

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 586 908**

51 Int. Cl.:

C07D 409/12 (2006.01) **A61K 31/433** (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) **A61K 31/4439** (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01) **A61P 5/30** (2006.01)
C07D 205/04 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.12.2011** **E 11794797 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016** **EP 2655367**

54 Título: **Derivados de azetidina N-sustituídos**

30 Prioridad:

24.12.2010 EP 10196960

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.10.2016

73 Titular/es:

MERCK SHARP & DOHME B.V. (100.0%)
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem, NL

72 Inventor/es:

DIJCKS, FREDRICUS ANTONIUS;
LUSHER, SCOTT JAMES;
STOCK, HERMAN THIJS y
VEENEMAN, GERRIT HERMAN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 586 908 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

Derivados de azetidina N-sustituidos

5 La presente invención se refiere a una nueva serie de derivados de azetidina N-sustituidos, es decir, una serie de fragmentos de moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) derivatizados con un grupo azetidina N-sustituido, a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, y a su uso en terapia, en particular, a su uso en la prevención o el tratamiento de la disfunción ovulatoria, cáncer de útero, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, endometriosis, osteoporosis, cáncer de próstata, hipertrofia prostática benigna, y

10 cáncer de mama, en particular el cáncer de mama con receptores de estrógenos (ER) positivos, más en particular el cáncer de mama con ER positivos resistente al tratamiento hormonal. En una realización, los nuevos compuestos contienen un resto azetidina N-sustituido unido mediante un enlace éter a armazones químicos derivados de SERM que son antagonistas del receptor de estrógenos alfa.

15 El receptor de estrógenos (ER) es un factor de transcripción activado por ligando que pertenece a la superfamilia de los receptores nucleares de hormonas. Los estrógenos desempeñan un papel importante en la regulación de una serie de procesos fisiológicos, tanto en el hombre como en la mujer. En humanos, se conocen dos subtipos diferentes de ER: el ER α y el ER β , cada uno con una distribución en los tejidos distinta y con diferentes funciones biológicas. El ER α tiene alta presencia en el endometrio, las células de cáncer de mama, las células del estroma ovárico y en el hipotálamo. La expresión de la proteína ER β se ha documentado en riñón, cerebro, hueso, corazón, pulmones, mucosa intestinal, próstata, vejiga, ovario, testículos y células endoteliales. Para una revisión véase: J.W. Ullrich y C.P. Miller, *Expert Opin. Ther. Patents*, 16 (2006) 559-572.

25 Ejemplos bien conocidos de SERM son el tamoxifeno y el raloxifeno. El tamoxifeno, por ejemplo, se comporta como un estrógeno en hueso y endometrio, mientras que se comporta como un anti-estrógeno en el tejido de mama. Los SERM se caracterizan además por dos características estructurales comunes: un grupo hidroxilo fenólico (o un bioisómero del mismo) y una cadena lateral que contiene una amina básica. En el momento de la administración *in vivo*, el grupo hidroxilo de un SERM grupo puede no estar aún presente; se puede formar *in vivo* mediante la transformación de un profármaco (por ejemplo mediante desmetilación de un grupo metoxi fenólico o mediante hidrólisis de un grupo éster fenólico) o mediante introducción metabólica (por ejemplo, mediante conversión metabólica del tamoxifeno en 4-hidroxi-tamoxifeno, un metabolito activo del tamoxifeno). Ejemplos de cadenas laterales que contienen una amina básica son 2-(dimetilamino)etoxi (como en el tamoxifeno), 2-(1-piperidinil)etoxi (como en el raloxifeno), y 2-(1-pirrolidinil)etoxi (como en el lasoxifeno). Tras la unión de un SERM al receptor de estrógenos, la amina básica de la cadena lateral forma una interacción con un residuo de aminoácido Asp351 (en ER α) o Asp303 (en ER β) que da como resultado un cambio conformacional del receptor. Para una revisión de los SERM véase: C.P. Miller, *Current Pharmaceutical Design* 8 (2002) 2089-2111; V.C Jordan, *J. Med. Chem.* 46 (2003) 883-908, y J.H. Pickar et al.; *Maturitas* 67 (2010) 129-138.

40 El cáncer de mama es la enfermedad neoplásica predominante en la mujer. El ER α es uno de los inductores principales de la progresión del cáncer de mama. Muchos de los planteamientos de tratamiento existentes aspiran a reducir los niveles de estrógenos o bloquear su unión al ER α minimizando de este modo la progresión del tumor o, incluso, induciendo la regresión del tumor en el cáncer de mama con ER positivos. El tamoxifeno es un SERM de primera generación usado para el tratamiento de primera línea del cáncer de mama con ER positivos (véase V.C. Jordan, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2 (2003) 205-213). La eficacia en el tratamiento del cáncer de mama se ve seriamente comprometida por la resistencia intrínseca o recientemente desarrollada a la terapia anti-hormonal tal como el tratamiento con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasas. Tal resistencia puede existir o desarrollarse como resultado de la fosforilación de los ER o la regulación de componentes clave en las vías de transducción de la señal del factor de crecimiento y/o el receptor de hormonas (véanse V.C. Jordan y B.W. O'Malley, *J. Clin. Oncol.* 25 (2007) 5815-5824; V.C. Jordan, *J. Nat. Cancer Inst.*, 98 (2006) 657-659; S.J. Cleator et al., *Clinical Breast Cancer* 9 (2009) S6-S17).

50 La resistencia al tamoxifeno es inducida por la actividad agonista residual del tamoxifeno y sus metabolitos 4-OH. La segunda generación de SERM tales como el toremifeno, el droloxifeno, el idoxifeno, el arzoxifeno y el raloxifeno han fracasado en cuanto a mejorar la eficacia del tamoxifeno en el tratamiento del cáncer de mama con ER positivos y/o han demostrado resistencias cruzadas entre sí. (V. Deshmane et al., *J. Clin. Oncol.* 25 (2007) 4967-4973); J.H. Pickar et al., *Maturitas* 67 (2010) 129-138).

60 El fulvestrant, un derivado esteroide del 17 β -estradiol sustituido en C7 y un antagonista puro de los ER sin la actividad agonista parcial que es tan típica de los SERM, es el único SERD (regulador negativo selectivo de los receptores de estrógenos) comercializado es eficaz en el tratamiento de segunda línea del cáncer de mama. Además de antagonizar los ER, el fulvestrant también regula negativamente de modo eficaz los niveles de proteína ER α en las células. Esta actividad como SERD inhibe la proliferación y el crecimiento tumoral inducidos por los ER α (en contraste con el tamoxifeno que regula positivamente los ER α). El fulvestrant, cuando se administra i.m. una vez al mes a 250 mg es igual de eficaz que el tamoxifeno en el tratamiento del cáncer avanzado de mama con ER positivos. (A. Howell et al., *J. Clin. Oncol.* 22 (2004) 1605-1613). En tratamientos de segunda línea del cáncer de mama con ER positivos resistente al tamoxifeno, el fulvestrant, cuando se administra i.m. una vez al mes a 250 mg,

es igual de eficaz que los inhibidores de aromatasa, a pesar de su relativamente escasa biodisponibilidad y/o exposición a la diana, lo que limita su eficacia clínica. (Robertson et al., Simposio del Cáncer de Mama de San Antonio, 2009; Linden et al., Simposio del Cáncer de Mama de San Antonio, 2007).

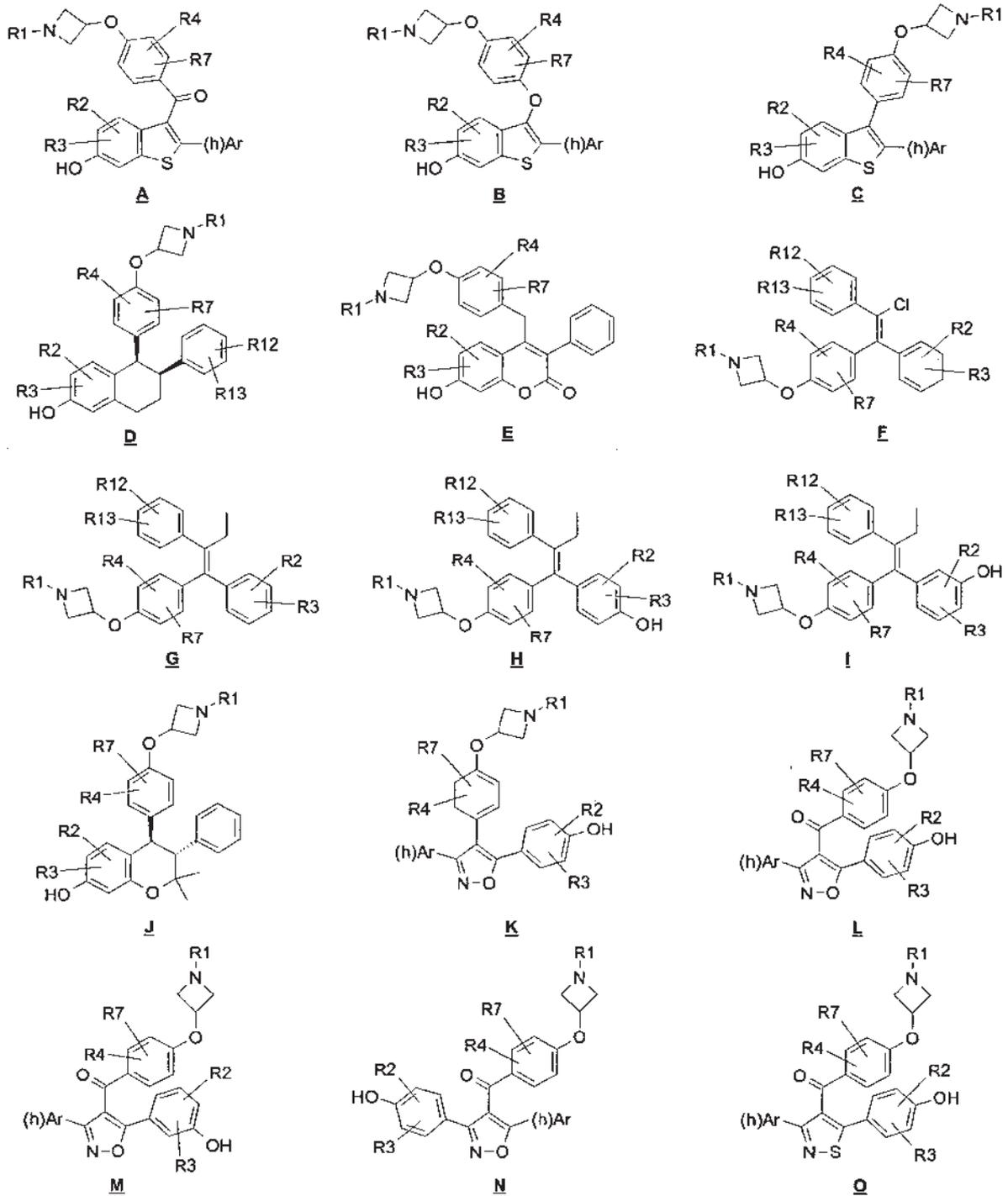
5 Otros SERD conocidos son el ICI 164.384, es decir, un análogo estructural del fulvestrant, el GW5638, es decir, un análogo estructural del tamoxifeno y el GW7604, es decir, un análogo estructural del 4-hidroxi-tamoxifeno. Para una revisión de los SERD véase: M. Fan et al., *Breast Cancer Res. Treat.* 103 (2007) 37-44.

10 Merck ha comunicado una serie de derivados de 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]-oxatiina, en los que una cadena lateral de amina básica modificada (es decir, pirrolidiniletoxi bismetilada) se comportaba de repente como un SERD en lugar de como un SERM. Sin embargo, cuando dicha cadena lateral de amina básica modificada se colocaba en otros armazones químicos derivados de SERM, tales como el benzotiofeno de raloxifeno, el tetrahidronaftaleno de lasoxifeno y el indol de bazedoxifeno, estos compuestos modificados no se comportaban como SERD. Véanse la página 561 de J.W. Ullrich y C.P. Miller, *Expert Opin. Ther. Patents*, 16 (2006) 559-572, y las referencias 18 y 101-103 citadas en el mismo.

15 Por tanto, existe la necesidad de nuevos antagonistas de ER α potentes, que tengan preferentemente actividad de regulación negativa de los ER (en células de cáncer de mama), que no estimulen la proliferación en las células de cáncer de mama con ER positivos, resistentes al tratamiento hormonal, que se puedan administrar por vía oral, y que sean útiles en el tratamiento, entre otros, del cáncer de mama con ER positivos, resistente al tratamiento hormonal.

20 Además del tratamiento del cáncer de mama, los SERM se han usado también en el tratamiento de un número de otros trastornos y/o enfermedades. El tratamiento de la disfunción ovulatoria mediante tamoxifeno y citrato de clomifeno, que induce la ovulación, es descrito por A. Steiner et al. en *Human Reproduction* 20 (2005) 1511-1515; y J.H. Pickar et al. en *Maturitas* 67 (2010) 129-138. J.H. Pickar et al. en *Maturitas* 67 (2010) 129-138 describen también el tratamiento del cáncer de útero, cáncer de endometrio, osteoporosis, cáncer de próstata, e hipertrofia prostática benigna usando SERM. S.J. Ellem y G.P. Risbridger en *Nature Reviews Cancer* 7 (2007) 621-627 describen también el tratamiento del cáncer de próstata y de la hiperplasia (o hipertrofia) prostática benigna. El tratamiento del cáncer de ovario es descrito por G.M. Clinton y W. Hua en *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 25 (1997) 1-9. S. E. Bulun en *N. Engl. J. Med.* 360 (2009) 268-279 revisan el papel de la señalización de los estrógenos y de los receptores de estrógenos en la endometriosis.

25 La presente invención proporciona un derivado de azetidina N-sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas 1A-O o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.



Fórmulas 1

en las que

R1 es alquilo (C1-8), cicloalquilo (C3-8), heterocicloalquilo (C3-6), alqueno (C2-6), alquino (C2-6), alquil (C1-4)-carbonilo, alcoxi (C1-4)-alquilo (C2-4), cicloalquil (C3-6)-alquilo (C1-3), heterocicloalquil (C3-6)-alquilo (C1-3), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, nitrilo, hidroxilo o alquilo (C1-2);

(h)Ar es un anillo (hetero)aromático, opcionalmente sustituido con R12 y R13;

R2 y R3 son independientemente entre sí H, flúor, cloro, alquilo (C1-3), alcoxi (C1-3), alquil (C1-3)-tio, CF₃ o nitrilo;

R4 y R7 son independientemente entre sí H, flúor, cloro, alquilo (C1-2), CF₃ o nitrilo;

R12 es H, flúor, cloro, alquilo (C1-2), alcoxi (C1-2), nitrilo o hidroxilo;

R13 es H, flúor, cloro, alquilo (C1-3), alcoxi (C1-3), alquil (C1-3)-tio, CF₃ o nitrilo;

R6 es H, hidroxilo, amino o alcoxi (C1-6);

R6 y R2 pueden estar unidos para formar un anillo (hetero)aromático, que está opcionalmente sustituido con flúor, cloro o alquilo (C1-3).

5 Los derivados de azetidina N-sustituidos de la presente invención se derivan generalmente de los correspondientes SERM en los que un fragmento de SERM (abreviado como SERMF), por ejemplo, el benzotiofeno sustituido de raloxifeno, el tetrahidronaftaleno sustituido de lasoxifeno, el indol sustituido de bazedoxifeno, el *trans*-1,2-diufenilbut-1-eno sustituido de tamoxifeno, etc., en lugar de estar conectados a una cadena lateral de amina básica, es decir, al resto piperidiniletioxi del raloxifeno, el resto pirrolidiniletioxi del lasoxifeno, el resto homopiperidiniletioxi del bazedoxifeno o el resto dimetilaminoetioxi del tamoxifeno, etc., están conectados ahora a un resto azetidina-X N-sustituido, en particular a un resto azetidil-3-oxi N-sustituido. Para una revisión de una completa variedad de fragmentos SERM adecuados, véase J.W. Ullrich y C.P. Miller, en *Expert Opin. Ther. Patents*, 16 (2006) 559-572.

15 El término "alquilo (C1-8)" significa una cadena de alquilo, lineal o ramificada, que tiene 1-8 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, y n-octilo.

El término "alquilo (C1-6)" significa una cadena de alquilo, lineal o ramificada, que tiene 1-6 átomos de carbono, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, y n-hexilo.

20 El término "alquilo (C1-4)" significa una cadena de alquilo, lineal o ramificada, que tiene 1-4 átomos de carbono, siendo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.

El término "alquilo (C1-3)" significa una cadena de alquilo, lineal o ramificada, que tiene 1-3 átomos de carbono, siendo metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.

25 El término "alquilo (C1-2)" significa una cadena de alquilo que tiene 1-2 átomos de carbono, siendo metilo y etilo.

El término "cicloalquilo (C3-8)" significa un grupo cicloalquilo que tiene 3-8 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, etilciclopropilo, ciclobutilo, metilciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y biciclo[2.2.1]heptilo.

30 El término "cicloalquilo (C3-6)" significa un grupo cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, etilciclopropilo, ciclobutilo, metilciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y biciclo[1.1.1]pentilo.

35 El término "heterocicloalquilo (C3-6)" significa un grupo heterocicloalquilo que tiene 3-6 átomos de carbono, y 1-2 heteroátomos seleccionados entre N, O y/o S, que está unido mediante un átomo de carbono. Ejemplos son el oxetanilo, metiloxietanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, pirrolidinilo, tetrahidrotiopiranilo y oxazepanilo.

El término "alqueno (C2-6)" significa un grupo alqueno, lineal o ramificado, que tiene 2-6 átomos de carbono, tal como etenilo, 2-propen-1-ilo, 2-butenilo y n-pentenilo.

40 El término "alquino (C2-6)" significa un grupo alquino, lineal o ramificado, que tiene 2-6 átomos de carbono, tal como etinilo, 2-propin-1-ilo, 2-butinilo y n-pentinilo.

45 El término "alquil (C1-4)-carbonilo" significa un grupo alquilcarbonilo, cuyo grupo alquilo es un grupo alquilo, lineal o ramificado, que tiene 1-4 átomos de carbono, tal y como se ha definido anteriormente en el presente documento, unido mediante un grupo carbonilo.

50 El término "alcoxi (C1-6)" significa un grupo alcoxi, cuyo grupo alquilo es un grupo alquilo, lineal o ramificado, que tiene 1-6 átomos de carbono, tal y como se ha definido anteriormente en el presente documento, unido mediante el átomo de oxígeno. Ejemplos son metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y hexiloxi.

El término "alcoxi (C1-3)" significa un grupo alcoxi, cuyo grupo alquilo es un grupo alquilo, lineal o ramificado, que tiene 1-3 átomos de carbono, tal y como se ha definido anteriormente en el presente documento, unido mediante el átomo de oxígeno. Ejemplos son metoxi, etoxi, propoxi e isopropoxi.

55 El término "alquil (C1-3)-tio" significa un grupo alquiltio, cuyo grupo alquilo es un grupo alquilo, lineal o ramificado, que tiene 1-3 átomos de carbono, unido mediante el átomo de azufre, siendo metilsulfanilo, etilsulfanilo, propilsulfanilo e isopropilsulfanilo.

60 El término "alcoxi (C1-4)-alquilo (C2-4)", tal y como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo que tiene 2-4 átomos de carbono, al que está unido un grupo alcoxi, unido mediante el átomo de oxígeno, teniendo el grupo alcoxi 1-4 átomos de carbono. Ejemplos son 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo, propoximetilo y 2-etoxietilo.

65 El término "alcoxi (C1-2)-alquilo (C2-4)", tal y como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo que tiene 2-4 átomos de carbono, al que está unido un grupo alcoxi, unido mediante el átomo de oxígeno, teniendo el grupo alcoxi 1-2 átomos de carbono. Ejemplos son 2-metoxietilo, 3-metoxipropilo y 2-etoxietilo.

El término "cicloalquil (C3-6)-alquilo (C1-3)", tal y como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo que tiene 1-3 átomos de carbono, al que está unido un sustituyente cicloalquilo que tiene 3-6 átomos de carbono. Ejemplos son ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo y metilciclobutilmetilo.

5 El término "heterocicloalquil (C3-6)-alquilo (C1-3)", tal y como se usa en el presente documento, significa un grupo alquilo que tiene 1-3 átomos de carbono, al que está unido un sustituyente heterocicloalquilo (C3-6) con el mismo significado que el definido previamente. Ejemplos son oxetanilmetilo, tetrahydrofuranilmetilo, tetrahidropiraniiletilo y N-metilazetidilmetilo.

10 El término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo y yodo, en particular flúor y cloro, más en particular flúor.

Dependiendo de la naturaleza del armazón o de los sustituyentes en las estructuras de la Fórmula 1 o en otras Fórmulas descritas más adelante en el presente documento, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de una mezcla racémica de enantiómeros, que contiene cantidades sustancialmente iguales de los dos enantiómeros, en forma de mezclas de enantiómeros en cualquier proporción o en forma de enantiómeros puros.

15 La presente invención incluye las mezclas mencionadas anteriormente y mezclas racémicas dentro de su alcance y cada uno de los enantiómeros individuales (+) y (-) sustancialmente libre del otro enantiómero, es decir, un enantiómero asociado con menos de un 5 %, preferentemente menos de un 2 %, en particular menos de un 1 % del otro enantiómero.

Dependiendo de la naturaleza del armazón o de los sustituyentes en las estructuras de la Fórmulas 1 o en otras Fórmulas descritas más adelante en el presente documento, los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de una mezcla diastereómeros. La presente invención incluye la mezcla de diastereómeros mencionada anteriormente dentro de su alcance y cada uno de los diastereómeros individuales sustancialmente libre del otro diastereómero, es decir, un diastereómero asociado con más de un 95 %, preferentemente más de un 98 %, en particular más de un 99 % de exceso diastereomérico.

