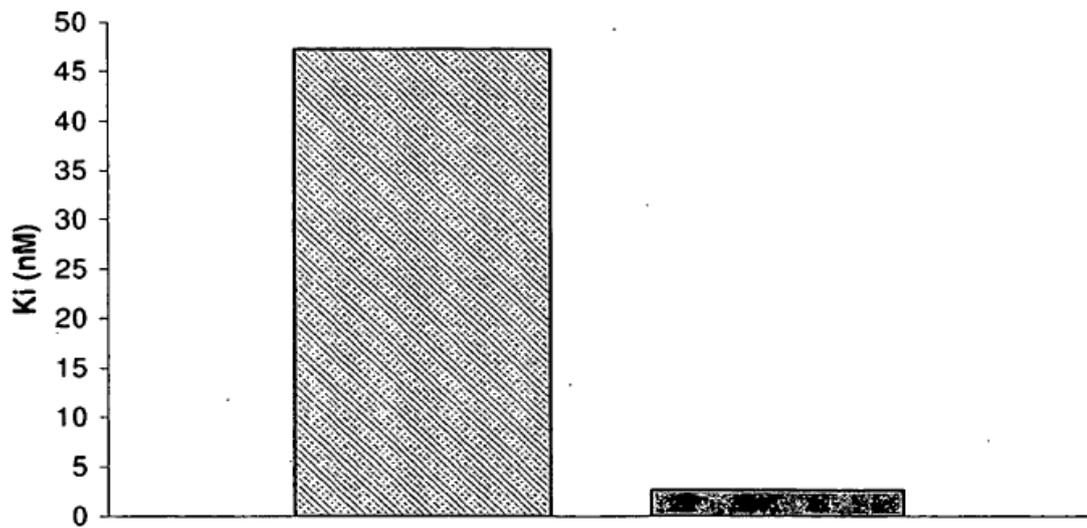


FIGURA 5F (12u)

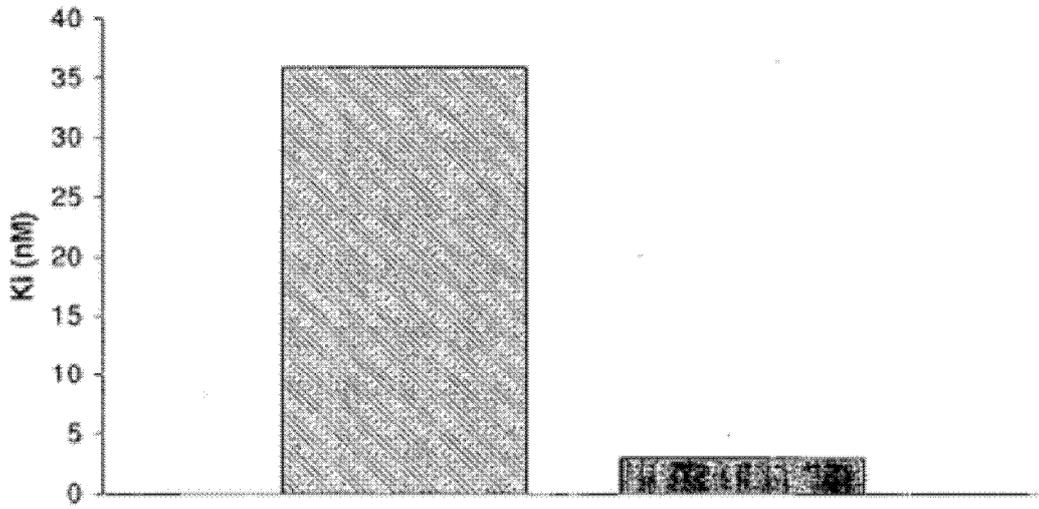


FIGURA 5G (12y)