20 La presente invención incluye también derivados marcados con isótopos de cualquiera de los compuestos de acuerdo con la Fórmula 1 o con las otras Fórmulas descritas más adelante en el presente documento, que son idénticos a los enumerados en el presente documento, salvo por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o un número atómico diferente de la masa atómica o número atómico encontrado habitualmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro y yodo, tales como ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl y ^{123}I , respectivamente.

30 Determinados derivados marcados con isótopos de los compuestos de Fórmula 1 (por ejemplo, aquellos marcados con ^3H y ^{14}C) o de otras Fórmulas descritas más adelante en el presente documento, son útiles en ensayos de distribución en los tejidos de un compuesto y/o un sustrato. El tritio (es decir, ^3H) y el carbono 14 (es decir, ^{14}C) son isótopos particularmente preferentes por su facilidad de preparación y detección. Determinados compuestos de Fórmula 1, o de otras Fórmulas descritas más adelante en el presente documento, marcados con isótopos pueden ser útiles con fines de formación de imágenes médicas. Por ejemplo, aquellos marcados con isótopos que emiten positrones como ^{11}C o ^{18}F , pueden ser útiles para su aplicación en la tomografía de emisión de positrones (PET) y aquellos marcados con isótopos que emiten rayos gamma como ^{123}I pueden ser útiles para su aplicación en la tomografía computerizada de emisión de fotón único (SPECT). Además, la sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio (es decir, ^2H) puede permitir ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica (por ejemplo, un aumento de la semivida *in vivo* o menores requerimientos de dosificación) y, por tanto, pueden ser preferentes en determinadas circunstancias. Los compuestos de Fórmula 1, o de otras Fórmulas descritas más adelante en el presente documento, marcados con isótopos en particular aquellos que contienen isótopos con períodos de desintegración más largos ($T_{1/2} > 1$ día), se pueden preparar generalmente mediante procedimientos análogos a los descritos en los Esquemas y/o los Ejemplos de más adelante en el presente documento, mediante sustitución de un reactante no marcado con un isótopo adecuado por un reactante marcado con un isótopo.

55 Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Se pueden obtener durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos de la presente invención, o por separado haciendo reaccionar la función base libre con un ácido orgánico tal como, por ejemplo, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido láctico, ácido maleico o ácidos minerales adecuados, tales como ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácido sulfúrico, o con ácido malónico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido succínico, ácido propiónico, ácido acético, ácido metanosulfónico, y similares. De modo alternativo, la función ácida de cualquiera de los compuestos de la presente invención se puede hacer reaccionar con una base orgánica o mineral, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico o hidróxido de litio para dar una sal farmacéuticamente aceptable.

60 Los derivados de azetidina N-sustituidos de la presente invención son antagonistas de los ER α . En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención son específicamente útiles para el tratamiento del cáncer de mama con ER positivos, es decir, demuestran una eficacia muy baja en cuanto a estimular la proliferación de las

células de cáncer de mama con ER positivos y resistentes al tamoxifeno, que son capaces de inducir una regulación negativa de los ER en células de cáncer de mama con ER positivos, que son oralmente biodisponibles y que se pueden dosificar a un nivel suficiente para conseguir una buena biodisponibilidad y/o exposición a la diana y una eficacia óptima.

5 En el contexto de la presente invención con "SERM (modulador selectivo de los receptores de estrógenos)" se quiere significar un compuesto sintético que se une a los ER α y ejerce actividades estrogénicas y anti-estrogénicas de forma específica de célula o tejido. Normalmente, los SERM son compuestos que en un bioensayo *in vitro* con
10 células recombinantes de ovario de hámster chino (CHO) co-transfectadas establemente con el receptor de estrógenos humano α (hER α), el promotor de oxitocina en rata (RO) y el gen indicador de luciferasa (LUC), tal y como se describe en el Ejemplo 11 más adelante en el presente documento, inhiben la transactivación inducida por el 17 β -estradiol con un pCI50 > 6 y una eficacia antagonista mínima de 0,80 relativa al antiestrógeno ICI 164.384 y, usando el mismo bioensayo, demuestran una eficacia agonista máxima de 0,20.

15 Asimismo, los SERM son capaces de estimular la proliferación de células de cáncer de mama MCF-7H con ER positivos y resistentes al tamoxifeno, tal y como se describe en el Ejemplo 12 más adelante en el presente documento, con un pCE50 > 7 y una eficacia > 0,10.

20 En el contexto de la presente invención, con "SERD (regulador negativo selectivo de los receptores de estrógenos)" se quiere significar un compuesto sintético que se une a los ER α , que es capaz de desestabilizar o regular negativamente los ER α y que ejerce principalmente actividades antiestrogénicas en tejidos o células. Normalmente, los SERD son compuestos que en un bioensayo *in vitro* con células recombinantes CHO co-transfectadas establemente con el hER α , el promotor de oxitocina en rata (RO) y el gen indicador de luciferasa (LUC), tal y como
25 se describe en el Ejemplo 11 más adelante en el presente documento, inhiben la transactivación inducida por el 17 β -estradiol con un pCI50 > 6 y una eficacia antagonista mínima de 0,80 y, usando el mismo bioensayo, demuestran una eficacia agonista máxima de 0,20. Asimismo, los SERD no estimulan la proliferación de células de cáncer de mama MCF-7H con ER positivos y resistentes al tamoxifeno, tal y como se describe en el Ejemplo 12 más adelante en el presente documento, y mostrarán, por tanto, una eficacia igual o < 0,10. Adicionalmente, los SERD muestran un mínimo de un 20 % de regulación negativa de los ER α en un bioensayo en células T47D, tal y como se describe
30 en el Ejemplo 13 más adelante en el presente documento.

35 En una realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula 1 en los que R1 es alquilo (C1-4), cicloalquilo (C3-6), heterocicloalquilo (C3-6), alqueno (C2-6), alcoxi (C1-2)-alquilo (C2-4), cicloalquil (C3-6)-alquilo (C1-3), heterocicloalquil (C3-6)-alquilo (C1-3), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

En otra realización, R1 es alquilo (C1-4), cicloalquilo (C3-6), heterocicloalquilo (C3-6), alqueno (C2-6), alcoxi (C1-2)-alquilo (C2-4), cicloalquil (C3-6)-alquilo (C1-3), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más átomos de flúor.

40 En otra realización de la presente invención, R1 es metilo, etilo, n-propilo, isobutilo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, (3-tetrahidrofuranyl)metilo, 3-metoxipropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 3-fluoropropilo o 2-propenilo.

45 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I en los que R2 y R3 son independientemente entre sí H, flúor, cloro, alquilo (C1-2), CF₃ o nitrilo.

En otra realización adicional, R2 y R3 son independientemente entre sí H, flúor, cloro o alquilo (C1-2).

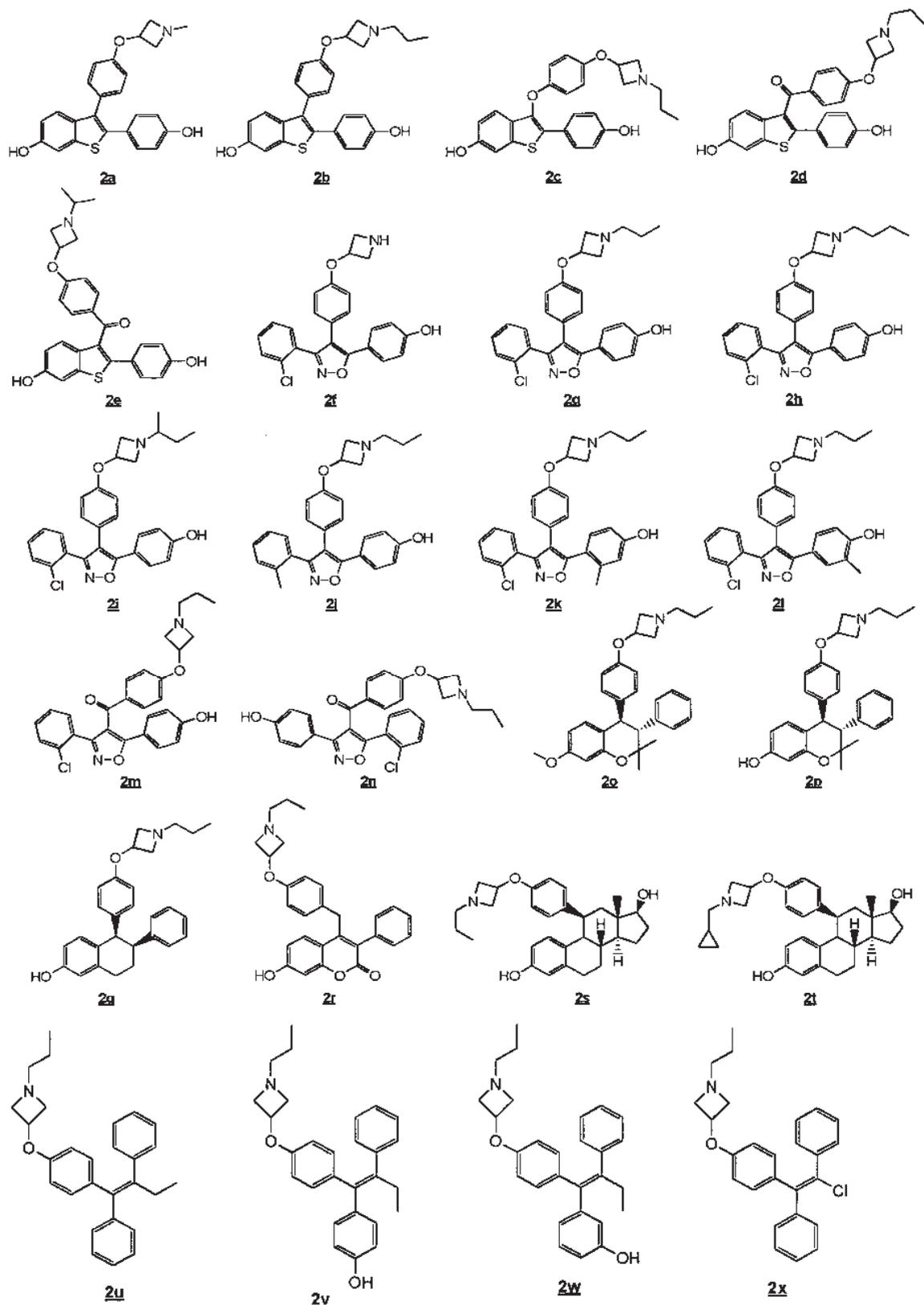
50 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula 1 en los que R4 y R7 son independientemente entre sí H, flúor, cloro o alquilo (C1-2). En otra realización adicional, R4 y R7 son independientemente entre sí H o flúor.

55 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula I en los que R6 es H, hidroxilo, o alcoxi (C1-2) o en los que R6 es, junto con R2, parte de un anillo (hetero)aromático. En otra realización adicional, R6 es H, hidroxilo o alcoxi (C1-2).

En otra realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula 1 en los que R12 es H, flúor, cloro, alquilo (C1-2), nitrilo o hidroxilo.

60 En otra realización, la invención se refiere a compuestos de Fórmula 1 en los que R13 es H, flúor, cloro, alquilo (C1-2), alcoxi (C1-2), CF₃ o nitrilo. En otra realización adicional, R13 es H, flúor, cloro o alquilo (C1-2).

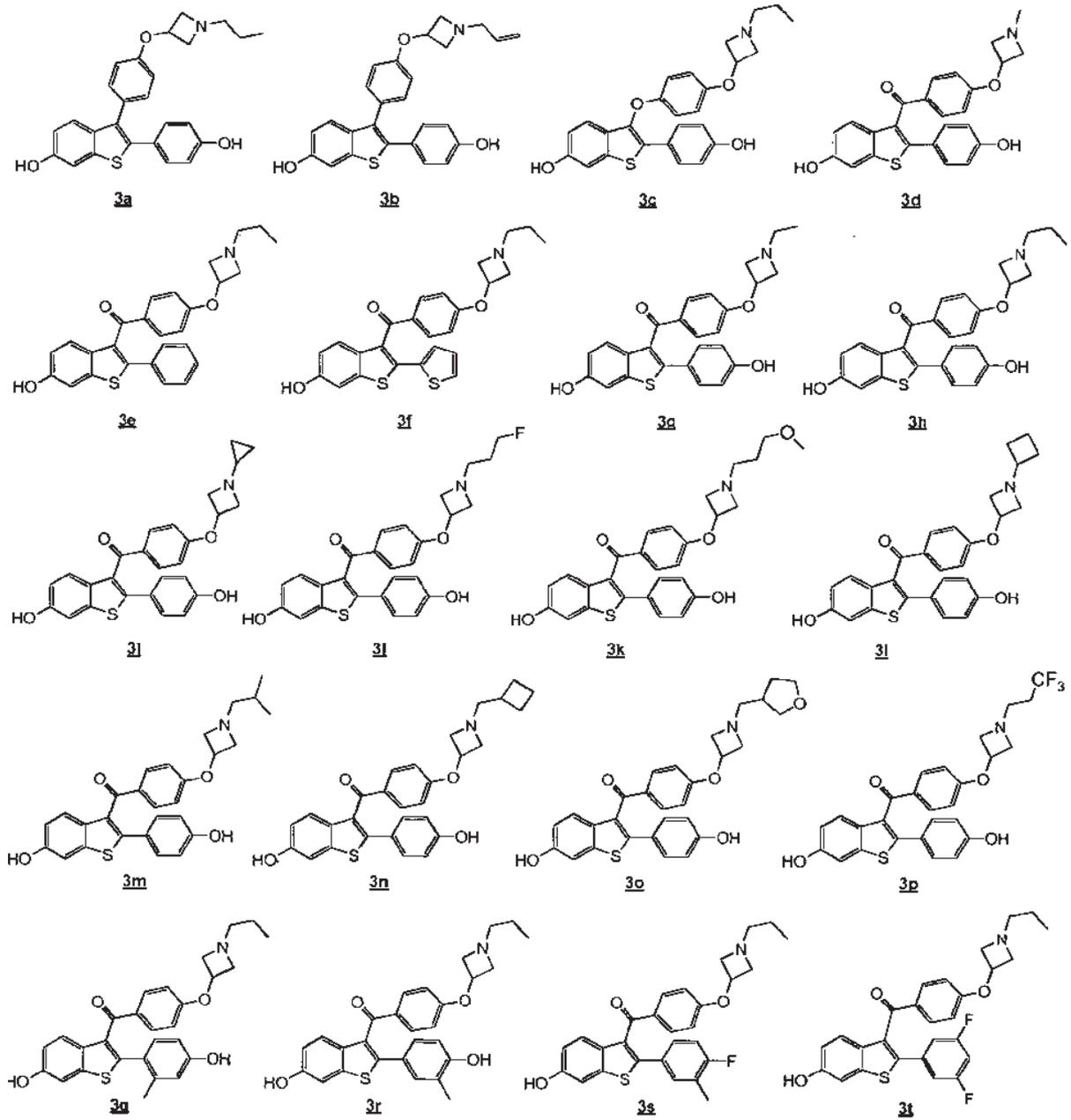
En una realización de la presente invención, el derivado de azetidina N-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas 2a-2x, mostradas más adelante en el presente documento.



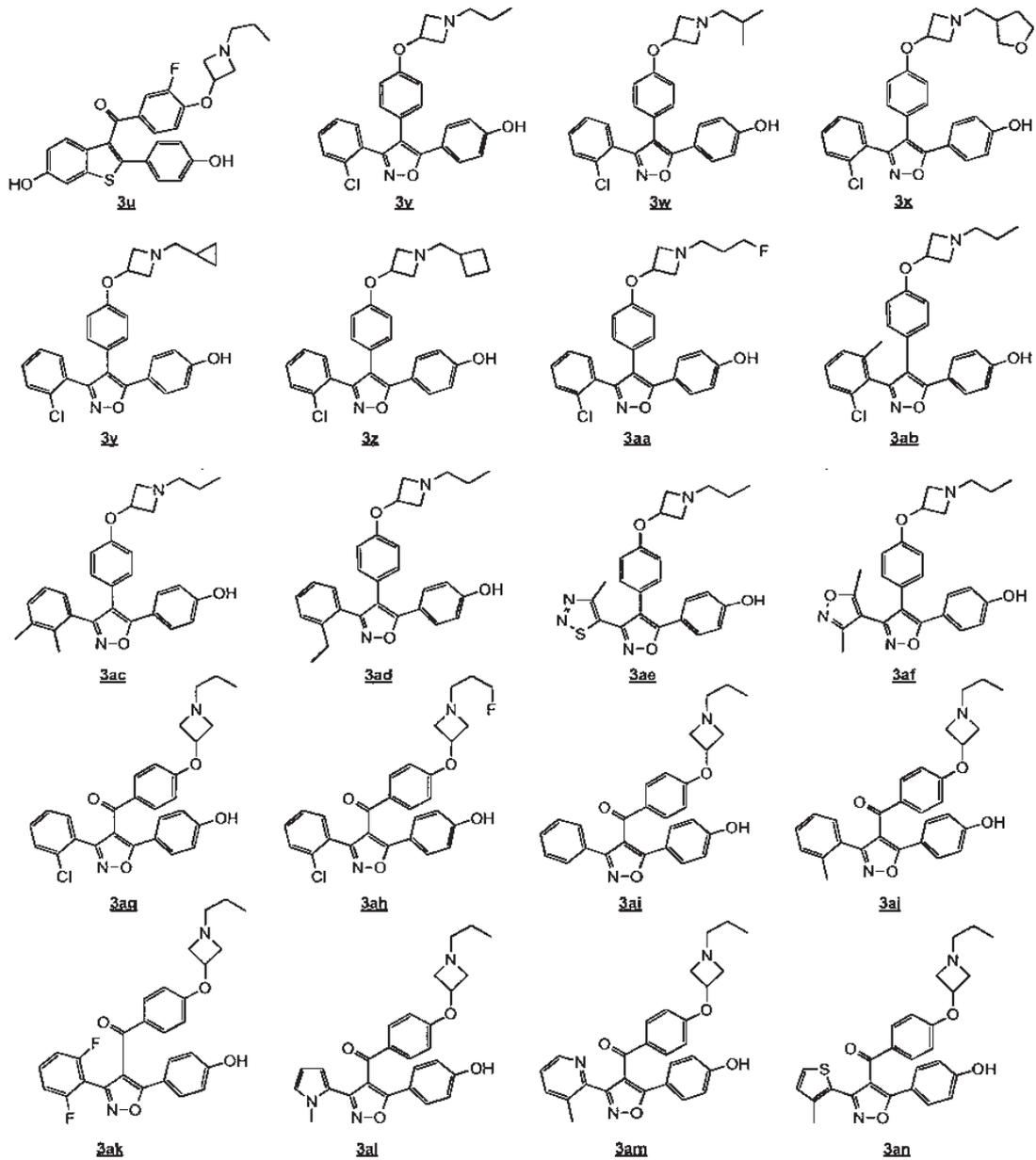
Fórmulas 2

Los derivados de azetidina N-sustituidos de Fórmulas 2 son antagonistas de los ER α con un pCI50 > 7, tal y como se ha definido anteriormente (véase también la Tabla 3 más adelante en el presente documento).

En una realización de la presente invención, el derivado de azetidina N-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas 3a-3bj.



Fórmulas 3

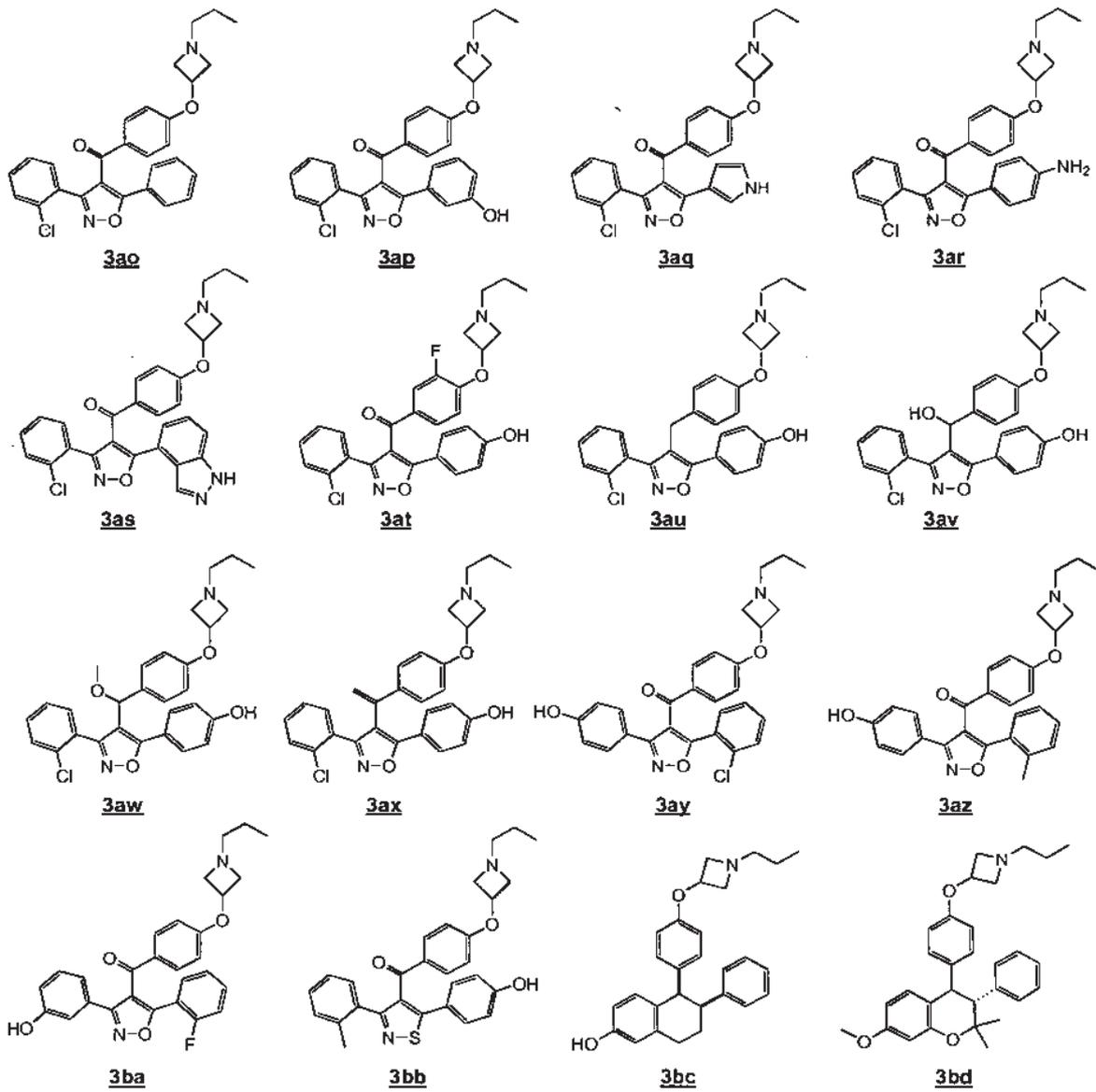


Fórmulas 3

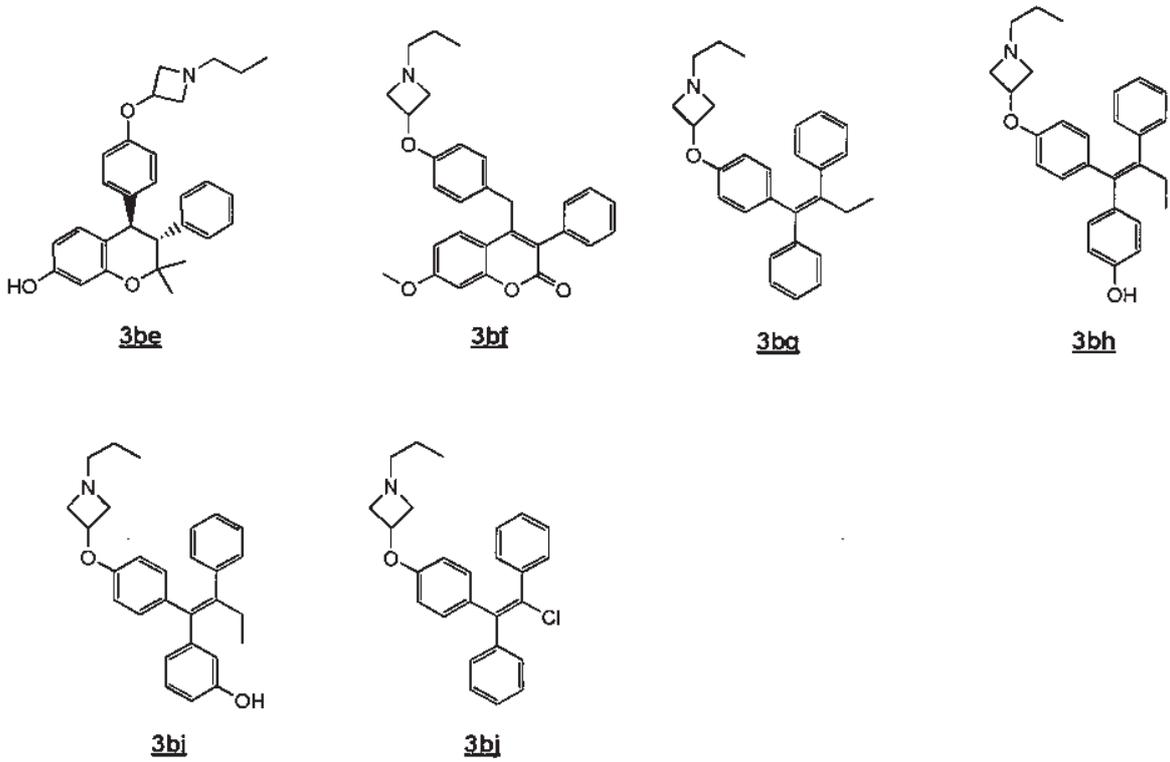
Además de ser antagonistas de los ER α con un pCI50 > 7, los derivados de azetidina N-sustituidos de fórmulas 7 son SERD, que muestran un mínimo de un 20 % de regulación negativa de los ER α en células T47D, tal y como se ha definido anteriormente (véase también la Tabla 4 más adelante en el presente documento). En algunas realizaciones, los derivados de azetidina N-sustituidos de la presente invención muestran un desplazamiento relativo hacia la regulación negativa de los receptores de estrógenos, cuando se comparan con los compuestos correspondientes que tienen una cadena lateral de amina básica de un SERM convencional (véanse las notas (c) y (d) al final de la Tabla 4 más adelante en el presente documento).

5

10



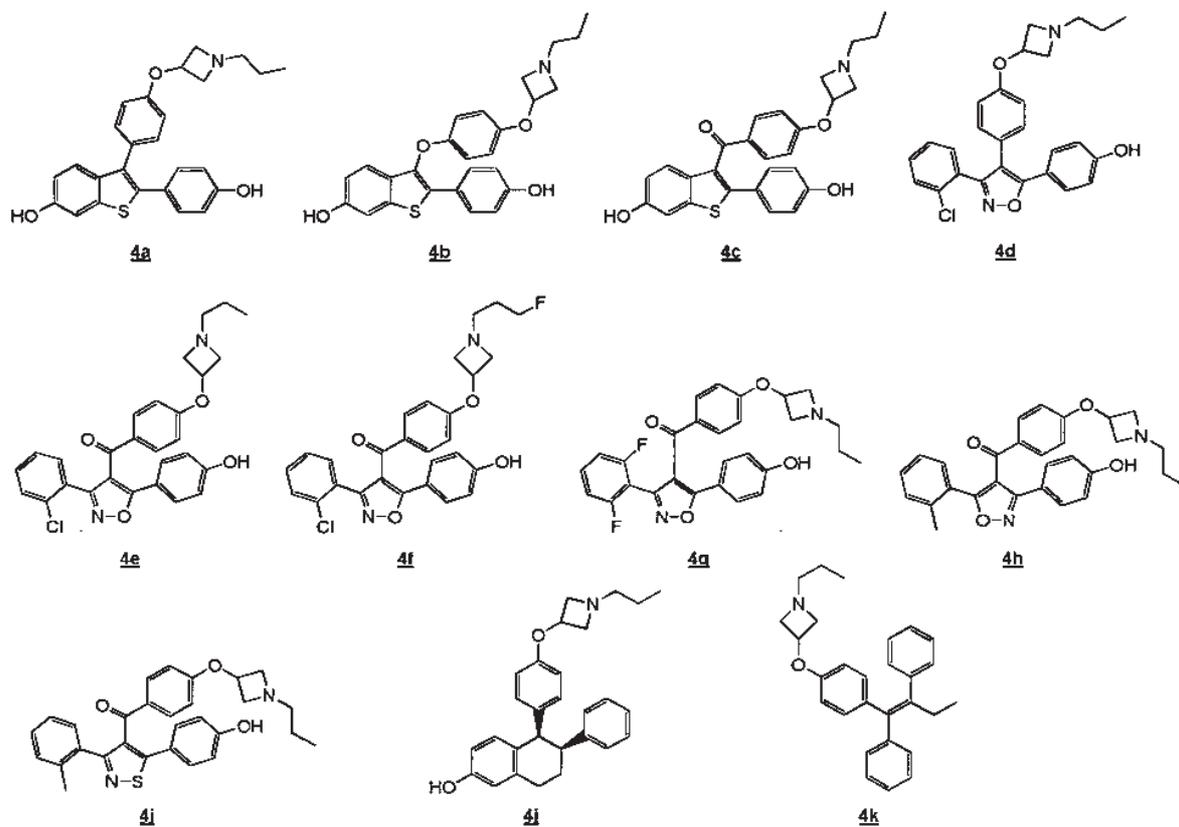
Fórmulas 3



Fórmulas 3

5 En otra realización adicional de la presente invención, el derivado de azetidina N-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas 4a-4k, mostradas más adelante en el presente documento.

10 Los derivados de azetidina N-sustituídos de Fórmulas 4 son antagonistas de los ER α con un pCI50 > 7, son SERD, que muestran un mínimo de un 20 % de regulación negativa de los ER α en células T47D, y que no estimulan (eficacia igual o < 0,10) la proliferación de células de cáncer de mama MCF-7H con ER positivos y resistentes al tamoxifeno, tal y como se ha definido anteriormente en el presente documento (véase también la Tabla 5 más adelante en el presente documento).



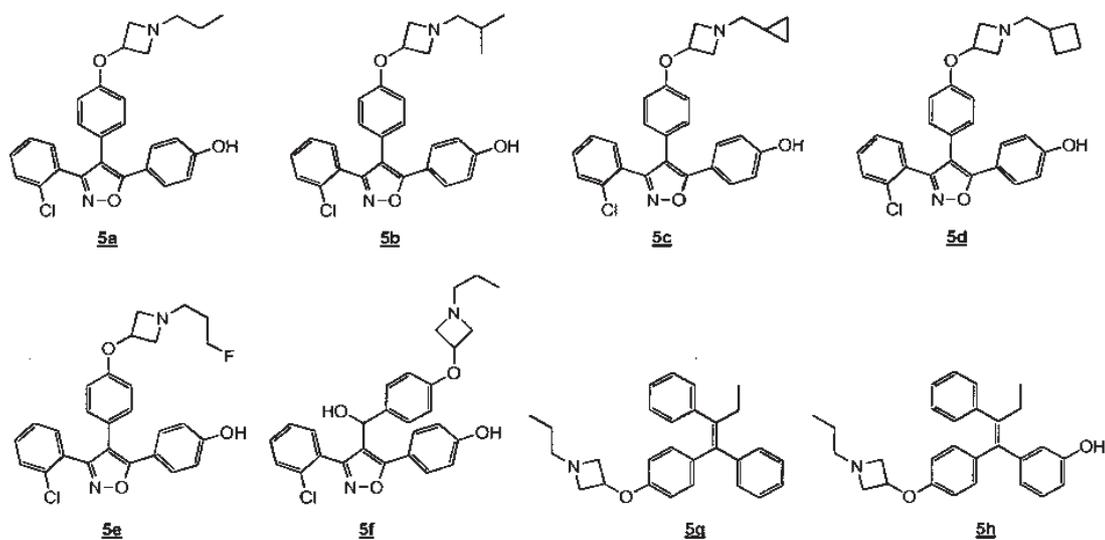
Fórmulas 4

5 En otra realización adicional de la presente invención, el derivado de azetidina N-sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas 5a-5h, mostradas más adelante en el presente documento.

10 Los derivados de azetidina N-sustituidos de Fórmulas 5 son antagonistas de los ER α con un pCl₅₀ > 7, son SERD que muestran un mínimo de un 20 % de regulación negativa de los ER α en células T47D, que no estimulan (eficacia igual o < 0,10) la proliferación de células de cáncer de mama MCF-7H con ER positivos y resistentes al tamoxifeno, y que son también oralmente biodisponibles en ratas (véase también la Tabla 6 más adelante en el presente documento).

15 En el contexto de la presente invención, con "oralmente biodisponibles" se quiere significar que los compuestos, cuando se dosifican oralmente a una rata muestran exposición oral según se determina mediante cuantificación de los niveles en plasma del compuesto en esa rata. Normalmente, los compuestos se dosifican oralmente a 20 μ mol/kg, tal y como se describe en el Ejemplo 14, más adelante en el presente documento. La exposición oral se determina midiendo los niveles en plasma a lo largo del intervalo de tiempo de 0-6 h tras la dosificación y se expresa como la ABC (0-6 h). Los compuestos se consideran oralmente biodisponibles con un ABC (0-6 h) > 0,3 μ M.h, y preferentemente con un ABC (0-6 h) > 1 μ M.h.

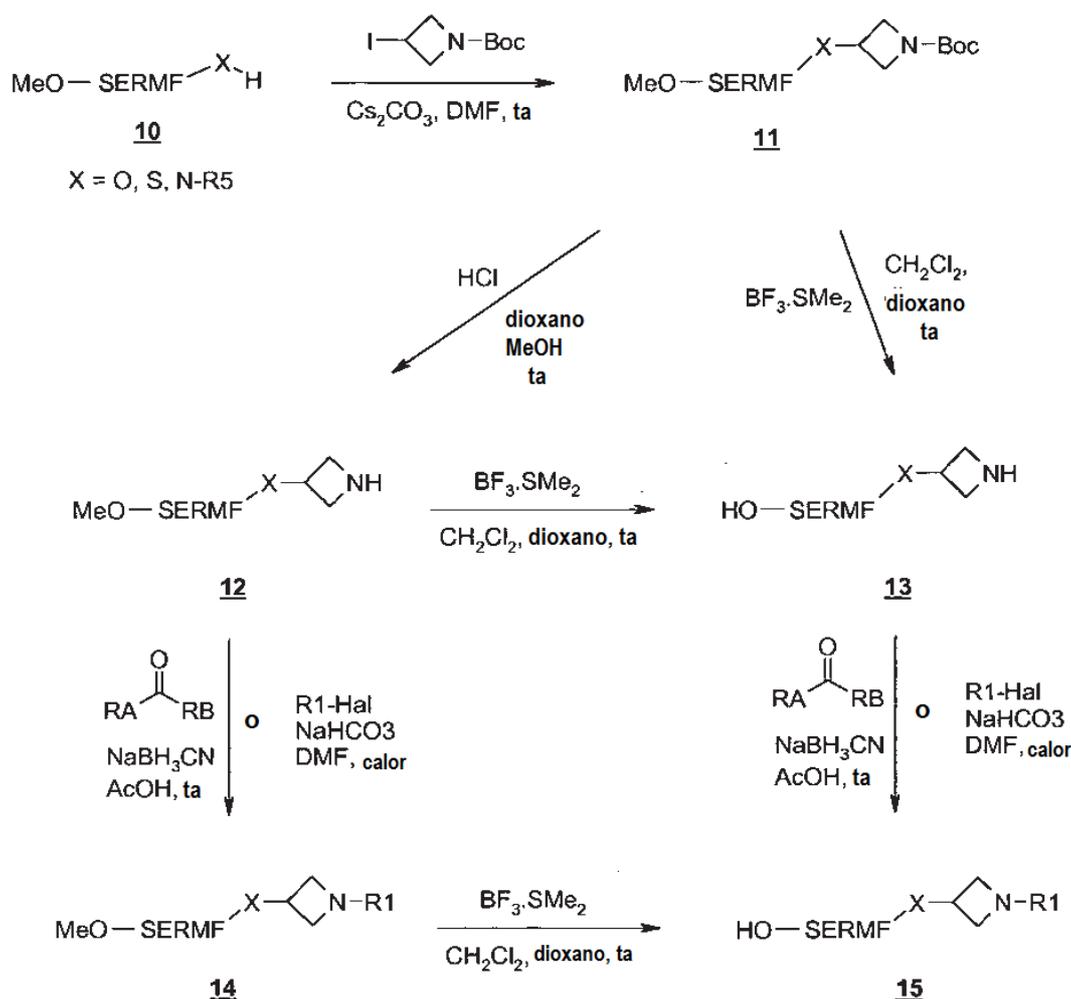
20



Los compuestos de la presente invención se pueden producir mediante diversos métodos conocidos en la técnica de la química orgánica. Los procedimientos de síntesis generales usados para preparar los compuestos descritos en los ejemplos de más adelante se representan en los esquemas de reacción siguientes. Variaciones de estos esquemas son fáciles de realizar por el experto en la materia. En los esquemas siguientes, PG se refiere a un grupo protector adecuado y los grupos R son tal y como se han definido en las fórmulas representadas anteriormente; cuando sea necesario se puede proteger un grupo funcional con un grupo protector adecuado durante la síntesis.

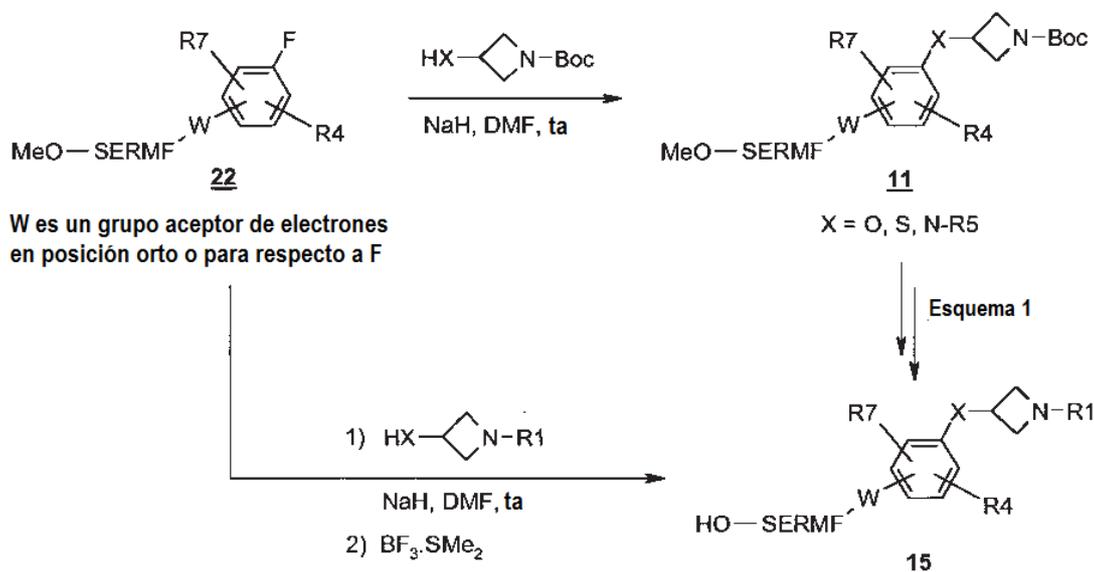
- 5
- 10 Un SERM contiene normalmente un grupo hidroxilo fenólico. Durante las secuencias de síntesis descritas a continuación, este grupo hidroxilo fenólico, cuando está presente en los intermedios, necesita generalmente ser protegido. En los Esquemas 1-4, se usa un grupo metoxi como ejemplo de un grupo hidroxilo fenólico protegido. Estos grupos se indican en los esquemas de reacción mostrados a continuación en el presente documento como MeO- y HO- unidos a un fragmento de SERMF.
- 15

Esquema 1. Preparación de derivados de azetidina N-sustituidos



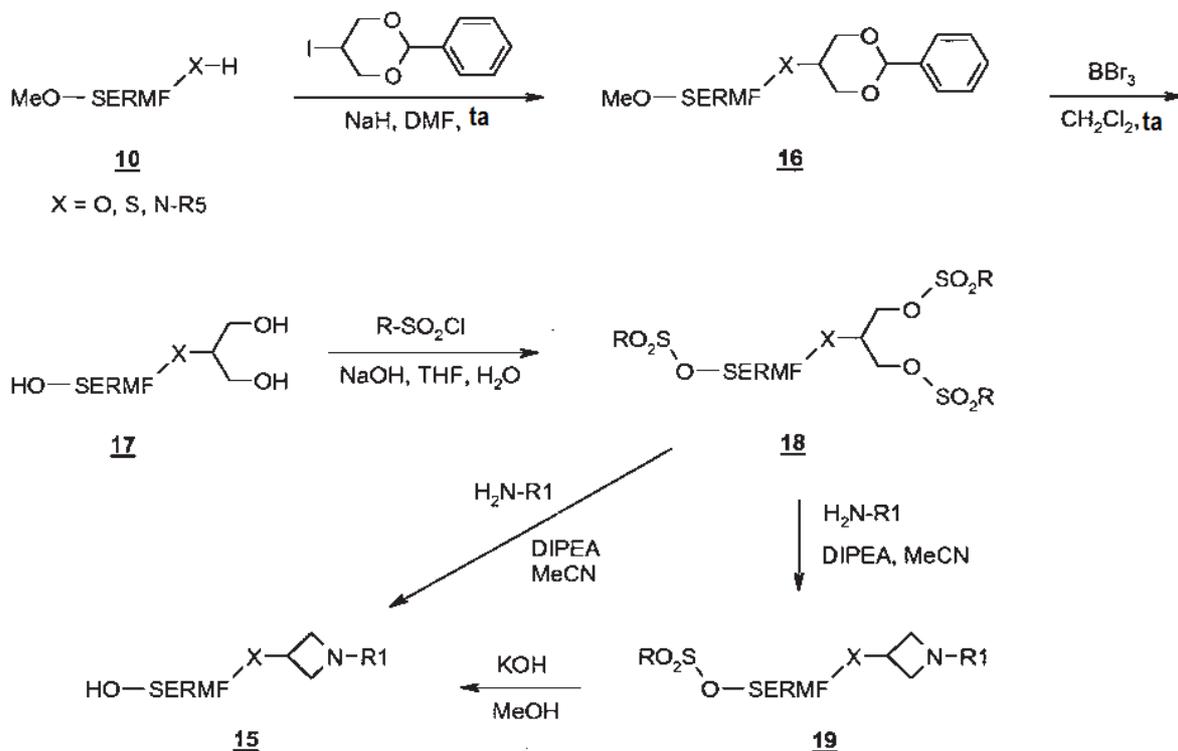
Partiendo del armazón 10, que contienen un grupo hidroxilo (X es O), tiol (X es S) o amina (X es N-R5) en un lado del fragmento SERMF, y en el otro lado un grupo metoxi fenólico, el grupo X-H se sustituye con 3-yodo-azetidin-1-carboxilato de terc-butilo en dimetilformamida (DMF) como disolvente y una base adecuada, como carbonato de cesio, para dar el compuesto N-Boc azetidina 11. La desprotección del nitrógeno de la azetidina mediante retirada del grupo Boc, en condiciones ácidas, por ejemplo mediante tratamiento con ácido clorhídrico en metanol y 1,4-dioxano como co-disolvente, da el compuesto azetidina 12. El grupo metoxi fenólico del compuesto 12 se puede convertir en un grupo fenol mediante reacción con complejo trifluoruro de boro - sulfuro de dimetilo en cloruro de metileno para dar el compuesto 13. El nitrógeno de la azetidina de los compuestos 12 y 13 se puede sustituir con R1, por ejemplo mediante reacción con un haluro adecuado R1-Hal (Hal es Cl, Br o I) en presencia de NaHCO₃ como base en dimetilformamida (DMF) como disolvente en un tubo sellado a temperatura elevada bajo radiación de microondas para dar los compuestos 14 y 15, respectivamente. De modo alternativo, se pueden introducir grupos R1 mediante otros métodos comúnmente conocidos en la técnica de la química orgánica, como la aminación reductora, en la que R1 se introduce mediante reacción de una azetidina sin proteger 12 o 13 con un aldehído o cetona apropiado RA(C=O)RB, en el que RA y RB, junto con el átomo de carbono del resto carbonilo forman R1) en condiciones reductoras, por ejemplo en presencia de cianoborohidruro sódico en un disolvente adecuado, como metanol o ácido acético, para dar los compuestos 14 y 15, respectivamente.