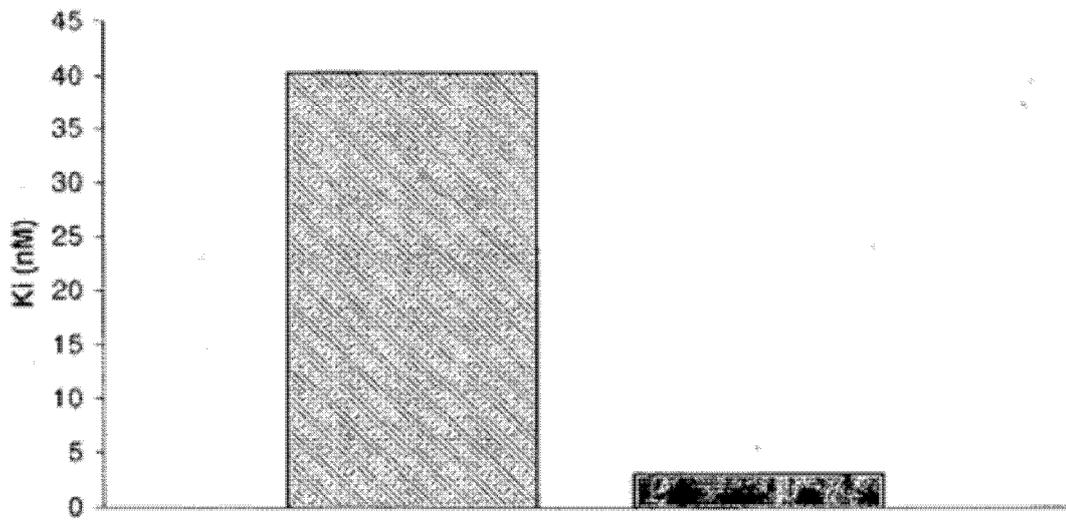


FIGURA 5H (12z)