Una ruta alternativa para introducir el resto azetidina-X N-sustituída en un fragmento SERMF se resume en el Esquema 2. En el caso de que el fragmento SERMF contenga un grupo fluorofenilo con un grupo aceptor de electrones W en *orto* o *para* con respecto al flúor, como el compuesto 22, es posible entonces la sustitución directa del flúor para llegar a un compuesto 11 mediante una reacción de sustitución aromática. El sustituyente aceptor de electrones requerido puede ser uno o los dos sustituyentes R4 y R7, o bien puede ser el enlazador W que conecta el grupo fluorofenilo al fragmento SERMF. Un ejemplo de tal grupo aceptor de electrones W es un grupo carbonilo. El compuesto 22 se puede convertir en el compuesto 15 de acuerdo con el Esquema 1, pero también se puede convertir directamente en el compuesto 15 mediante reacción con un resto azetidina al que R1 ya está unido tal y como se muestra en la parte inferior de Esquema 2.

Esquema 2. Síntesis del compuesto 11 mediante sustitución aromática

Una manera alternativa para preparar compuestos azetidina N-sustituidos 15 se resume en el Esquema 3. En este planteamiento, el compuesto 10 se sustituye con 5-yodo-2-fenil-1,3-dioxano en condiciones básicas, por ejemplo con hidruro sódico en dimetilformamida (DMF), para dar el compuesto 16. La desprotección simultánea del resto 2-fenil-1,3-dioxano y el grupo metoxi fenólico en el fragmento SERMF con tribromuro de boro en cloruro de metileno da el compuesto 17. Los grupos hidroxilo en el compuesto 17 se pueden convertir en sulfonatos mediante reacción con un cloruro de sulfonilo adecuado (por ejemplo cloruro de tosilo o cloruro de mesilo) en condiciones básicas, como hidróxido sódico en una mezcla tetrahidrofurano/agua, para dar el compuesto 18. El resto 1,3-bis-sulfonato en el compuesto 18 se puede convertir en una azetidina N-sustituida mediante reacción con una amina $\text{H}_2\text{N-R1}$ en condiciones básicas, por ejemplo con N,N-diisopropiletilamina en acetonitrilo, dando como resultado la formación del compuesto 19. El grupo sulfonato unido al grupo hidroxilo fenólico del compuesto 18 no reaccionará en las condiciones usadas para la conversión del compuesto 18 en el compuesto 19 y, por tanto, seguirá presente en el compuesto 19. En el caso de un grupo tosilo, este se puede retirar mediante reacción con hidróxido potásico en metanol, para dar el compuesto 15. En el caso de que el grupo sulfonato del compuesto 18 sea un grupo mesilo, el compuesto 18 se puede convertir directamente en el compuesto 15 cuando el grupo mesilato unido al grupo hidroxilo fenólico está desprotegido durante el tratamiento/purificación para dar el compuesto 15.

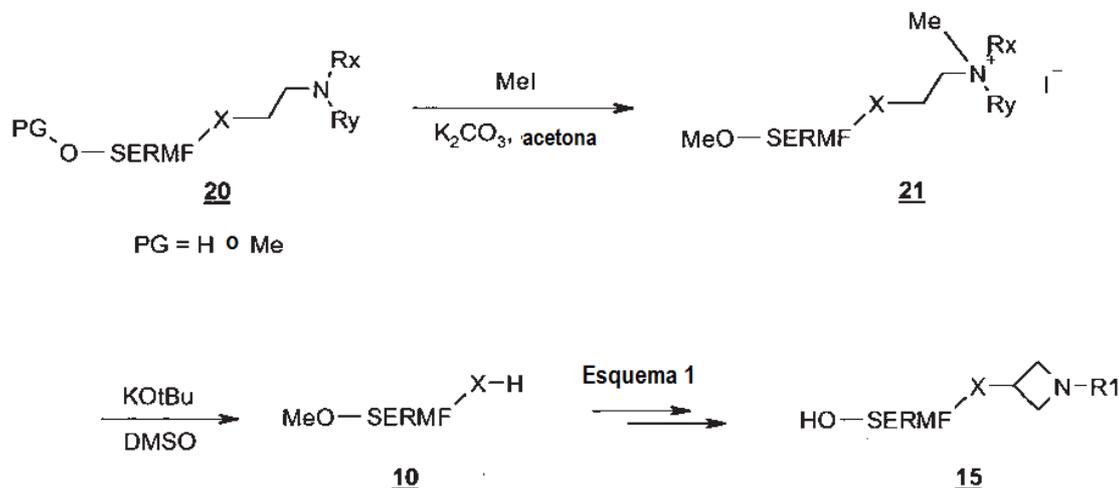
Esquema 3. Preparación de derivados de azetidina sustituidos mediante sulfonatos



En aquellos casos en los que el producto final es un análogo azetidina-X R1-sustituida de un compuesto SERM 20, el material de partida 10 se puede preparar partiendo del compuesto 20 que contiene una cadena lateral de amina básica normal de fórmula general XCH₂CH₂NR_xR_y unida al fragmento SERMF, tal y como se resume en el Esquema 4.

En la primera etapa, el grupo amino del compuesto 20 se convierte en la sal amonio mediante reacción con yodometano en presencia de carbonato potásico como base, en acetona como disolvente, para dar el compuesto 21. Simultáneamente, un grupo hidroxilo fenólico sin proteger en el fragmento SERMF del compuesto 20 (es decir, cuando PG = H) se convertirá en un grupo metoxi. La cadena lateral etilamonio del compuesto 21 se puede retirar mediante una reacción de eliminación de Hofmann, en condiciones básicas, por ejemplo mediante el uso de terc-butóxido potásico en dimetilsulfóxido (DMSO) como disolvente, para dar el compuesto 10. El compuesto 10 se puede convertir entonces en el compuesto 15 de acuerdo con el Esquema 1.

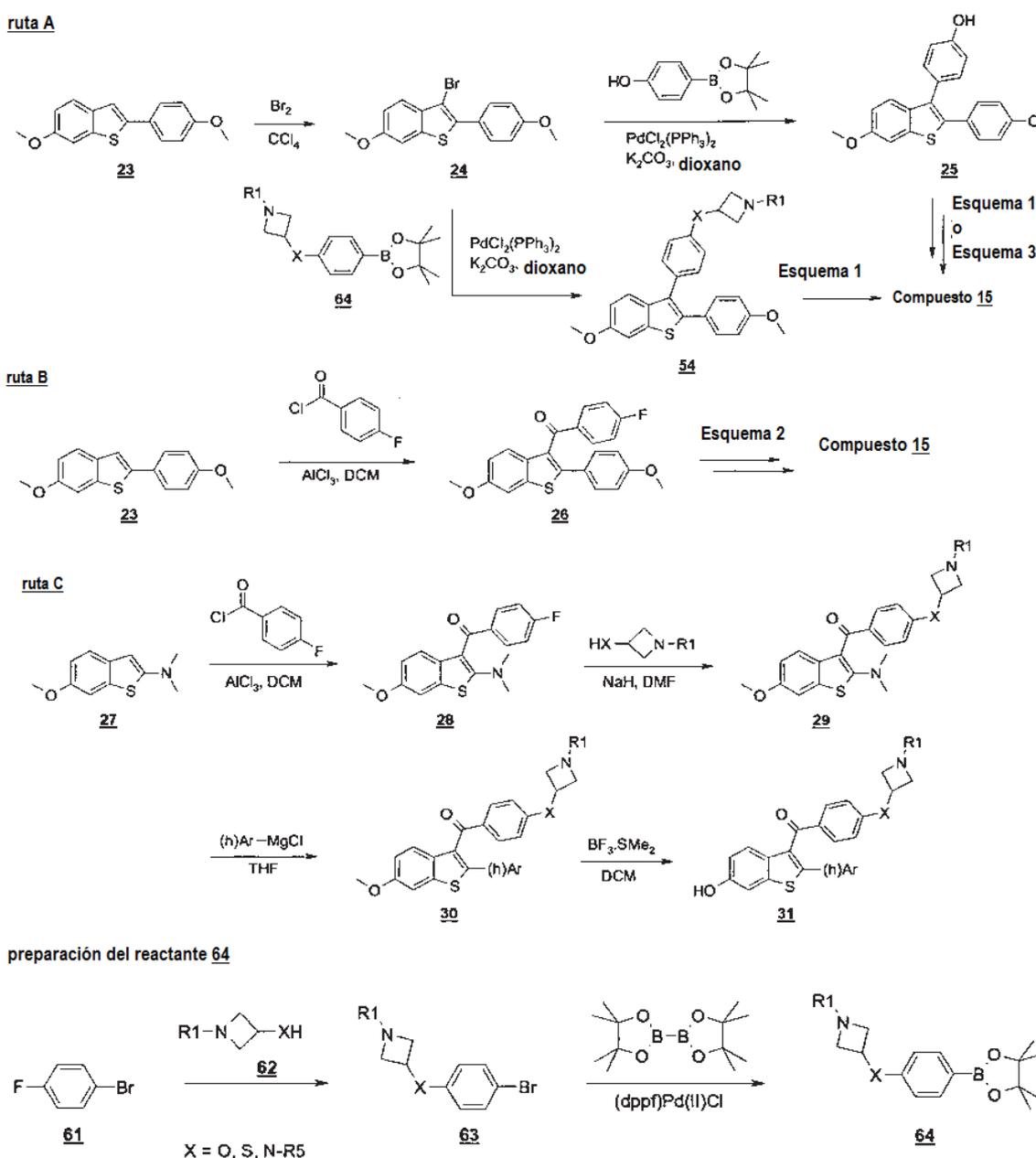
Esquema 4. Eliminación de la cadena lateral de amina básica de un SERM



Los materiales de partida requeridos 10 y 22 en los Esquemas 1-4 se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en la literatura.

En el Esquema 5, se dan las rutas de síntesis para la preparación de un análogo benzotiofeno del compuesto 10 (es decir, el compuesto 25) y de un análogo benzotiofeno del compuesto 22 (es decir, el compuesto 26). Tales compuestos se pueden convertir posteriormente en los compuestos finales de acuerdo con los Esquemas 1-3. El compuesto 24 se puede convertir directamente en el compuesto final 54 mediante reacción con un boronato que ya contiene el resto azetidina N-sustituido. La introducción de grupos heteroarilo en la posición 2 del armazón benzotiofeno se puede llevar a cabo de acuerdo con la ruta C del Esquema 5. Los compuestos benzotiofeno del Esquema 5 se pueden sustituir con grupos R tal y como se ha definido en una cualquiera de las Fórmulas 4 y 5 relevantes, mostradas previamente en el presente documento.

Esquema 5. Síntesis de compuestos benzotiofeno

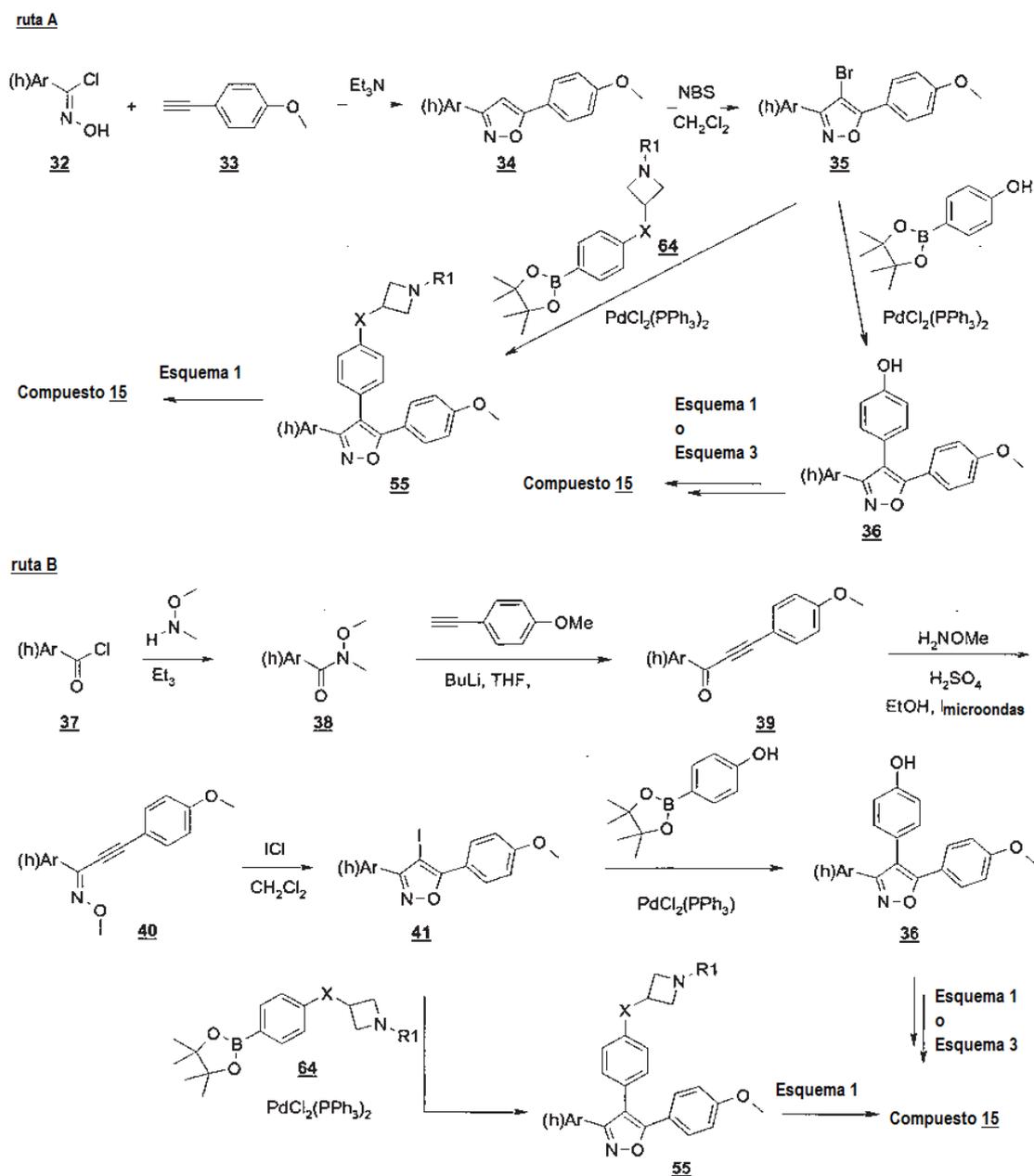


En el Esquema 6, se dan las rutas de síntesis para la preparación de un análogo isoxazol del compuesto 10 (es decir, el compuesto 36) y de un análogo isoxazol del compuesto 22 (es decir, los compuestos 44 y 47). Tales

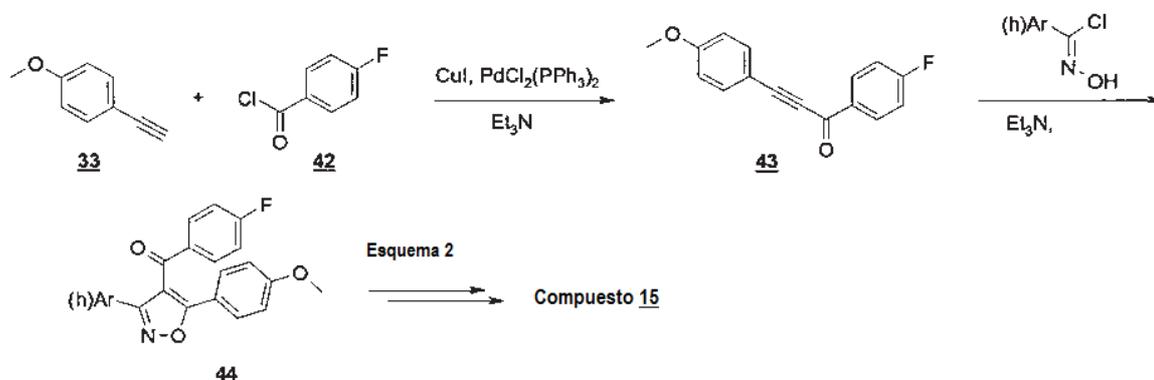
compuestos se pueden convertir posteriormente en los compuestos finales de acuerdo con los Esquemas 1-3. Compuestos como el **35** y el **41** también se pueden convertir directamente en el compuesto final **55** mediante reacción con un boronato que ya contiene el resto azetidina N-sustituido. Los compuestos isoxazol del Esquema 6 se pueden sustituir con grupos R tal y como se ha definido en una cualquiera de las Fórmulas 4 y 5 relevantes, mostradas previamente en el presente documento.

5

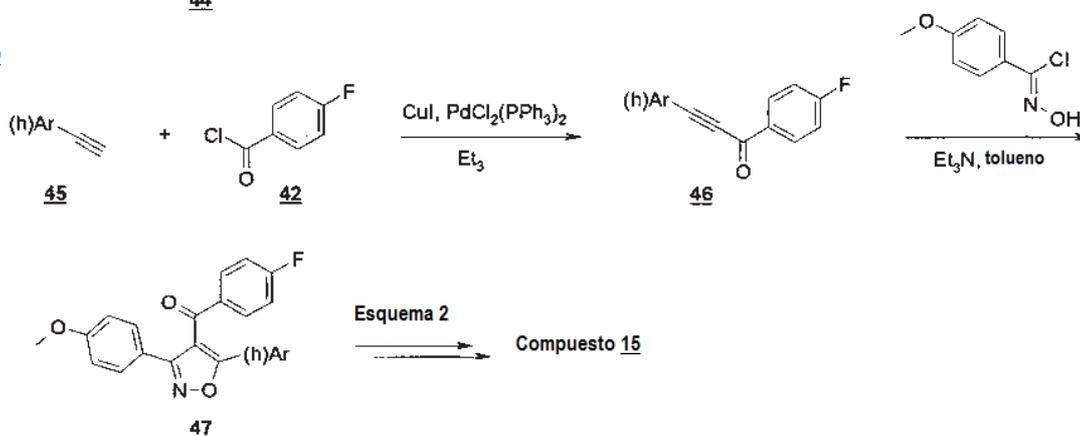
Esquema 6. Síntesis de compuestos isoxazol



ruta C

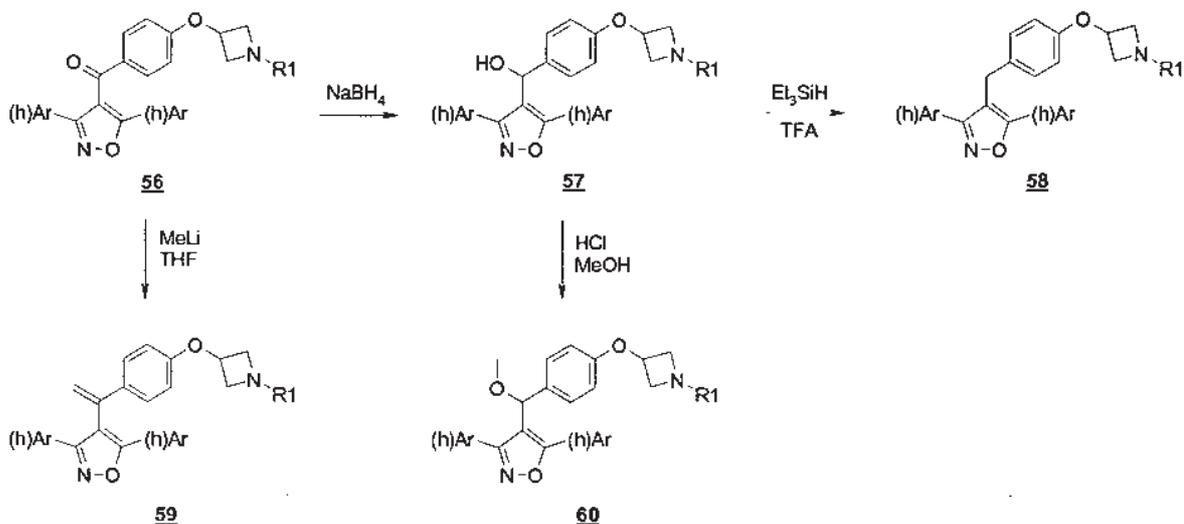


ruta D



Se pueden preparar análogos con diferentes moléculas enlazadoras V, tal y como se indica en la Fórmula 4, según se ilustra en el Esquema 7. Por ejemplo, el isoxazol **56**, que tiene un grupo carbonilo como enlazador V, se puede convertir en un análogo enlazador hidroximetileno análogo mediante reducción con borohidruro sódico para dar el compuesto **57**, que se puede reducir adicionalmente a un análogo enlazador metileno mediante reducción con trietilsilano y ácido trifluoroacético (TFA) para dar el compuesto **58**. El compuesto **56** se puede convertir también en un enlazador con V que es C=CH₂, mediante reacción con metil litio, para dar el compuesto **59**. Un compuesto con un enlazador V que es CH(OMe) se puede obtener mediante agitación del compuesto **57** en una solución metanólica de HCl para dar el compuesto **60**.