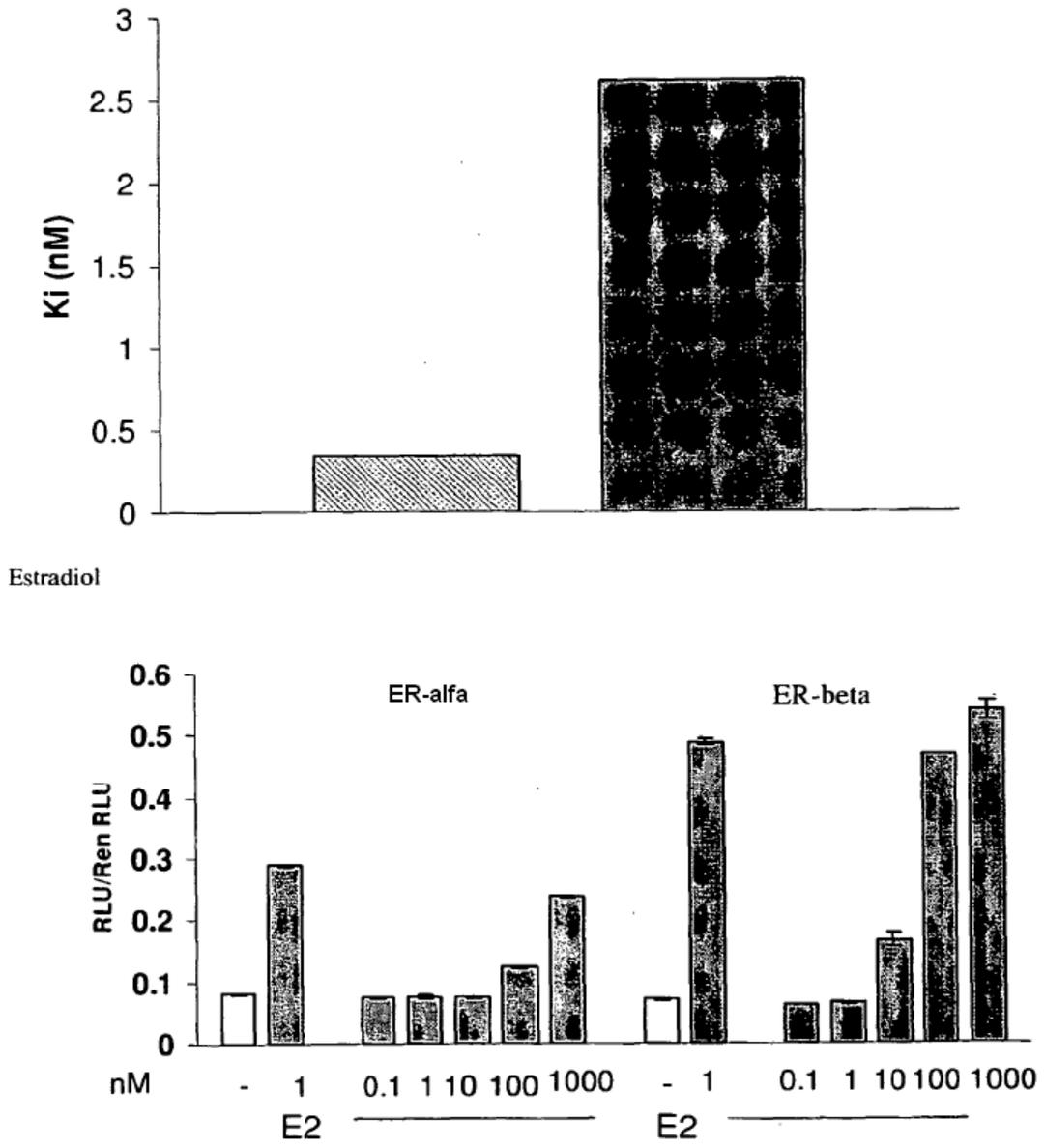


FIGURA 6

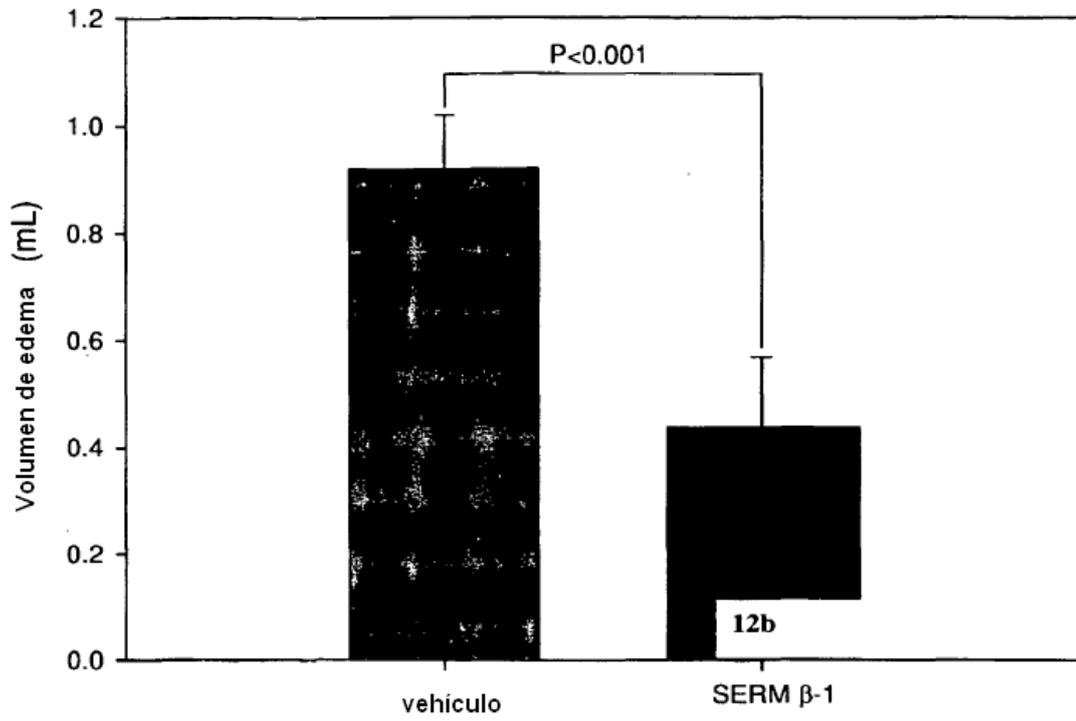


FIGURA 7

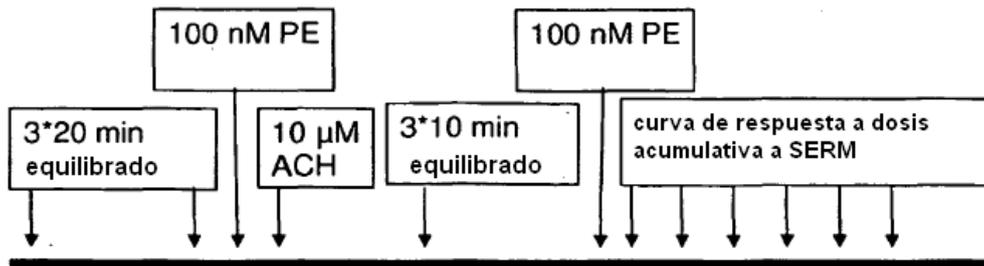


FIGURA 8

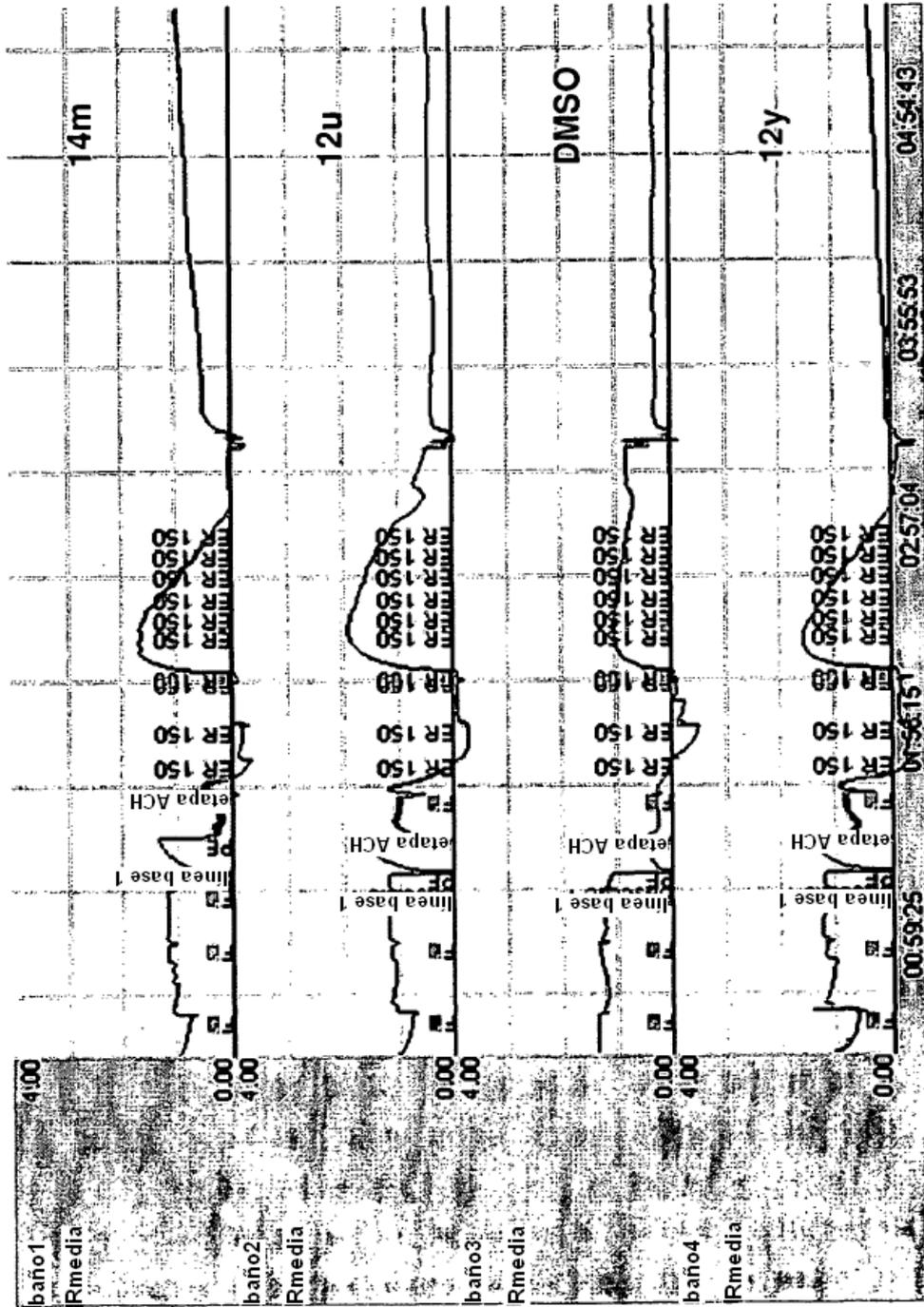