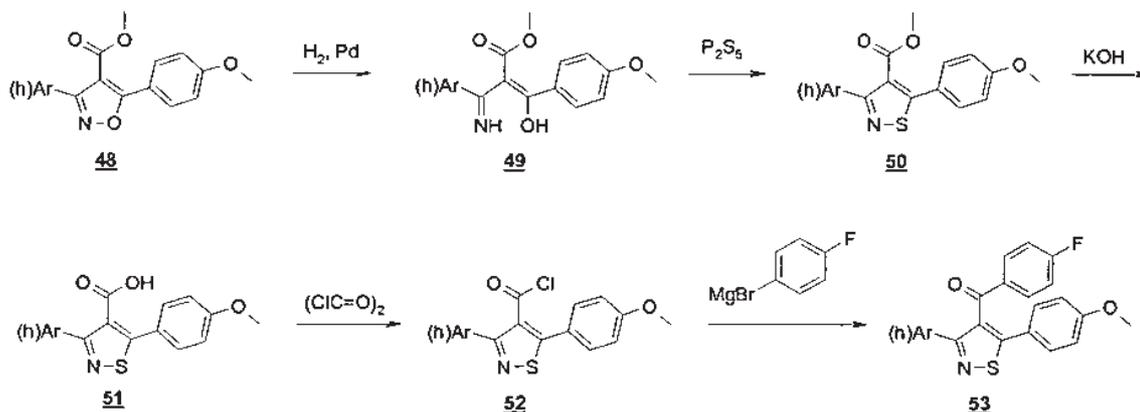
Esquema 7. Modificación del enlazador de carbonilo



Los isotiazoles se pueden preparar a partir de los isoxazoles de acuerdo con la secuencia de síntesis mostrada en el

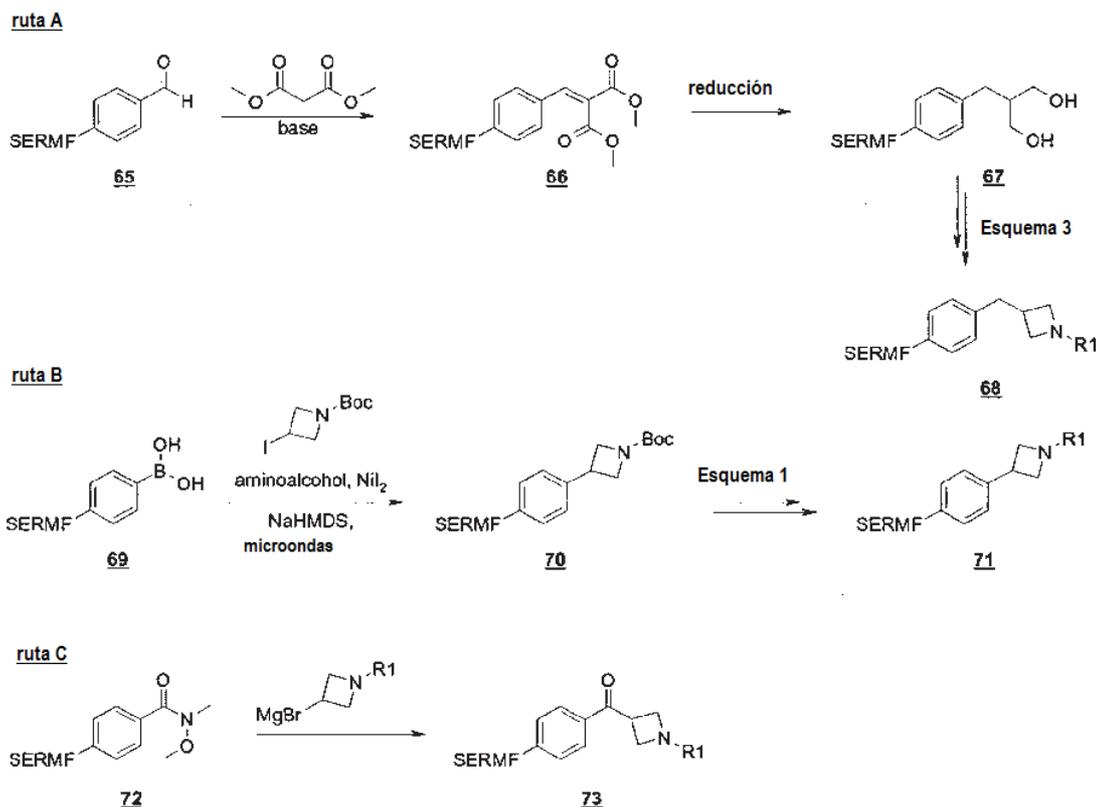
Esquema 8. La apertura del anillo reductor del isoxazol **48** da el compuesto **49**, cuyo anillo se puede cerrar con pentasulfuro de fósforo para dar el isotiazol **50**. La saponificación posterior y la reacción con cloruro de oxalilo dan el cloruro de ácido **51**, que se puede convertir con un reactivo de Grignard en el compuesto **53**. Tales compuestos se pueden convertir posteriormente en los compuestos finales de acuerdo con los Esquemas 1-3. El compuesto isotiazol del Esquema 8 se pueden sustituir con grupos R tal y como se ha definido en una cualquiera de las Fórmulas 4 y 5, mostradas previamente en el presente documento.

Esquema 8. Conversión del isoxazol en isotiazol



10 Los compuestos de Fórmula 1 en los que el grupo X es CH₂ se pueden sintetizar partiendo del compuesto **65**, tal y como se resume en el Esquema 9, ruta A. La conversión del compuesto **65** en el compuesto **66** mediante una condensación de Knoevenagel, seguida de una reducción del doble enlace da el compuesto **67**, que se puede convertir en el compuesto **68** de acuerdo con el Esquema 3.

Esquema 9. Síntesis de compuestos de Fórmula 1 en los que X es CH₂, carbonilo o un enlace directo



15 Los compuestos de Fórmula 1 en los que el grupo X es un enlace directo se pueden sintetizar partiendo del

compuesto 69, tal y como se resume en el Esquema 9, ruta B. El compuesto 69 se puede convertir en el compuesto 70 mediante una reacción de Suzuki. El compuesto 70 se puede convertir en el compuesto 71 de acuerdo con el Esquema 1.

5 Los compuestos de Fórmula 1 en los que el grupo X es carbonilo se pueden sintetizar partiendo del compuesto 72, tal y como se resume en el Esquema 9, ruta C. La amida Weinreb 72 se puede convertir en el compuesto 73 mediante una reacción de Grignard.

10 Los enantiómeros de los compuestos quirales se pueden separar de una manera convencional mediante HPLC quiral o HPLC quiral con dióxido de carbono como fluido supercrítico (SFC), usando una columna HPLC quiral apropiada, por ejemplo una columna Chiralpak AD, OD o AS, para dar enantiómeros únicos asociados con menos de un 5 %, preferentemente menos de un 2 %, en particular menos de un 1 % del otro enantiómero.

15 En un aspecto adicional, los derivados de azetidina N-sustituídos de la presente invención y sus derivados marcados con isótopos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, es decir, de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas descritas anteriormente en el presente documento, son útiles en terapia. Como tales, los derivados de azetidina N-sustituídos de la presente invención son útiles para la prevención o el tratamiento de la disfunción ovulatoria, cáncer de útero, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, endometriosis, osteoporosis, cáncer de próstata, hipertrofia prostática benigna, y cáncer de mama, en particular el cáncer de mama con ER positivos
20 resistente al tratamiento hormonal.

Por "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se quiere significar una cantidad de un compuesto o una composición de la presente invención eficaz en la inhibición de las enfermedades anteriormente señaladas y en la producción de este modo del efecto terapéutico, paliativo, inhibidor o preventivo deseado.

25 La presente invención se refiere también al tratamiento o la prevención de la disfunción ovulatoria, cáncer de útero, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, endometriosis, osteoporosis, cáncer de próstata, hipertrofia prostática benigna, y cáncer de mama, en particular el cáncer de mama con ER positivos resistente al tratamiento hormonal, que comprende administrar cantidades terapéuticamente eficaces de un derivado de azetidina N-sustituído de acuerdo con la presente invención a un mamífero que lo necesita.

30 En otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de un derivado de azetidina N-sustituído, de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas descritas anteriormente en el presente documento, en combinación con un agente, o una terapia, que reduce los niveles circulantes de estrógenos en mujeres premenopáusicas que padecen endometriosis. Ejemplos de tales agentes o terapias son el tratamiento con progestágenos, moduladores selectivos de los receptores de progesterona (SPRM), agonistas o antagonistas del receptor de la hormona que libera gonadotropina (GnRH-R), o preparaciones de estrógenos-progestágenos combinados, conocidos también como anticonceptivos.

35 En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un derivado de azetidina N-sustituído de acuerdo con la presente invención mezclado con un excipiente farmacéuticamente aceptable. Con "excipiente farmacéuticamente aceptable" se quiere significar uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 La presente invención se refiere también al tratamiento o la prevención de la disfunción ovulatoria, cáncer de útero, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, endometriosis, osteoporosis, cáncer de próstata, hipertrofia prostática benigna, y cáncer de mama, en particular el cáncer de mama con ER positivos resistente al tratamiento hormonal, que comprende administrar cantidades terapéuticamente eficaces de una composición farmacéutica que comprende un derivado de azetidina N-sustituído mezclado con un excipiente farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la presente invención a un mamífero que lo necesita.

45 En una realización preferente, la presente invención se refiere al uso de un derivado de azetidina N-sustituído de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas 2, 3, 4 o 5 para la prevención o el tratamiento de la disfunción ovulatoria, cáncer de útero, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, endometriosis, osteoporosis, cáncer de próstata, hipertrofia prostática benigna, y cáncer de mama, en particular el cáncer de mama con ER positivos
50 resistente al tratamiento hormonal. Los datos de actividad biológica relevantes de los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas 2, 3, 4 o 5 se pueden encontrar en las Tablas 3, 4, 5 y 6, respectivamente, y se representan más adelante en el presente documento.

55 En otra realización preferente, la presente invención se refiere al uso de un derivado de azetidina N-sustituído de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas 2, 3, 4 o 5 para el tratamiento del cáncer de mama con ER positivos, resistente al tamoxifeno.

60 La cantidad de derivado de azetidina N-sustituído de acuerdo con la presente invención, denominado también principio activo en el presente documento, que se requiere para conseguir un efecto terapéutico, variará, por supuesto, con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y estado del paciente y el trastorno o enfermedad particular que se va a tratar.

65

La dosis exacta y la pauta posológica del principio activo, o una composición farmacéutica del mismo, puede variar con el compuesto particular, la vía de administración, y la edad y estado del paciente individual a quién se va a administrar el medicamento.

- 5 En general, la administración parenteral requiere menores dosificaciones que otros métodos de administración que son más dependientes de la absorción. Sin embargo, una dosificación adecuada para humanos puede ser 0,0001-10 mg por kilogramo de peso corporal, más en particular 0,01-10 mg por kilogramo de peso corporal. La dosis deseada se puede presentar en forma de una dosis o en forma de múltiples subdosis administradas a intervalos apropiados a lo largo del día, o en forma de dosis que se han de administrar a intervalos de días apropiados. Se puede administrar también una vez a la semana o una vez al mes. La dosificación así como la pauta posológica pueden ser diferentes entre un paciente femenino y uno masculino.

15 Aunque es posible administrar el principio activo solo, es preferente presentarlo en forma de composición farmacéutica. La presente invención, por tanto, proporciona también una composición farmacéutica que comprende un derivado de azetidina N-sustituido de acuerdo con la presente invención mezclado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos en Gennaro et al., "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", 20ª Edición, Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; véase especialmente la parte 5; fabricación farmacéutica. Excipientes adecuados se describen, por ejemplo, en el Manual de Excipientes Farmacéuticos, 2ª edición, Editores A. Wade y P.J. Weller, Asociación Farmacéutica Americana, Washington, La Prensa Farmacéutica, Londres, 1994. Las composiciones incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, pulmonar, tópica (que incluye bucal, sublingual y transdérmica), parenteral (que incluye subcutánea, intravenosa e intramuscular) o administración rectal.

25 Las mezclas de un derivado de azetidina N-sustituido de acuerdo con la presente invención y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se pueden comprimir en unidades de dosificación sólidas, tales como comprimidos, o se pueden procesar en cápsulas o supositorios. Mediante líquidos farmacéuticamente adecuados los compuestos se pueden aplicar como una preparación de inyección en forma de una solución, suspensión, emulsión, o en forma de pulverización, por ejemplo, una pulverización nasal o bucal. Para la preparación de las unidades de dosificación, por ejemplo, comprimidos, se contempla el uso de aditivos convencionales tales como cargas, colorantes, aglutinantes poliméricos y similares. En general, se puede usar cualquier aditivo farmacéuticamente aceptable. Los compuestos de la invención también son adecuados para su uso en un implante, un parche, un gel o cualquier otra preparación para liberación inmediata y/o sostenida.

35 Cargas adecuadas con las que se pueden preparar y administrar las composiciones farmacéuticas incluyen lactosa, almidón, celulosa y derivados de los mismos, y similares, o mezclas de los mismos usados en cantidades adecuadas. Para administración parenteral se pueden usar suspensiones acuosas, soluciones salinas isotónicas y soluciones inyectables estériles, que contienen agentes dispersantes y/o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables, tales como propilenglicol o butilenglicol.

40 La presente invención incluye también una composición farmacéutica, tal y como se ha descrito anteriormente en el presente documento, en combinación con un material de envasado adecuado para dicha composición, incluyendo dicho material de envasado instrucciones para el uso de la composición descrita anteriormente en el presente documento.

45 La presente invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplos

50 En los siguientes ejemplos, la numeración de los compuestos sigue la numeración de los compuestos mostrados en los Esquemas de la descripción anterior. Los datos analíticos de los compuestos de las Fórmulas 6, 7, 8 y 9 sintetizados se pueden encontrar en las Tablas 3, 4, 5 y 6, respectivamente, a continuación en el presente documento.

Procedimiento general A (Síntesis de acuerdo con el Esquema 1)

55 **Etapla 1** - Acoplamiento con 1-Boc-3-yodo-azetidina

60 Una suspensión del compuesto 10 y carbonato de cesio (4 equivalentes) en dimetilformamida (DMF) se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. Después se añadió 1-Boc-3-yodo-azetidina (2 equivalentes). Esta mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/Heptano) para dar la Boc azetidina 11 deseada.

65 **Etapla 2** - Escisión ácida del grupo Boc

A una solución de Boc azetidina 11 en metanol, se añadieron 15 equivalentes de cloruro de hidrógeno (4 N en dioxano). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Se formó el producto deseado de acuerdo con la LCMS. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se concentró. El residuo resultante se usó en la siguiente etapa sin purificación o bien se trituró con dietil éter y después se filtró a través de un embudo con una frita de vidrio de porosidad media, se enjuagó con dietil éter, y se recogió para dar el compuesto 12 en forma de un sólido blanco.

Etapa 3 - Aminación reductora de la azetidina

A una mezcla del compuesto 12, aldehído R1-CHO (2 equivalentes) y cianoborohidruro sódico (2 equivalentes) en metanol y tamices moleculares (3 Å), se añadió ácido acético (1 equivalente). Esta mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, se filtró y después se lavó abundantemente en una columna SCX2 con metanol para eliminar las impurezas. Seguidamente el producto deseado se eluyó con una solución de amoníaco 0,7 N/metanol para dar el compuesto 14.

Etapa 4 - Desmetilación del metoxi (y escisión del Boc, si está presente)

A una solución del compuesto 14 en diclorometano (DCM) se añadió complejo trifluoruro de boro - sulfuro de dimetilo (20 equivalentes). Esta mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente en atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se inactivó con metanol y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se diluyó después con metanol, se filtró y se cargó en una columna SCX-2. La columna SCX-2 se lavó abundantemente con metanol para eliminar las impurezas y después se eluyó con una solución de amoníaco 0,7 N para obtener el producto deseado. El producto bruto se concentró y se purificó mediante HPLC prep. (acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron para dar el compuesto 15 en forma de un sólido blanco.

Procedimiento general B (Síntesis de acuerdo con el Esquema 2)

A una suspensión de 1-Boc-3-(hidroxi)azetidina (0,5 mmol) y carbonato de cesio (1,5 mmol) en dimetilformamida (4 ml) se añadió el compuesto 22 (0,25 mmol). La mezcla se agitó en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep. (acetonitrilo/agua) para dar el compuesto 11 con buena pureza.

En atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se suspendió hidruro sódico (70 mmol; lavado con heptano) en dimetilformamida (120 ml). A continuación se añadió clorhidrato de 1-propilazetidín-3-ol (19,9 mmol) lentamente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después se añadió el compuesto 22 (PG = H o Me) (11,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep. (acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron a partir de acetonitrilo/HCl 2 N para dar el compuesto deseado como la sal HCl en forma de un sólido blanco con buena pureza.

El compuesto 14 (PG = Me) se puede convertir en el compuesto 15 (PG = H) de acuerdo con el Procedimiento General A, Etapa 4.

Procedimiento general C (Síntesis de acuerdo con el Esquema 3)

Etapa 1

A una solución agitada de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (60 mmol) en dimetilformamida (145 ml), a temperatura ambiente y en atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro sódico (159 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min. A esta mezcla se añadió una solución del compuesto 10 (26 mmol) en dimetilformamida (105 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (4 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x) y salmuera (x 1), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar el compuesto 16, que se usó como tal en la etapa siguiente.

Etapa 2

En atmósfera de nitrógeno, se disolvió el compuesto 16 (29 mmol) en cloruro de metileno (700 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió tribromuro de boro (147 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 90 min y se vertió después en hielo/agua. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto 17 con buena pureza.

Etapa 3

En atmósfera de nitrógeno y a 0 °C se disolvieron el compuesto 17 (18 mmol) y trietilamina (151 mmol) en acetato de etilo (250 ml), y se añadió cloruro de metanosulfonilo (149 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 16 h. Seguidamente se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el compuesto 18, que se usó como tal en la etapa siguiente.

5

Etapa 4

Una solución del compuesto 18 (SO₂R = mesilo) (0,21 mmol) y la amina R1-NH₂ (5 equivalentes) en acetonitrilo (6 ml) se agitó a 100 °C en un tubo sellado durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC prep. (acetonitrilo/agua). A las fracciones que contenían el producto se añadió HCl 4 N y la mezcla se liofilizó para dar el compuesto 15 en forma de un sólido blanco con buena pureza.

10

Etapa 5

Una solución del compuesto 18 (SO₂R = tosilo) (0,20 mmol) y la amina R1-NH₂ (5 equivalentes) en acetonitrilo (6 ml) se agitó a 100 °C en un tubo sellado durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante HPLC prep. (acetonitrilo/agua). A las fracciones que contenían el producto se añadió HCl 4 N y la mezcla se liofilizó para dar el compuesto 19 en forma de un sólido blanco con buena pureza.

15

Etapa 6

A una solución del compuesto 19 (0,04 mmol) en metanol (3 ml) se añadió hidróxido potásico (200 mg). La mezcla se agitó a 80 °C en un tubo sellado durante 2 h y después se enfrió hasta temperatura ambiente y se cargó en una columna SCX2 (10 g de material de columna). La columna se lavó con metanol y después el producto se eluyó con amoníaco 0,7 M en metanol. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep. (acetonitrilo/agua). Las fracciones que contenían el producto se mezclaron con HCl 4 N y la mezcla se liofilizó para dar el compuesto 15 en forma de un sólido blanco con buena pureza.

25

Procedimiento general D (Síntesis de acuerdo con el Esquema 4)

30

Etapa 1 - Conversión del grupo amino a la sal amonio

Se agitó una suspensión amarilla del compuesto 20, yodometano (8 equivalentes) y carbonato potásico (8 equivalentes) en acetona a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol y se concentró. El producto bruto resultante o bien se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación, o bien se trituró con dietil éter, se filtró a través de un embudo con una frita de vidrio de porosidad media, se enjuagó con dietil éter, dando la sal amónica deseada 21 tras recogerla en forma de un sólido amarillo con rendimiento cuantitativo.

35

Etapa 2 - Escisión de la cadena lateral de etilamonio

40

Se agitó una solución del compuesto 21 y terc-butóxido de potasio (5 equivalentes) en DMSO durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se añadió HCl hasta pH = 1. La mezcla se agitó durante otros 15 min y después se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron hasta sequedad para dar el compuesto bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/Heptano) para dar el fenol deseado 10 con un rendimiento excelente.

45

El compuesto 10 se puede convertir en el compuesto 15 de acuerdo con el Procedimiento general A.

Procedimiento general E (Síntesis de acuerdo con el Esquema 5)

50

El compuesto 24 se puede preparar según se describe en la literatura (A.D. Palkowitz et al., *J. Med. Chem.* 40 (1997) 1407-1416).

55

Una solución del compuesto 24 (1,0 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenol (2,0 mmol), K₃PO₄·7H₂O (3,0 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ (0,05 mmol) en dioxano (10 ml) se agitó en atmósfera de N₂ a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió después hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 25 con buena pureza.

60

Síntesis del boronato de pinacol 64**Etapa 1**

En atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro sódico (30 mmol) a dimetilformamida anhidra (10 ml) y después se añadió el compuesto 62 (15 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación se

65

añadió gota a gota una solución de 4-bromofluorobenceno (18 mmol) en dimetilformamida (5 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. Seguidamente se añadió acetato de etilo y la mezcla se vertió en agua. La fase orgánica se separó y se lavó con agua (3 x) y salmuera (1 x), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol) para dar el compuesto 63 con buena pureza.

Etapa 2

En atmósfera de nitrógeno, el compuesto 63 (10 mmol), bis(pinacolato)diboro (15 mmol) y acetato de potasio (10 mmol) se disolvieron en dioxano (30 ml). A continuación se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (0,5 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloruro de metileno/metanol) para dar el compuesto 64 con buena pureza.

Una solución del compuesto 24 (1,0 mmol), el compuesto 64 (2,0 mmol), K₃PO₄·7H₂O (3,0 mmol) y PdCl₂(PPh₂)₃ (0,05 mmol) en dioxano (10 ml) se agitó en atmósfera de N₂ a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió después hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 54 con buena pureza.