FIGURA 9



FIGURA 10

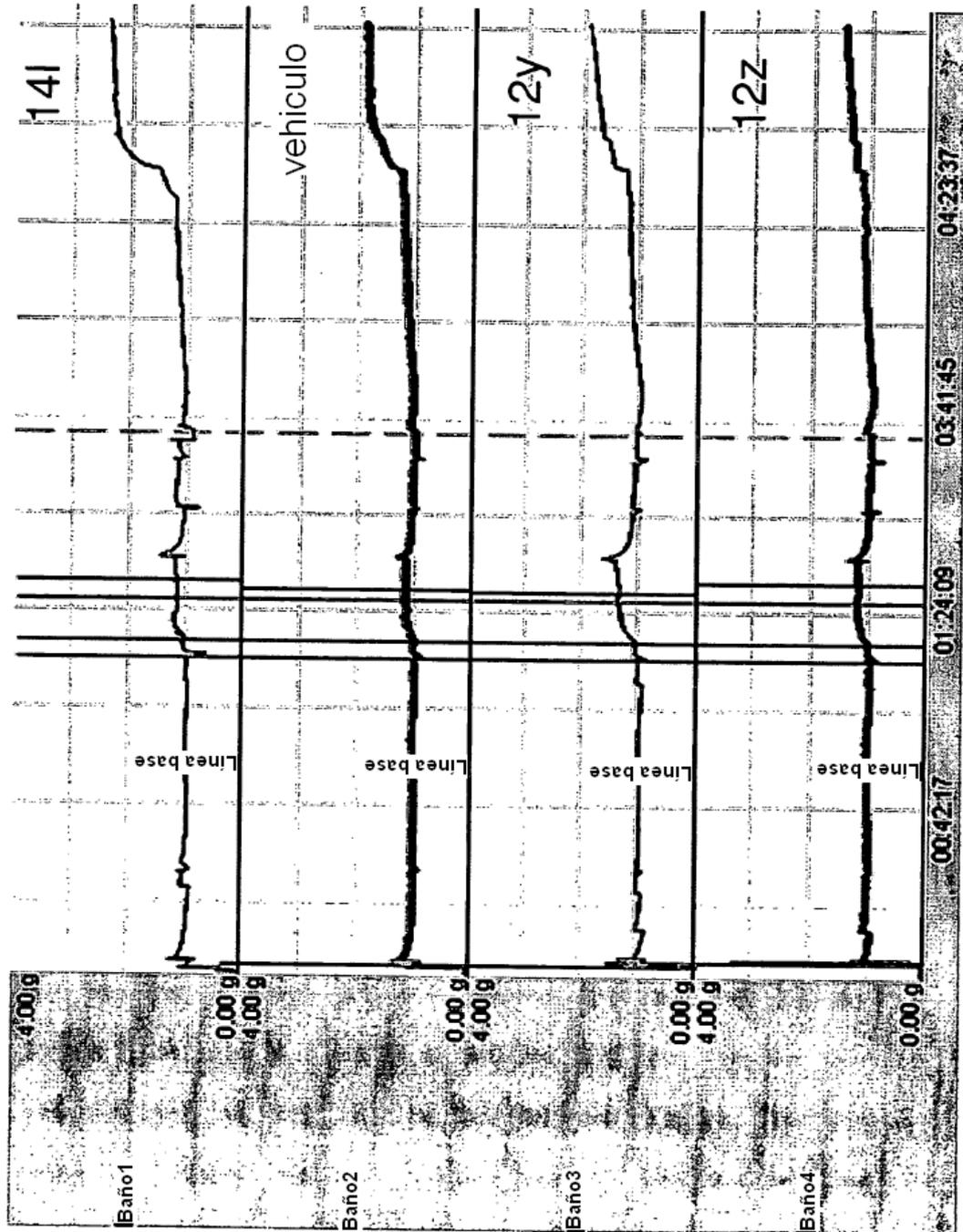
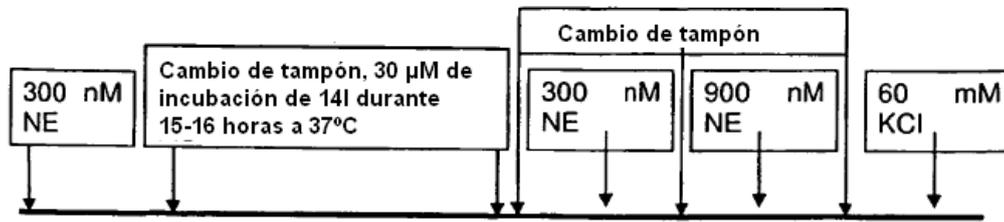


FIGURA 11



Efecto de 14I en la contractibilidad del anillo aórtico de rata
 (*= p<0,05 frente a vehículo)

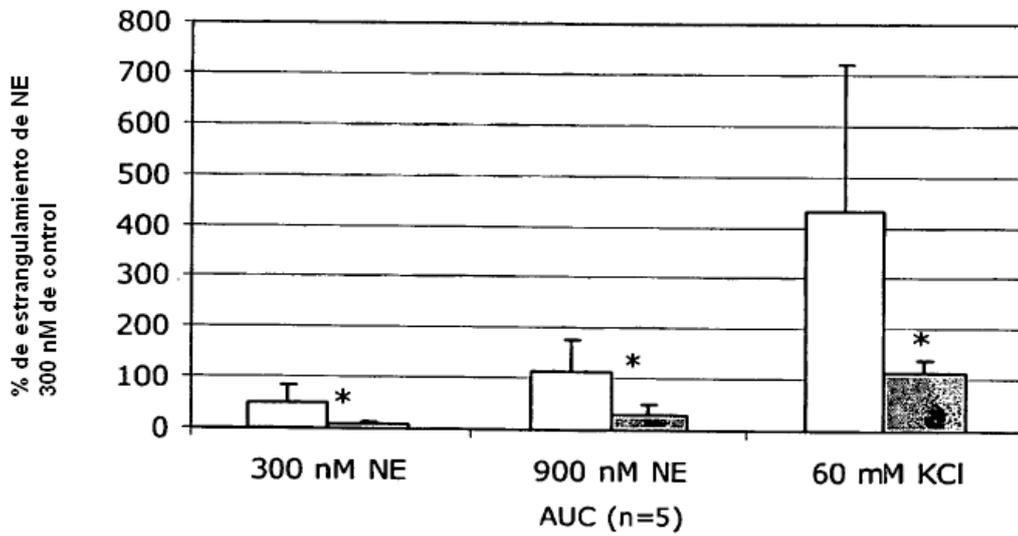