Los compuestos 25 y 54 se pueden convertir en el compuesto 15 de acuerdo con el Procedimiento general A.

El compuesto 26 se puede preparar de acuerdo con el método descrito por C. Yang et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15 (2005) 1505-1507. El compuesto 26 se puede convertir en el compuesto 15 de acuerdo con el Procedimiento general A.

La síntesis del Esquema 5, ruta C, se llevó a cabo de forma análoga a los métodos descritos por D.A. Bradley et al. en *Tetrahedron Letters* 40 (1999) 5155-5159.

Procedimiento general F (Síntesis de acuerdo con el Esquema 6, ruta A)

Etapa 1

(E/Z)-2-clorobenzaldehído oxima

A una solución enfriada (5 °C) de 2-clorobenzaldehído (40,1 ml, 356 mmol) en etanol (100 ml) se añadió una solución acuosa de hidroxilamina (27,2 g; 391 mmol) en agua (100 ml), seguido de la adición de hidróxido sódico 5 N (73,6 ml). La mezcla se agitó a 5 °C durante 90 min. Después, la mezcla se acidificó con HCl 6 N hasta que se alcanzó pH 6 y se extrajo con terc-butil metil éter (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanco (55 g; 99 % de rendimiento; pureza HPLC del 97 %). El producto se usó como tal en la etapa siguiente.

Etapa 2

Cloruro de (E/Z)-2-cloro-N-hidroxibencimidoilo (un ejemplo del compuesto 32)

A una solución enfriada (10 °C) de (E/Z)-2-clorobenzaldehído oxima (4,0 g, 25,7 mmol) en DMF (12 ml) se añadió N-clorosuccinimida (3,43 g, 25,7 mmol) en porciones. Una vez completada la adición, se añadió agua (50 ml) y la mezcla de reacción se extrajo 3 x con THF. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar el compuesto deseado en forma de un aceite amarillo (4,98 g, pureza HPLC del 74 %, cuantitativo). El producto se usó como tal en la etapa siguiente.

Etapa 3

3-(2-Clorofenil)-5-(4-metoxifenil)isoxazol (un ejemplo del compuesto 34). A una solución enfriada (0 °C) de cloruro de (E/Z)-2-cloro-N-hidroxibencimidoilo (0,50 g, 1,71 mmol) y 1-et-1-inil-4-metoxibenceno (0,271 g, 2,05 mmol) en THF (7 ml) se añadió trietilamina (0,238 ml, 1,71 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se filtró. El filtrado se concentró y se recrystalizó en etanol para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanco (0,33 g, pureza HPLC del 99 %; 68 % de rendimiento).

Etapa 4

4-bromo-3-(2-clorofenil)-5-(4-metoxifenil)isoxazol (un ejemplo del compuesto 35)

A una solución de 3-(2-clorofenil)-5-(4-metoxifenil)isoxazol (285 mg, 0,997 mmol) en DCM (3 ml) se añadió a

temperatura ambiente N-bromosuccinimida (231 mg, 1,297 mmol) en porciones, seguido de ácido p-toluensulfónico (9,5 mg, 0,05 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. La mezcla se lavó después con solución acuosa sat. de Na₂S₂O₃ (2 x), solución acuosa sat. de NaHCO₃ (1 x) y agua (2 x). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep. para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanco (264 mg, pureza HPLC del 99 %; rendimiento: 73 %).

Etapa 5

4-(3-(2-clorofenil)-5-(4-metoxifenil)isoxazol-4-il)fenol (un ejemplo del compuesto 36).

Una solución de 4-bromo-3-(2-clorofenil)-5-(4-metoxifenil)isoxazol (1,26 g, 3,46 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-fenol (1,52 g, 6,92 mmol), K₃PO₄·7H₂O (3,51 g, 10,38 mmol) y PdCl₂(PPh₃)₂ en dioxano (20 ml) se agitó en atmósfera de N₂ a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió después hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanco (910 mg, rendimiento: 70 %).

Etapa 6 (es el Procedimiento General A, Etapa 1)

3-(4-(3-(2-clorofenil)-5-(4-metoxifenil)isoxazol-4-il)fenoxi)-azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

A una solución de 4-(3-(2-clorofenil)-5-(4-metoxifenil)isoxazol-4-il)fenol (740 mg, 1,959 mmol) y 1-Boc-3-yodoazetidina (832 mg, 2,94 mmol) en DMF (20 ml) se añadió carbonato de cesio (2,55 g, 7,83 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Seguidamente se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con agua. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanco (700 mg; rendimiento: 67 %).
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 4,83 (m, 1H, azetidina 3-H).

Etapa 7 (es el Procedimiento General A, Etapa 4)

4-(4-(4-(azetidín-3-iloxi)fenil)-3-(2-clorofenil)isoxazol-5-il)fenol (compuesto 6f)

A una solución de 3-(4-(3-(2-clorofenil)-5-(4-metoxifenil)isoxazol-4-il)fenoxi)-azetidín-1-carboxilato de terc-butilo (533 mg, 1,00 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) en atmósfera de N₂ se añadió complejo trifluoruro de boro - sulfuro de dimetilo (2,10 ml, 20,0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 16 h. Después, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se disolvió en metanol y se purificó en una columna SCX (impurezas lavadas con metanol; producto eluído con NH₃ 0,7 N para dar el compuesto deseado (387 mg; rendimiento: 92 %).

Etapa 8 (es el Procedimiento General A, Etapa 3)

4-(4-(4-(N-propilazetidín-3-iloxi)fenil)-3-(2-clorofenil)isoxazol-5-il)fenol (compuesto 6g = 7v = 8d = 9a)

A una solución de 4-(4-(4-(azetidín-3-iloxi)fenil)-3-(2-clorofenil)isoxazol-5-il)fenol (630 mg, 1,504 mmol) y propionaldehído (219 µl, 3,01 mmol) en metanol (50 ml) se añadieron ácido acético (86 µl, 1,50 mmol) y cianoborohidruro sódico (189 mg, 3,01 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y después se filtró y se cargó en una columna SCX. Las impurezas se eliminaron de la columna mediante enjuague con metanol y el producto se eluyó con NH₃ 0,7 N en metanol. El producto bruto obtenido se purificó adicionalmente mediante HPLC prep. (10 a 60 % de acetonitrilo/agua/3 % de TFA). A las fracciones que contenían el producto se añadió HCl 2 N y la mezcla se liofilizó para dar el compuesto deseado como la sal HCl en forma de un sólido blanco (174 mg, rendimiento: 23 %).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆): δ 0,88 (t, 3H), 1,51 (m, 2H), 3,14 (t, a, 2H), 4,10 (m, a, 1H), 4,18 (m, a, 1H), 4,39 (m, a, 1H), 4,62 (m, a, 1H), 4,97 y 5,09 (2x m, a, 1H, azetidina H-3), 6,81 y 7,10 (2x d, sistema AB, 4H), 7,37-7,53 (m, 8H), 10,14 (s, a, 1H, OH), 10,54 y 10,68 (2x s, a, 1H; HCl).

Una solución del compuesto 35 (1,0 mmol), el compuesto 64 (2,0 mmol), K₃PO₄·7H₂O (3,0 mmol) y PdCl₂(PPh₂)₃ (0,05 mmol) en dioxano (10 ml) se agitó en atmósfera de N₂ a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió después hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna para dar el compuesto 55 con buena pureza.

El compuesto 55 se puede convertir en el compuesto 15 de acuerdo con el Procedimiento general A.

Procedimiento general G (Síntesis de acuerdo con el Esquema 6, ruta B)

Etapa 1

En atmósfera de nitrógeno se disolvió 1-etinil-4-metoxibenceno (12 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml). La solución se enfrió hasta -78 °C y se añadió n-butil-litio (1,6 M en hexanos; 13 mmol). La mezcla se agitó a -40 °C y después se añadió una solución del compuesto 38 (11 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se trituró con diisopropil-etil éter (10 ml) para dar el compuesto 39 con buena pureza.

Etapa 2

Se añadió clorhidrato de metoxilamina (45 mmol) a temperatura ambiente a una solución de hidróxido sódico (54 mmol) en etanol (50 ml). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió Na₂SO₄ y la mezcla se filtró. El filtrado se añadió gota a gota a una solución enfriada (0 °C) de ácido sulfúrico (4 ml) y el compuesto 39 (9 mmol) en etanol (5 ml) para dar una reacción muy exotérmica. La mezcla se agitó a 80 °C durante 30 min. Después se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto contenía tanto el isómero E como el Z. La purificación mediante HPLC prep. (acetoniitrilo/agua) dio el isómero Z deseado del compuesto 40 con buena pureza.

Etapa 3

A una solución enfriada (0 °C) del compuesto 40 (1,4 mmol) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió monocloruro de yodo (2,1 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Después, se añadieron NaS₂O₃ y agua y la mezcla se extrajo con cloruro de metileno (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se trituró en diisopropil-etil éter para dar el compuesto 41 con buena pureza.

El compuesto 41 se puede convertir en el compuesto 15 en varias etapas análogas a las de la conversión del compuesto 35 en el compuesto 15 (de acuerdo con el Procedimiento general F, Etapa 5 y en adelante).

Procedimiento general H (Síntesis de acuerdo con el Esquema 6, ruta C)**Etapa 1**

En atmósfera de nitrógeno, a una solución de cloruro de 4-fluorobenzoilo (119 mmol) en trietilamina (660 ml) se añadió cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (II) (0,79 mmol) y yoduro de cobre (I) (95 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después se añadió 1-etinil-4-metoxibenceno (79 mmol) para dar una reacción exotérmica. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió solución acuosa saturada de NH₄Cl y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (heptano/acetato de etilo 9:1) para dar el compuesto 43 con buena pureza.

Etapa 2

En atmósfera de nitrógeno, a una solución del compuesto 43 (30 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió, a temperatura ambiente, cloruro de (E)-2-cloro-N-hidroxibencimidoilo (38 mmol) y trietilamina (33 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. Después, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto 44 con buena pureza.

El compuesto 44 se puede convertir en el compuesto 15 en varias etapas de acuerdo con el Procedimiento general B.

Procedimiento general I (Síntesis de acuerdo con el Esquema 6, ruta D)**Etapa 1**

El compuesto 46 se preparó de acuerdo con el Procedimiento general H, Etapa 1

Etapa 2

El compuesto 47 se preparó de acuerdo con el Procedimiento general H, Etapa 2.

El compuesto 47 se puede convertir en el compuesto 15 en varias etapas de acuerdo con el Procedimiento general B.

2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-(1-metilazetidín-3-iloxi)fenil)benzo[b]tiofen-6-ol (compuesto 6a)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general C (Esquema 3)

5 **2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)benzo[b]tiofen-6-ol** (compuesto 6b = 7a = 8a)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)

10 **2,2,2-trifluoroacetato de 2-(4-hidroxifenil)-3-(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenoxi)benzo[b]tiofen-6-ol** (compuesto 6c = 7c = 8b)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)

15 El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco tras liofilización (106 mg; 62 % de rendimiento).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO): 0,87 (t, 3H), 1,48 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 4,10 (m a, 2H), 4,50 (m a, 2H), 4,95 (m a, 1H), 6,80 (m, 5H), 6,90 (d, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 9,79 (s, 1H), 9,82 (s, 1H).

20 **2,2,2-trifluoroacetato de (6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il)(4-(1-propilazetidín-3-il-oxi)fenil)-metanona** (compuesto 6d = 7h = 8c)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)

25 **Clorhidrato de (6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il)(4-(1-isopropilazetidín-3-il-oxi)fenil)metanona** (compuesto 6e)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)

30 **Clorhidrato de 4-(4-(4-(1-butilazetidín-3-iloxi)fenil)-3-(2-clorofenil)isoxazol-5-il)fenol** (compuesto 6h)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general F (Esquema 6, ruta A)

Clorhidrato de 4-(4-(4-(1-sec-butilazetidín-3-iloxi)fenil)-3-(2-clorofenil)isoxazol-5-il)fenol (compuesto 6i)

35 Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)

2,2,2-trifluoroacetato de 4-(4-(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)-3-*o*-tolilisoxazol-5-il)fenol (compuesto 6j)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general F (Esquema 6, ruta A)

40 **2,2,2-trifluoroacetato de 4-(3-(2-clorofenil)-4-(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)isoxazol-5-il)-3-metilfenol** (compuesto 6k)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general F (Esquema 6, ruta A)

45 **2,2,2-trifluoroacetato de 4-(3-(2-clorofenil)-4-(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)isoxazol-5-il)-2-metilfenol** (compuesto 6l)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general F (Esquema 6, ruta A)

50 **Clorhidrato de 3-(2-clorofenil)-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-4-il)(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)metanona** (compuesto 6m = 7ag = 8e)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general B (Esquema 2)

55 **(5-(2-clorofenil)-3-(4-hidroxifenil)isoxazol-4-il)(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)metanona** (compuesto 6n = 7ay)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general B (Esquema 2)

60 **2,2,2-trifluoroacetato de 3-(4-((3S,4S)-7-metoxi-2,2-dimetil-3-fenilcroman-4-il)fenoxi)-1-propil-azetidina** (compuesto 6o = 7bd)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)

65 El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco tras liofilización (67,2 mg; 53 % de rendimiento).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO): 0,85 (t, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,48 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,30 (d, 1H), 3,69 (s, 3H), 4,10 (m a, 2H), 4,49 (d, 1H), 4,60 (m a, 2H), 4,91 (m a, 1 H), 6,32 (dd, 1H), 6,39 (m, 2H), 6,61 (d a, 1H), 7,05 (d,

2H), 7,12 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,31 (m a, 2H).

2,2,2-trifluoroacetato de (3S,4S)-2,2-dimetil-3-fenil-4-(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)-croman-7-ol (compuesto 6p = 7be)

5 Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)

El producto se obtuvo en forma de un sólido blanco tras liofilización (32,5 mg; 49 % de rendimiento).

10 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): 0,85 (t, 3H), 1,15 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,47 (m, 2H), 3,12 (t, 2H), 3,28 (d, 1H), 4,10 (m a, 2H), 4,49 (d, 1H), 4,60 (m a, 2H), 4,92 (m a, 1H), 6,17 (dd, 1H), 6,19 (d, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,61 (d, 2H), 7,02 (d, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,30 (m a, 2H), 9,21 (s, 1H).

Clorhidrato de (5R,6S)-6-fenil-5-(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol (compuesto 6q = 7bc = 8j)

15 Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)

2,2,2-trifluoroacetato de 7-hidroxi-3-fenil-4-(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)encil)-2H-cromen-2-ona (compuesto 6r)

20 Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco tras liofilización (55 mg; 60 % de rendimiento).

25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 1,00 (t, 3H), 1,69 (m, 2H), 3,11 (t, 2H), 3,75 (m a, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,80 (m a, 2H), 5,12 (m a, 1H), 6,62 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,38 (m, 3H).

(8S,11S,13S,14S,17S)-13-metil-11-(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol (compuesto 6s)

30 Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)

(8S,11S,13S,14S,17S)-11-(4-(1-(ciclopropilmetil)azetidín-3-iloxi)fenil)-13-metil-7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-decahidro-6H-ciclopenta[a]fenantreno-3,17-diol (compuesto 6t)

35 Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)

2,2,2-trifluoroacetato de 3-(4-(1,2-difenilbut-1-enil)fenoxi)-1-propilazetidina (compuesto 6u = 7bg = 8k = 9g)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)

40 El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (126 mg; 46 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO): 0,80-0,94 (m 12H), 1,50 (m, 4H), 2,40 (m 4H), 3,12, 3,19 2x (t a, 2H), 4,00-4,30 (m a, 4H), 4,30-4,75 (m a, 4H), 4,82-5,17 2x (m a, 2H), 6,55 (m a, 2H), 6,75-6,93 (m, 6H), 6,95-7,07 (m, 3H), 7,07-7,25 (m, 14H), 7,30 (m, 1H), 7,40 (m, 2H).

45 **2,2,2-trifluoroacetato de (E/Z)-4-(2-fenil-1-(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)but-1-enil)fenol** (compuesto 6v = 7bh)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco tras liofilización (117 mg; 58 % de rendimiento).

50 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): 0,87 4x (t, 3H), 1,48 2x (m, 2H), 2,40 2x (m 2H), 3,13 2x (t, 2H), 4,10 2x (m a, 2H), 4,50 2x (m a, 2H), 4,90, 5,09 2x (m a, 1H), 6,40 (d, 2H), 6,53 (d, 2H), 6,60 (d, 2H), 6,77 (d, 4H), 6,88 (d, 2H), 6,98 (d, 2H), 7,07-7,21 (m, 12H), 9,21 (s, 1H), 9,46 (s, 1H).

(E/Z)-3-(2-fenil-1-(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)but-1-enil)fenol (compuesto 6w = 7bi = 9h)

55 Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco tras liofilización (107 mg; 64 % de rendimiento).

60 RMN ¹H (400 MHz, DMSO): 0,85 4x (t, 3H), 1,45 2x (m, 2H), 2,38 2x (m 2H), 3,15 2x (t, 2H), 4,15 2x (m a, 2H), 4,60 2x (m a, 2H), 5,01 2x (m a, 1H), 6,25 (d, 2H), 6,39 (d, 1H), 6,55 (m, 3H), 6,62 (d, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,80 (m, 3H), 6,89 (d a, 2H), 7,08-7,22 (m, 13H), 9,09 (s, 1H), 9,42 (s, 1H).

2,2,2-trifluoroacetato de (E/Z)-3-(4-(2-cloro-1,2-difenilvinil)fenoxi)-1-propilazetidina (compuesto 6x = 7bj)

65 Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco tras liofilización (60 mg; 46 % de rendimiento).
RMN ¹H (400 MHz, DMSO): 0,88 2x (t, 3H), 1,45 2x (m, 2H), 3,15 2x (t, 2H), 4,15 2x (m a, 2H), 4,60 2x (m a, 2H), 5,01 2x (m a, 1H), 6,65 (d, 2H), 6,90 (d, 4H), 6,96 (m, 2H), 7,15 (m, 4H), 7,20-7,38 (m, 14H), 7,42 (m, 2H).

5 **2,2,2-trifluoroacetato de 3-(4-(1-alilazetidín-3-iloxi)fenil)-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofen-6-ol** (compuesto 7b)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general C (Esquema 3)

10 **Clorhidrato de (6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il)(4-(1-metilazetidín-3-il-oxi)fenil)metanona** (compuesto 7d)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)

15 **Clorhidrato de (6-hidroxi-2-fenilbenzo[b]tiofen-3-il)(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)-metanona** (compuesto 7e)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general E (Esquema 5, ruta C)

20 **Clorhidrato de (6-hidroxi-2-(tiofen-2-il)benzo[b]tiofen-3-il)(4-(1-propilazetidín-3-il-oxi)fenil)-metanona** (compuesto 7f)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general E (Esquema 5, ruta C)

25 **2,2,2-trifluoroacetato de (4-(1-etilazetidín-3-iloxi)fenil)(6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il)-metanona** (compuesto 7g)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general E (Esquema 5, ruta C)

30 **2,2,2-trifluoroacetato de (4-(1-ciclopropilazetidín-3-iloxi)fenil)(6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il)-metanona** (compuesto 7i)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general C (Esquema 3)

35 **2,2,2-trifluoroacetato de (4-(1-(3-fluoropropil)azetidín-3-iloxi)fenil)(6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il)-metanona** (compuesto 7j)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)

40 **2,2,2-trifluoroacetato de (6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il)(4-(1-(3-metoxipropil)-azetidín-3-iloxi)fenil)metanona** (compuesto 7k)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general C (Esquema 3)

45 **Clorhidrato de (4-(1-ciclobutilazetidín-3-iloxi)fenil)(6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il)-metanona** (compuesto 7l)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)

50 **Clorhidrato de (6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il)(4-(1-isobutilazetidín-3-il-oxi)fenil)metanona** (compuesto 7m)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general C (Esquema 3)

Clorhidrato de (4-(1-(ciclobutilmetil)azetidín-3-iloxi)fenil)(6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il)-metanona (compuesto 7n)

55 Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general C (Esquema 3)

Clorhidrato de (6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il)(4-(1-((tetrahidrofuran-3-il)metil)azetidín-3-iloxi)fenil)metanona (compuesto 7o)

60 Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general C (Esquema 3)

Clorhidrato de (6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il)(4-(1-(3,3,3-trifluoro-propil)azetidín-3-iloxi)fenil)-metanona (compuesto 7p)

65 Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)

- Clorhidrato de (6-hidroxi-2-(4-hidroxi-2-metilfenil)benzo[b]tiofen-3-il)(4-(1-propil)azetidín-3-iloxi)fenil)-metanona** (compuesto 7g)
- Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general E (Esquema 5, ruta C)
- 5 **Clorhidrato de (6-hidroxi-2-(4-hidroxi-3-metilfenil)benzo[b]tiofen-3-il)(4-(1-propil)azetidín-3-iloxi)fenil)-metanona** (compuesto 7i)
- Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general E (Esquema 5, ruta C)
- 10 **Clorhidrato de (2-(4-fluoro-3-metilfenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)(4-(1-propil)azetidín-3-iloxi)fenil)metanona** (compuesto 7s)
- Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general E (Esquema 5, ruta C)
- 15 **Clorhidrato de (2-(3,5-difluorofenil)-6-hidroxibenzo[b]tiofen-3-il)(4-(1-propil)azetidín-3-iloxi)fenil)metanona** (compuesto 7t)
- Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general E (Esquema 5, ruta C)
- 20 **Clorhidrato de (3-fluoro-4-(1-propil)azetidín-3-iloxi)fenil)(6-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)benzo[b]tiofen-3-il)-metanona** (compuesto 7u)
- Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general E (Esquema 5, ruta C)
- 25 **Clorhidrato de 4-(3-(2-clorofenil)-4-(4-(1-isobutil)azetidín-3-iloxi)fenil)isoxazol-5-il)fenol** (compuesto 7w = 9b)
- Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)
- 30 **Clorhidrato de 4-(3-(2-clorofenil)-4-(4-(1-(tetrahidrofuran-3-il)metil)azetidín-3-iloxi)fenil)isoxazol-5-il)fenol** (compuesto 7x)
- Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)
- 35 **Clorhidrato de 4-(3-(2-clorofenil)-4-(4-(1-(ciclopropil)metil)azetidín-3-iloxi)fenil)isoxazol-5-il)fenol** (compuesto 7y = 9c)
- Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)
- 40 **Clorhidrato de 4-(3-(2-clorofenil)-4-(4-(1-(ciclobutil)metil)azetidín-3-iloxi)fenil)isoxazol-5-il)fenol** (compuesto 7z = 9d)
- Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)
- 45 **Clorhidrato de 4-(3-(2-clorofenil)-4-(4-(1-(3-fluoropropil)azetidín-3-iloxi)fenil)isoxazol-5-il)fenol** (compuesto 7aa = 9e)
- Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)
- 50 **2,2,2-trifluoroacetato de 4-(3-(2-cloro-6-metilfenil)-4-(4-(1-propil)azetidín-3-iloxi)fenil)isoxazol-5-il)fenol** (compuesto 7ab)
- Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general F (Esquema 6, ruta A)
- 55 **2,2,2-trifluoroacetato de 4-(3-(2,3-dimetilfenil)-4-(4-(1-propil)azetidín-3-iloxi)fenil)isoxazol-5-il)fenol** (compuesto 7ac)
- Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general F (Esquema 6, ruta A)
- 60 **2,2,2-trifluoroacetato de 4-(3-(2-etilfenil)-4-(4-(1-propil)azetidín-3-iloxi)fenil)isoxazol-5-il)fenol** (compuesto 7ad)
- Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general F (Esquema 6, ruta A)
- 65 **Clorhidrato de 4-(3-(4-metil-1,2,3-tiadiazol-5-il)-4-(4-(1-propil)azetidín-3-iloxi)fenil)isoxazol-5-il)fenol** (compuesto 7ae)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general G (Esquema 6, ruta B)

Clorhidrato de 4-(3',5'-dimetil-4-(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)-3,4'-biisoxazol-5-il)fenol (compuesto 7af)

5 Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general G (Esquema 6, ruta B)

2,2,2-trifluoroacetato de (3-(2-clorofenil)-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-4-il)(4-(1-(3-fluoropropil)-azetidín-3-iloxi)-fenil)metanona (compuesto 7ah = 8f)

10 Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general C (Esquema 3)

Clorhidrato de (5-(4-hidroxifenil)-3-fenilisoxazol-4-il)(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)metanona (compuesto 7ai)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general B (Esquema 2)

15 **Clorhidrato de (5-(4-hidroxifenil)-3-o-tolilisoxazol-4-il)(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)metanona** (compuesto 7aj)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general B (Esquema 2)

20 **Clorhidrato de 3-(2,6-difluorofenil)-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-4-il)(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)metanona** (compuesto 7ak = 8g)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general B (Esquema 2)

25 **Clorhidrato de (5-(4-hidroxifenil)-3-(1-metil-1H-pirrol-2-il)isoxazol-4-il)(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)-metanona** (compuesto 7al)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general B (Esquema 2)

30 **Clorhidrato de (5-(4-hidroxifenil)-3-(3-metilpiridín-2-il)isoxazol-4-il)(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)metanona** (compuesto 7am)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general B (Esquema 2)

35 **Clorhidrato de (5-(4-hidroxifenil)-3-(3-metiltiofen-2-il)isoxazol-4-il)(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)metanona** (compuesto 7an)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general B (Esquema 2)

40 **Clorhidrato de (3-(2-clorofenil)-5-fenil)isoxazol-4-il)(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)metanona** (compuesto 7ao)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general B (Esquema 2)

45 **Clorhidrato de 3-(2-clorofenil)-5-(3-hidroxifenil)isoxazol-4-il)(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)metanona** (compuesto 7ap)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general B (Esquema 2)

50 **2,2,2-trifluoroacetato de 3-(2-clorofenil)-5-(1H-pirrol-3-il)isoxazol-4-il)(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)-metanona** (compuesto 7aq)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general B (Esquema 2)

55 **2,2,2-trifluoroacetato de (5-(4-aminofenil)-3-(2-clorofenil)isoxazol-4-il)(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)-metanona** (compuesto 7ar)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general B (Esquema 2)

60 **2,2,2-trifluoroacetato de 3-(2-clorofenil)-5-(1H-indazol-4-il)isoxazol-4-il)(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)-metanona** (compuesto 7as)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general B (Esquema 2)

65 **Clorhidrato de 3-(2-clorofenil)-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-4-il)(3-fluoro-4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)metanona** (compuesto 7at)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general B (Esquema 2)

Clorhidrato de 4-(3-(2-clorofenil)-4-(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)isoxazol-5-il)fenol (compuesto 7au)

5 Síntesis de acuerdo con el Esquema 7

A una solución de 4-(3-(2-clorofenil)-4-(hidroxi(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)-metil)isoxazol-5-il)fenol (79 mg, 0,161 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se añadió trietilsilano (39 µl, 0,241 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió ácido trifluoroacético (1,195 ml, 16,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después se añadieron agua y solución saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante HPLC prep. (10-60 % de acetonitrilo/agua + 3 % de TFA). A las fracciones que contenían el producto se añadió HCl 4 N (0,5 ml) y la mezcla se liofilizó para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanco (60 mg, 70 % de rendimiento).

15 **4-(3-(2-clorofenil)-4-(hidroxi(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)metil)isoxazol-5-il)fenol** (compuesto 7av = 9f)

Síntesis de acuerdo con el Esquema 7

20 A una solución de (3-(2-clorofenil)-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-4-il)(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)metanona (100 mg, 0,190 mmol) en etanol se añadió borohidruro sódico (144 mg, 3,81 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 48 h. Después, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución con cloruro de metileno/metanol/trietilamina 95:5:0,1) para dar el producto deseado en forma de base libre (60 mg, 43 % de rendimiento).

25 **4-(3-(2-clorofenil)-4-(metoxi(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)metil)isoxazol-5-il)fenol** (compuesto 7aw)

Síntesis de acuerdo con el Esquema 7

30 A una solución de 4-(3-(2-clorofenil)-4-(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)isoxazol-5-il)fenol (35 mg, 0,071 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (0,71 mmol) y metanol (2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Después, se añadió NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución con cloruro de metileno/metanol/amoniaco 95:5:0,1). Las fracciones que contenían el producto se concentraron, se disolvieron de nuevo en acetonitrilo/agua y se liofilizaron para dar el compuesto deseado en forma de un sólido blanco (20 mg, 48 % de rendimiento).

35 **4-(3-(2-clorofenil)-4-(1-(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)vinil)isoxazol-5-il)fenol** (compuesto 7ax)

40 Síntesis de acuerdo con el Esquema 7

A una solución enfriada (0 °C) de (3-(2-clorofenil)-5-(4-hidroxifenil)isoxazol-4-il)(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)-metanona (76 mg, 0,155 mmol) en THF anhidro (2 ml), en atmósfera de nitrógeno, se añadió metilítio (0,971 ml, 1,554 mmol). La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Después, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución con cloruro de metileno/metanol/amoniaco 95:5:0,1). El intermedio obtenido (50 mg) se disolvió en acetonitrilo (2 ml) y se añadieron unas pocas gotas de HCl concentrado. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadió NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (elución con cloruro de metileno/metanol/amoniaco 95:5:0,1). El producto purificado se disolvió en acetonitrilo/agua y se liofilizó para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (39 mg, 38 % de rendimiento).

55 **Clorhidrato de (3-(4-hidroxifenil)-5-o-tolilisoxazol-4-il)(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)-metanona** (compuesto 7az = 8h)

Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general B (Esquema 2)

60 **Clorhidrato de (5-(2-fluorofenil)-3-(3-hidroxifenil)isoxazol-4-il)(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)metanona** (compuesto 7ba)

Síntesis de acuerdo con el Esquema 6, ruta D

65 **Clorhidrato de (5-(4-hidroxifenil)-3-o-tolilisotiazol-4-il)(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)fenil)metanona** (compuesto 7bb)

Síntesis de acuerdo con el Esquema 8

7-metoxi-3-fenil-4-(4-(1-propilazetidín-3-iloxi)encil)-2H-chromen-2-ona (compuesto 7bf)

5 Síntesis de acuerdo con el Procedimiento general A (Esquema 1)

El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (75 mg; 85 % de rendimiento).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): 0,90 (t, 3H), 1,39 (m, 2H), 2,46 (t, 2H), 3,03 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 4,72 (m, 1H), 6,62 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,38 (m, 3H).

10

Ejemplo 11

15 Se determinó la actividad antagonista de los compuestos sobre los receptores de estrógenos en un bioensayo *in vitro* con células recombinantes de ovario de hámster chino (CHO) co-transfectadas establemente con el receptor de estrógenos humano α (hER α), el promotor de oxitocina en rata (RO) y el gen indicador de luciferasa (LUC). La potencia de un compuesto de ensayo para antagonizar la transactivación de la enzima luciferasa inducida por el 17 β -estradiol y mediada mediante los receptores de estrógenos hER α se expresa como la CI50 en mol/l y/o como el pCI50 (-log(CI50)) y/o como el porcentaje (%) relativo con respecto a la CI50 del antiestrógeno convencional ICI 164.384 (potencia del compuesto de ensayo = (CI50 del ICI 164.384 / CI50 del compuesto de ensayo) x 100 %). La eficacia antagonista, es decir, la cantidad de inhibición máxima del receptor activado por el 17 β -estradiol por parte de un compuesto, se expresa como una fracción relativa con respecto a la inhibición máxima inducida por el antiestrógeno convencional ICI 164.384 (eficacia del compuesto de ensayo = (inhibición máxima del compuesto de ensayo / inhibición máxima del ICI 164.384)). Una descripción más detallada de la metodología se puede encontrar en De Gooyer et al., *Steroids*, 68 (2003) 21-30.

25

En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención son antagonistas en los ER α con un pCI50 > 7.

Ejemplo 12

30

Se ensaya hasta qué grado los compuestos son capaces de estimular la proliferación de células de cáncer de mama con ER positivos y resistentes al tamoxifeno, en un ensayo de proliferación *in vitro* de 7 días usando células MCF-7H. Más específicamente, este bioensayo *in vitro* se usa para determinar la eficacia (fracción de respuesta máxima), la pEC50 y la potencia relativa del compuesto para inducir la proliferación comparando los datos para este compuesto con los del compuesto de referencia 17 β -estradiol (E2) en el mismo ensayo.

35

Una descripción más detallada del método usado es tal como sigue.

40 Cultivo celular: La línea celular de cáncer de mama epitelial humano MCF-7H (origen: Hubrecht Laboratory, Utrecht, Holanda) se mantuvo de forma rutinaria en medio completo que es una mezcla 1:1 de medio de Ham F12 y Medio de Cultivo Eagle Modificado por Dulbecco (DMEM; Invitrogen, Carlsbad, EE.UU.) sin rojo de fenol y enriquecido con un 5 % de suero fetal bovino (FCS; Hyclone, Utah, EE.UU.), 100 μ g/ml de estreptomycin y 100 unidades/ml de penicilina adaptado para contener:

40

FOSF DIHROG SOD 2H2O FE	0,0706618	g/l
FOSF HIDROG DISOD ANHID FE	0,07102	g/l
SULF CUPRICO ANHID	0,0008	g/l
L-GLUTAMINA	1,085	g/l
D-BIOTINA FE	0,0000037	g/l
PIRUVATO SODICO	0,165	g/l
SELENITO SOD 5H2O	0,000447	g/l
MERCAPTOETANOL	0,0023	g/l
ETANOLAMINA HCL	0,00198	g/l
INSULINA BOVINA	0,0005	g/l

45

Las células se cultivaron en frascos de cultivo de 80 cm² (Nunc, Roskilde, Dinamarca) y se mantuvieron en una atmósfera de un 5 % de CO₂ y un 95 % de aire a 37 grados Celsius. Las células se subcultivaron cuando llegaron a una confluencia del 80-90 %, dando lugar a un pase a la semana. El subcultivo incluye separar las células usando tripsina/EDTA y diluir la suspensión de células 10 veces.

50

55 Ensayo de incorporación de metil-³H-timidina: Se mantuvieron las células MCF-7H privadas de alimento durante la noche en medio de ensayo que contenía un 5 % de suero fetal bovino (BCS; Hyclone) tratado con carbón (CT) en lugar de FCS y una concentración final de 1,0 μ g/ml de insulina bovina, el día anterior a la siembra en placas. Las células se sembraron en las placas en medio de ensayo que contenía un 5 % de CT BCS, en placas blancas de 24 pocillos (Perkin Elmer, Shelton, EE.UU.) a una densidad de 7,5 x 10³ células por pocillo, conteniendo cada pocillo 630 μ l de medio de ensayo. Las células se dejaron que se unieran y se extendieran durante 24 h antes de la

55

estimulación con el compuesto o compuestos de referencia y/o de ensayo. Tras un periodo de estimulación de 7 días, se añadieron 0,25 µCi/pocillo de metil-³H-timidina (GE Healthcare Limited, Buckinghamshire, GB) por pocillo. Los cultivos se mantuvieron en una atmósfera de un 5 % de CO₂ y un 95 % de aire a 37 grados Celsius. Después de una incubación durante una noche, se aspiró el exceso de metil-³H-timidina y se lavaron las células con solución salina tamponada con fosfato (PBS). Tras 1 h de incubación con 1 ml de líquido de centelleo Microscint-20 (Perkin Elmer), se midió la radiactividad en un contador de centelleo de microplacas Packard TOPcount NXT (Perkin Elmer). El 17β-estradiol (E2) y el etinil estradiol (EE) inducen la proliferación de las células de cáncer de mama MCF-7H en el intervalo picomolar y con total eficacia (la eficacia de E2 es 1,0 por definición; los datos para los compuestos seleccionados se dan en la Tabla 1).

Tabla 1: Datos *in vitro* para los compuestos de referencia seleccionados en un ensayo de proliferación de células de cáncer de mama MCF-7H

Compuesto	% E2	Eficacia (fracción con respecto a E2)
E2	100 ^a	1,00 ^a
EE	137	0,99
Tamoxifeno	0,008	0,58
4OHT ^b	2,3	0,49
Raloxifeno	21,1	0,33
Arzoxifeno	99,1	0,34
Droloxifeno	5,9	0,38
Fulvestrant	18,9	0,02

^a por definición; los datos para los compuestos de ensayo se normalizan frente a los de E2

^b el 4-OH-tamoxifeno es un potente metabolito farmacológicamente activo del tamoxifeno

En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran una eficacia igual o < 0,10 en el ensayo de proliferación de células de cáncer de mama MCF-7H.

Ejemplo 13

Se ensaya hasta qué grado los compuestos son capaces de estabilizar o regular negativamente (desestabilizar) el receptor de estrógenos alfa en células de cáncer de mama con ER positivos en un ensayo *in vitro* usando células T47D. Más específicamente, se usa este bioensayo *in vitro* para determinar la eficacia (fracción de máxima respuesta) del compuesto comparando los datos para este compuesto con los del compuesto de referencia ICI 182.780 (fulvestrant) en el mismo ensayo (la regulación negativa del fulvestrant es del 100 % por definición). Se incluye el 4-OH-tamoxifeno como un ejemplo de compuesto que estabiliza los niveles de proteína ERα en la célula (los datos para los compuestos seleccionados se dan en la Tabla 2).

Una descripción más detallada del método usado es tal como sigue.

Cultivo celular. La línea celular de cáncer de mama epitelial humano T47D (origen: ATCC) se mantuvo de forma rutinaria en una mezcla 1:1 de medio de Ham F12 y Medio de Cultivo Eagle Modificado por Dulbecco (Gibco) enriquecido con un 5 % de suero fetal bovino (Hyclone), HEPES 10 mM, pH 7,5, y 100 µg/ml de solución de penicilina-estreptomicina. Las células se cultivaron en frascos de cultivo de 80 cm² (Nunc, Roskilde, Dinamarca) y se mantuvieron en una atmósfera de un 5 % de CO₂ y un 95 % de aire a 37 grados Celsius. Las células se subcultivaron cuando llegaron a una confluencia del 80-90 %, dando lugar a un pase a la semana. El subcultivo incluye separar las células usando tampón de disociación celular [Sigma] y la inoculación posterior a 1:5 o 1:10 en un nuevo frasco Roux (175 cc) y/o sembrado en microplacas de 96 pocillos con superficie Nunclon®. El medio de cultivo es necesario renovarlo el día tres o cuatro de la incubación, cuando sea aplicable.

Determinación de los niveles de proteína ERα: Se incuban las células T47D en las microplacas con 1 E-5 M del compuesto de ensayo durante 24 horas. El sobrenadante de todos los pocillos se aspira cuidadosamente. Las células se someten a lisis en la microplaca y los lisados celulares se unen a una sonda para determinar el contenido de ERα usando un kit de ensayo ELISA para ERα (Motivo activo).

Tabla 2: Datos *in vitro* para los compuestos de referencia seleccionados en el ensayo de regulación negativa de los ERα en células de cáncer de mama T47D.

Compuesto	Regulación negativa (% de fulvestrant)
Fulvestrant	100 ^a
4OHT ^b	-330 ^c

Compuesto	Regulación negativa (% de fulvestrant)
Raloxifeno	-39 ^c
Vehículo (1 % DMSO)	0 ^d

^a por definición; los datos para los compuestos de ensayo se normalizan frente a los de fulvestrant

^b el 4-OH-tamoxifeno es un potente metabolito farmacológicamente activo del tamoxifeno

^c un número negativo indica un regulación positiva o estabilización del receptor

^d los efectos inducidos por el compuesto se normalizan frente a los del control de vehículo

En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención muestran un mínimo de un 20 % de regulación negativa de los ER α en ensayos con células de cáncer de mama T47D.

5 Ejemplo 14

PC rápida en rata

10 El ensayo se usó para determinar los parámetros farmacocinéticos (ABC (0-6h), C_{max} y T_{max}) tras la administración oral de los compuestos en ratas (*Rattus Norvegicus*) macho (intactas o castradas) o hembras (intactas u ovariectomizadas).

15 Tras la administración oral de un compuesto a 20 μ mol/kg, se extrajo sangre a diferentes puntos de tiempo (0,5, 1, 2, 3, 4 y 6 horas después de la administración del compuesto) de la vena de la cola. Las muestras de plasma se combinaron por puntos de tiempo, tras lo cual se determinó la concentración en plasma mediante LC-MS. Los parámetros farmacocinéticos (ABC (0-6h), C_{max} y T_{max}) se obtuvieron a partir de las curvas de concentración frente al tiempo obtenidas usando el módulo de análisis no compartimental en Animals! o WinNonlin.

20 En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención son oralmente biodisponibles en la rata con un ABC (0-6h) > 1 μ M.h.