FIGURA 12

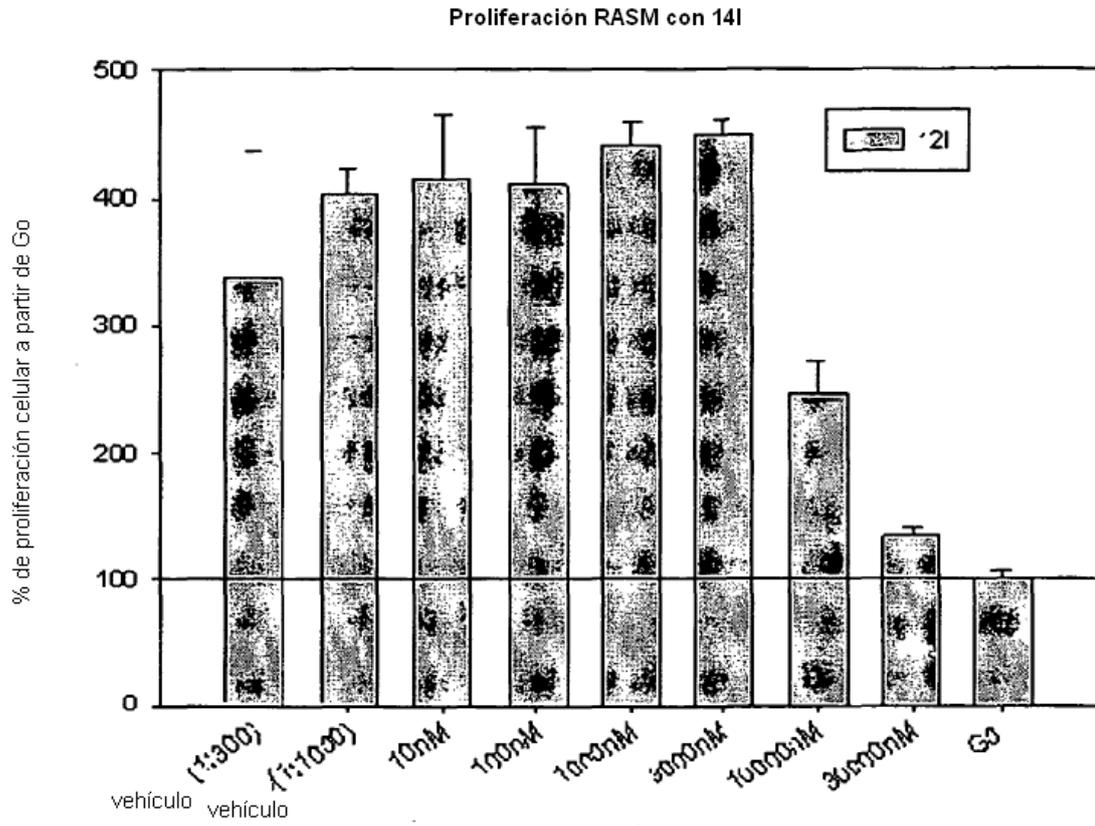


FIGURA 13

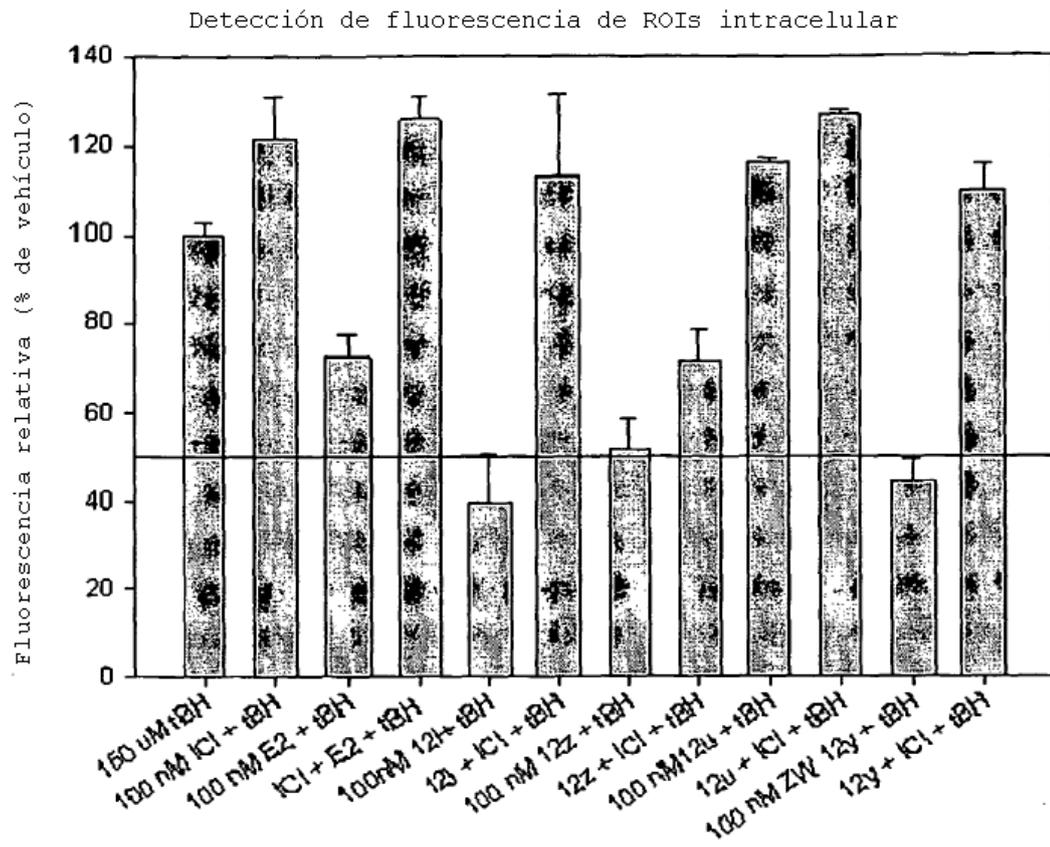


FIGURA 14