Tabla 3. Datos biológicos y fisicoquímicos de los compuestos de acuerdo con las Fórmulas 6

compuesto	PCI50 ER α (^a)	Rendimiento (%)	Pureza (%)	Rf HPLC (min)	método HPLC	MS-ESI [M+H]	azetidina RMN H-3 *ppm
6a	9,1	17	95,7	2,07	A	404,1	5,12 (m a) (MeOD)
6b	9,1	44	98	14,83	E	432,2	5,05, 5,15 (2x m, a) (DMSO)
6c	9,6	62	98	2,19	A	448,1	4,95 (m, a) (DMSO)
6d	8,8	19	99	2,13	A	460	5,05, 5,15 (2x m, a) (DMSO)
6e	8,8	24	99	2,05	A	460	
6f	7,8	82	89,4	5,49	D		5,12 (m) (MeOD)
6g	9,6	23	99,8	2,67	A	461,1	4,97, 5,09 (2x m, a) (DMSO)
6h	9,2	50	99,7	2,78	A	475,2	4,96, 5,08 (2x m, a) (DMSO)
6i	9,0	35	99,4	2,69	A	475,2	4,70 (m) (MeOD)
6j	9,4	32	100	0,93	B		4,65, 5,05 (2x m, a) (DMSO)
6k	9,3	15	99	0,96	B		4,94, 5,04 (2x m, a) (DMSO)
6l	9,2	16	100	1,08	B		4,98, 5,08 (2x m, a) (DMSO)
6m	8,7	61	97,7	2,60	A	489,2	5,05, 5,15 (2x m, a) (DMSO)
6n	8,4	39	98,8	0,84	B	489,3	4,8 (m, a) (DMSO)
6 ^o	7,6	53	100	2,79	B	458,19	4,91 (m, a) (DMSO)
6p	8,4	49	99	2,46	B	444,20	4,92 (m, a) (DMSO)
6q	9,6	46	98	0,93	B	414,3	4,85, 4,95, (2x m, a) (DMSO)
6r	8,8	60	98	2,43	A	442,3	5,12 (m, a) (DMSO)
6s	8,6	42	95	2,75	C	460,1	4,70 (m) (CDCl ₃)
6t	8,5	78	98	2,69	C	474,1	4,90 (m) (CDCl ₃)
6u	7,5	46	93	1,82, 1,99	C	398,22	4,82-5,17 (4x m, a) (DMSO)

ES 2 586 908 T3

6v	9,3	58	97	2,66	C	414,19	4,90, 5,09 (2x m, a) (DMSO)
6w	8,3	64	97	1,49, 1,58	B	414,4	5,01, (2x m, a) (DMSO)
6x	8,1	46	100	1,53, 1,58	B	404,1	5,01 (m, a) (DMSO)

^(a) Véase el Ejemplo 11

A: UPLC BEH C18, 1,7 μ m, 2,1 x 100 mm (0 a 60 % de acetonitrilo/agua/5 % de TFA)

B: UPLC BEH C18, 1,7 μ m, 2,1 x 100 mm (40 a 80 % de acetonitrilo/agua/5 % de TFA)

C: LCMS Xbridge, C18, 3,5 μ m, 3,5 x 20 mm (0 a 100 % de acetonitrilo/agua/5 % de TFA)

D: Luna C18, 3 μ m, 100 x 2 mm (25 % de acetonitrilo/75 % de agua)

E: Luna C18, 3 μ m, 100 x 2 mm (0-80 % de acetonitrilo/5 % de TFA)

Tabla 4. Datos biológicos y fisicoquímicos de los compuestos de acuerdo con las Fórmulas 7

Comp.	PCI50 ER α ^(a)	DR (%) ^(b)	rendimiento (%)	pureza (%)	Rf HPLC (min)	método HPLC	MS-ESI [M+H]	azetidina RMN H-3 ppm
7a	9,1	53	44	98	14,83	E	432,2	5,05, 5,15 (2x m, a) (DMSO)
7b	9,2	68	21	99,3	2,20	A	430,1	4,98 (m a) (MeOD)
7c	9,6	7 ^(c)	62	98	2,19	A	448,1	4,95 (m, a) (DMSO)
7d	8,7	48	18	97,2	1,91	A	432	5,10 (m, a) (DMSO)
7e	8,7	96	34	99,3	10,80	F	444	5,2 (m a) (MeOD)
7f	8,6	88	60	98,2	0,67	B	450	5,16 (m a) (MeOD)
7g	8,4	46	26	99	11,88	G		5,06, 5,12 (2x m, a) (DMSO)
7h	8,8	79	19	99	2,13	A	460	5,05, 5,15 (2x m, a) (DMSO)
7i	8,6	66	62	98,8	2,07	A	458	5,09, (2x m, a) (DMSO)
7j	8,6	98	2	98,8	2,07	A	478	5,13 (m, a) (DMSO)
7k	8,7	57	14	94,4	2,12	A	490	5,05, 5,14 (2x m, a) (DMSO)
7l	9,1	30	15	99,4	2,07	A	472	5,09 (m, a) (DMSO)
7m	9,0	73	24	99,3	2,24	A	474	5,11 (m a) (MeOD)
7n	8,9	77	36	99,6	2,28	A	486	5,11 (m a) (MeOD)
7o	8,3	73	39	96,4	1,98	A	502	5,14 (m a) (MeOD)
7p	8,3	35	14	95,1	2,21	A	514	
7q	8,9	64	14	91,7	8,71	G		5,12 (m a) (MeOD)
7r	8,7	94	14	99,2	9,64	F		5,09 (m a) (MeOD)
7s	8,3	101	25	98,9	10,90	F		5,13 (m a) (MeOD)
7t	8,7	98	27	97	10,82	F		5,24 (m a) (MeOD)
7u	9,1	78	48	96,4	8,91	F		5,22 (m a) (MeOD)
7v	9,6	57	23	99,8	2,67	A	461,1	4,97, 5,09 (2x m, a) (DMSO)
7w	9,5	32	62	99,9	2,74	A	475,2	4,72 (m) (MeOD)
7x	9,3	66	61	98,4	2,52	A	503,2	4,72 (m) (MeOD)
7y	9,5	57	23	99,1	2,65	A	473,2	4,63 (m) (MeOD)
7z	9,4	58	42	100	2,84	A		4,74 (m) (MeOD)
7aa	9,0	93	29	100	2,72	A		5,10 (m) (MeOD)
7ab	9,4	86	17	98	1,00	B		5,00 (m, a) (DMSO)
7ac	8,8	94	39	100	1,04	B		5,02 (m, a) (DMSO)
7ad	9,0	92	80	100	1,19	B		5,04 (m, a) (DMSO)
7ae	7,9	99	58	99,4	2,50	A	449,2	5,12, 5,22 (2x m, a) (DMSO)
7af	8,5	92	12	96,4	2,31	A	446,2	5,05, 5,24 (2x m, a) (DMSO)
7ag	8,7	81	61	97,7	2,60	A	489,2	5,05, 5,15 (2x m, a) (DMSO)
7ah	8,6	94	16	97	2,54	A	507,1	5,10 (m, a) (DMSO)
7ai	8,1	96	65	99,8	0,80	B	455,3	5,05, 5,16, (2x m, a) (DMSO)
7aj	8,5	100	59	99,1	0,85	B	469,3	5,01, 5,15 (2x m, a) (DMSO)
7ak	8,5	93	46	99,4	0,77	B	491,2	5,05, 5,15 (2x m, a) (DMSO)
7al	8,1	100	30	99,5	0,70	B	457,9	5,15 (m, a) (DMSO)

7am	7,6	93	26	99,7	2,34	A	470,2	5,18 (m) (MeOD)
7an	8,7	98	30	96	2,71	A	475,2	5,07, 5,17 (2x m, a) (DMSO)
7ao	7,6	80	34	98,7				4,62 (m) (CDCl ₃)
7ap	8,7	90	67	100	2,65	A	489,3	5,10 (m, a) (DMSO)
7aq	7,6	78	42	99	2,40	A	462,2	5,14 (m) (CDCl ₃)
7ar	7,7	82	16	97,4	0,70	B	488,2	5,15 (m) (CDCl ₃)
7as	7,4	55	36	98,8	2,55	A	513,2	5,05 (m, a) (DMSO)
7at	8,8	101	82	98,5	0,94	B	507,2	5,10 (m, a) (DMSO)
7au	9,0	89	70	99,7	2,74	A	475,2	4,85, 5,00 (2x m, a) (DMSO)
7av	7,6	84	43	99,5	2,27	A	491,2	4,65 (m) (CDCl ₃)
7aw	8,1	64	48	93,4	0,90	B	505,2	4,70 (m) (CDCl ₃)
7ax	9,1	33	38	99,3	0,99	B	487,2	4,69 (m) (CDCl ₃)
7ay	8,4	62	39	98,8	0,84	B	489,3	4,8 (m, a) (DMSO)
7az	8,2	88	21	99,5	1,15	B	469,3	5,04, 5,15 (2x m, a) (DMSO)
7ba	7,8	51	27	99	2,47	A	473,3	5,05, 5,15 (2x m, a) (DMSO)
7bb	8,7	90	45	98	1,32	B	485,3	5,09 (m, a) (DMSO)
7bc	9,6	47	46	98	0,93	B	414,3	4,85, 4,95, (2x m, a) (DMSO)
7bd	7,6	75	53	100	2,79	B	458,19	4,91 (m, a) (DMSO)
7be	8,4	58	49	99	2,46	B	444,20	4,92 (m, a) (DMSO)
7bf	7,2	33	85	95	0,95	B	456,3	4,72 (m, a) (DMSO)
7bg	7,5	75	46	93	1,82,1,99	C	398,22	4,82-5,17 (4x m, a) (DMSO)
7bh	9,3	-5 ^(d)	58	97	2,66	C	414,19	4,90, 5,09 (2x m, a) (DMSO)
7bi	8,3	63	64	97	1,49,1,58	B	414,4	5,01, (2x m, a) (DMSO)
7bj	8,1	63	46	100	1,53,1,58	B	404,1	5.015,01 (m, a) (DMSO)

^(a) Véase el Ejemplo 11

^(b) Véase el Ejemplo 13

^(c) El análogo correspondiente del compuesto **7c** en el que la cadena lateral N-propilazetidil-3-oxi está sustituida por una cadena lateral de piperidiniletiloxi (es decir, el compuesto LY-335562, descrito como Ejemplo 18 en la patente US 5.488.058) muestra una regulación negativa del -199 % (es decir, una regulación positiva del 199 %).

^(d) Una regulación negativa del -5 % significa una regulación positiva del 5 %. El análogo correspondiente del compuesto **7bh** en el que la cadena lateral N-propilazetidil-3-oxi está sustituida por una cadena lateral de dimetilaminoetiloxi (es decir, el 4-hidroxi-tamoxifeno) muestra una regulación negativa del -343 % (es decir, una regulación positiva del 343 %).

A: UPLC BEH C18, 1,7 μ m, 2,1 x 100 mm (0 a 60 % de acetonitrilo/agua/5 % de TFA)

B: UPLC BEH C18, 1,7 μ m, 2,1 x 100 mm (40 a 80 % de acetonitrilo/agua/5 % de TFA)

C: LCMS Xbridge, C18, 3,5 μ m, 3,5 x 20 mm (0 a 100 % de acetonitrilo/agua/5 % de TFA)

D: Luna C18, 3 μ m, 100 x 2 mm (25 % de acetonitrilo/75 % de agua)

E: Luna C18, 3 μ m, 100 x 2 mm (0-80 % de acetonitrilo/5 % de TFA)

F: columna Luna HPLC BEH, C18, 5 μ m (10 a 60 % de acetonitrilo/agua 5 % de TFA)

G: columna Luna HPLC BEH, C18, 5 μ m (10 a 70 % de acetonitrilo/agua 5 % de TFA)

Tabla 5. Datos biológicos y fisicoquímicos de los compuestos de acuerdo con las Fórmulas 8

Comp.	PCI50 ER α (a)	MCF7 ia ^(b)	DR (%) (c)	rendimiento (%)	pureza (%)	HPLC Rf (min)	método HPLC	MS-ESI [M+H]	azetidina RMN H-3 ppm
8a	9,1	0,10	53	44	98	14,83	E	432,2	5,05, 5,15 (2x m, a) (DMSO)
^(d) 8c	8,8	0,05	79	19	99	2,13	A	460	5,05, 5,15 (2x m, a) (DMSO)
8d	9,6	0,02	57	23	99,8	2,67	A	461,1	4,97, 5,09 (2x m, a) (DMSO)
8e	8,7	0,07	81	61	97,7	2,60	A	489,2	5,05, 5,15 (2x m, a) (DMSO)
8f	8,6	0,06	94	16	97	2,54	A	507,1	5,10 (m, a) (DMSO)

ES 2 586 908 T3

8g	8,5	0,07	93	46	99,4	0,77	B	491,2	5,05, 5,15 (2x m, a) (DMSO)
8h	8,2	0,08	88	21	99,5	1,15	B	469,3	5,04, 5,15 (2x m, a) (DMSO)
8i	8,7	0,03	90	45	98	1,32	B	485,3	5,09 (m, a) (DMSO)
8j	9,6	0,06	47	46	98	0,93	B	414,3	4,85, 4,95 (2x m, a) (DMSO)
8k	7,5	0,08	75	46	93	1,82, 1,99	C	398,22	4,82-5,17 (4x m, a) (DMSO)

(a) Véase el Ejemplo 11

(b) Véase el Ejemplo 12

(c) Véase el Ejemplo 13

(d) Véase el comentario ^(c) para el compuesto 7c de la Tabla 4

A: UPLC BEH C18, 1,7 μ m, 2,1 x 100 mm (0 a 60 % de acetonitrilo/agua/5 % de TFA)

B: UPLC BEH C18, 1,7 μ m, 2,1 x 100 mm (40 a 80 % de acetonitrilo/agua/5 % de TFA)

C: LCMS Xbridge, C18, 3,5 μ m, 3,5 x 20 mm (0 a 100 % de acetonitrilo/agua/5 % de TFA)

D: Luna C18, 3 μ m, 100 x 2 mm (25 % de acetonitrilo/75 % de agua)

E: Luna C18, 3 μ m, 100 x 2 mm (0-80 % de acetonitrilo/5 % de TFA)

Tabla 6. Datos biológicos y fisicoquímicos de los compuestos de acuerdo con las Fórmulas 9

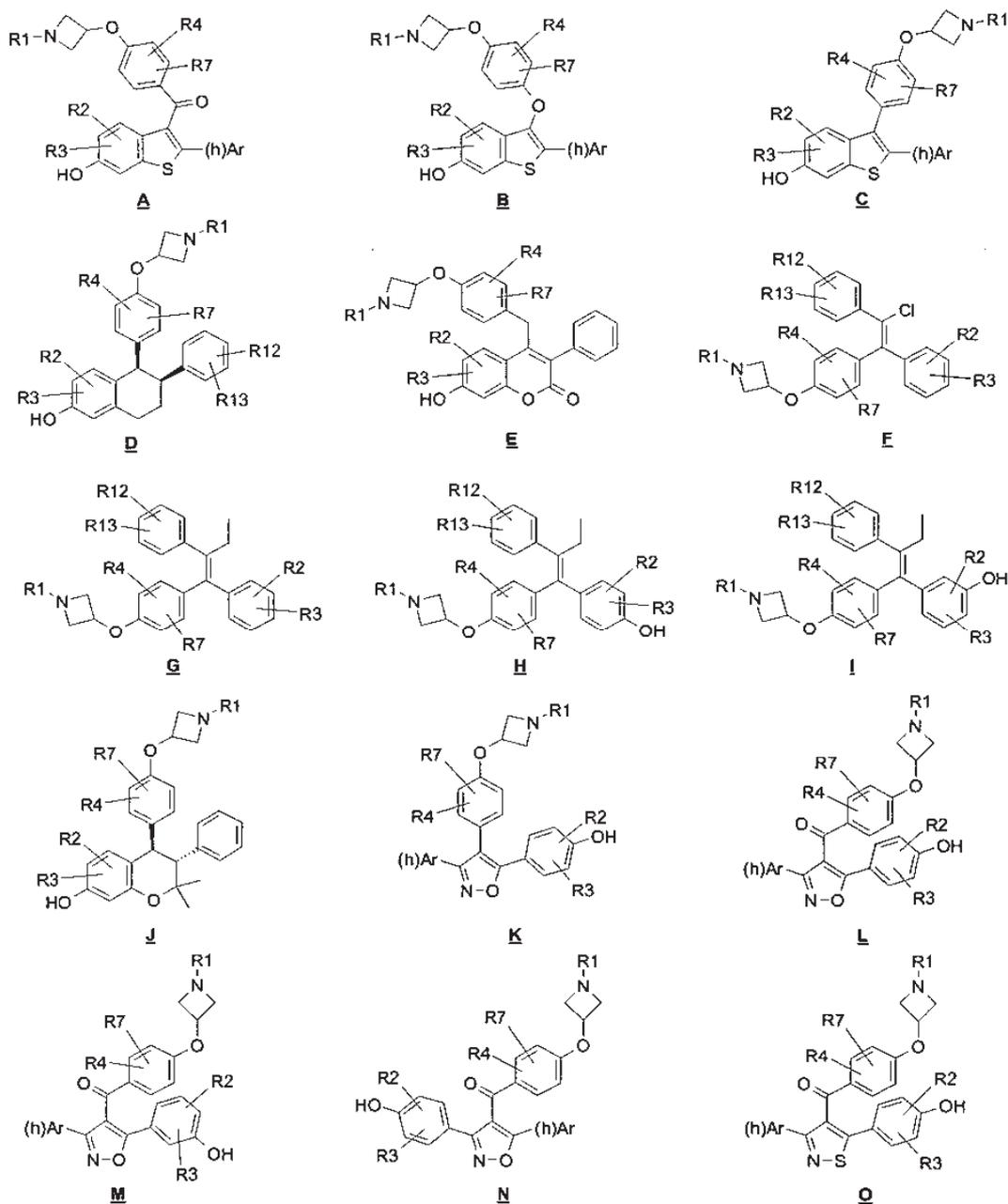
Compuesto	PCI50 ER α (a)	MCF7 (b)	DR (%) (c)	ABC RRat (μ M.h) (d)	Cmax RRat (μ M) (d)	rendimiento (%)	pureza (%)	Rf HPLC (min)	método HPLC	MS-ESI [M+H]	azetidina RMN H-3 ppm
9a	9,6	0,02	57	2,05	0,57	23	99,8	2,67	A	461,1	4,97, 5,09 (2x m, a) (DMSO)
9b	9,5		32	1,55	0,52	62	99,9	2,74	A	475,2	4,72 (m) (MeOD)
9c	9,5		57	1,20	0,29	23	99,1	2,65	A	473,2	4,63 (m) (MeOD)
9d	9,4		58	1,03	0,35	42	100	2,84	A		4,74 (m) (MeOD)
9e	9,0		93	3,58	0,99	29	100	2,72	A		5,10 (m) (MeOD)
9f	7,6		84	3,80	0,99	43	99,5	2,27	A	491,2	4,65 (m) (CDCl ₃)
9g	7,5	0,08	75	1,97	0,45	46	93	1,82 1,99	C	398,22	4,82-5,17 (4x m, a) (DMSO)
9h	8,3		63	1,07	0,23	64	97	1,49 1,58	B	414,4	5,01, (2x m, a) (DMSO)

a) Véase el Ejemplo 11
b) Véase el Ejemplo 12
c) Véase el Ejemplo 13
d) Véase el Ejemplo 14
A: UPLC BEH C18, 1,7 μ m, 2,1 x 100 mm (0 a 60 % de acetonitrilo/agua/5 % de TFA)
B: UPLC BEH C18, 1,7 μ m, 2,1 x 100 mm (40 a 80 % de acetonitrilo/agua/5 % de TFA)
C: LCMS Xbridge, C18, 3,5 μ m, 3,5 x 20 mm (0 a 100 % de acetonitrilo/agua/5 % de TFA)

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de azetidina N-sustituido seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismos.

5



Fórmulas 1

en las que

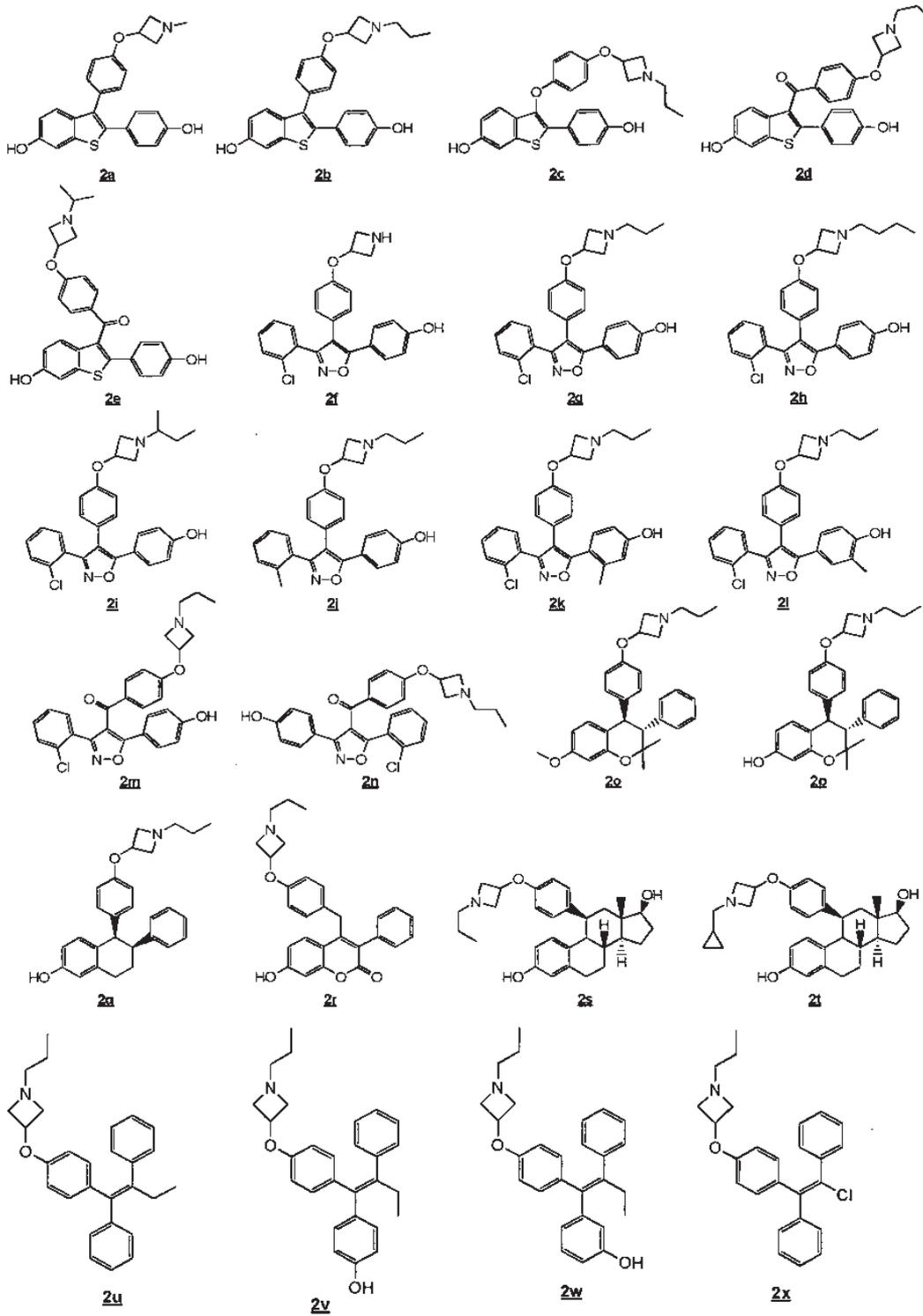
- 10 R1 es alquilo (C1-8), cicloalquilo (C3-8), heterocicloalquilo (C3-6), alquenoilo (C2-6), alquinilo (C2-6), alquil (C1-4)-carbonilo, alcoxi (C1-4)-alquilo (C2-4), cicloalquil (C3-6)-alquilo (C1-3), heterocicloalquil (C3-6)-alquilo (C1-3), cada uno opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, nitrilo, hidroxilo o alquilo (C1-2);
 (h) Ar es un anillo (hetero)aromático, opcionalmente sustituido con R12 y R13;
 15 R2 y R3 son independientemente entre sí H, flúor, cloro, alquilo (C1-3), alcoxi (C1-3), alquil (C1-3)-tio, CF₃ o nitrilo;
 R4 y R7 son independientemente entre sí H, flúor, cloro, alquilo (C1-2), CF₃ o nitrilo;
 R12 es H, flúor, cloro, alquilo (C1-2), alcoxi (C1-2), nitrilo o hidroxilo;

R13 es H, flúor, cloro, alquilo (C1-3), alcoxi (C1-3), alquil (C1-3)-tio, CF₃ o nitrilo;

R6 es H, hidroxilo, amino o alcoxi (C1-6);

R6 y R2 pueden estar unidos para formar un anillo (hetero)aromático, que está opcionalmente sustituido con flúor, cloro o alquilo (C1-3).

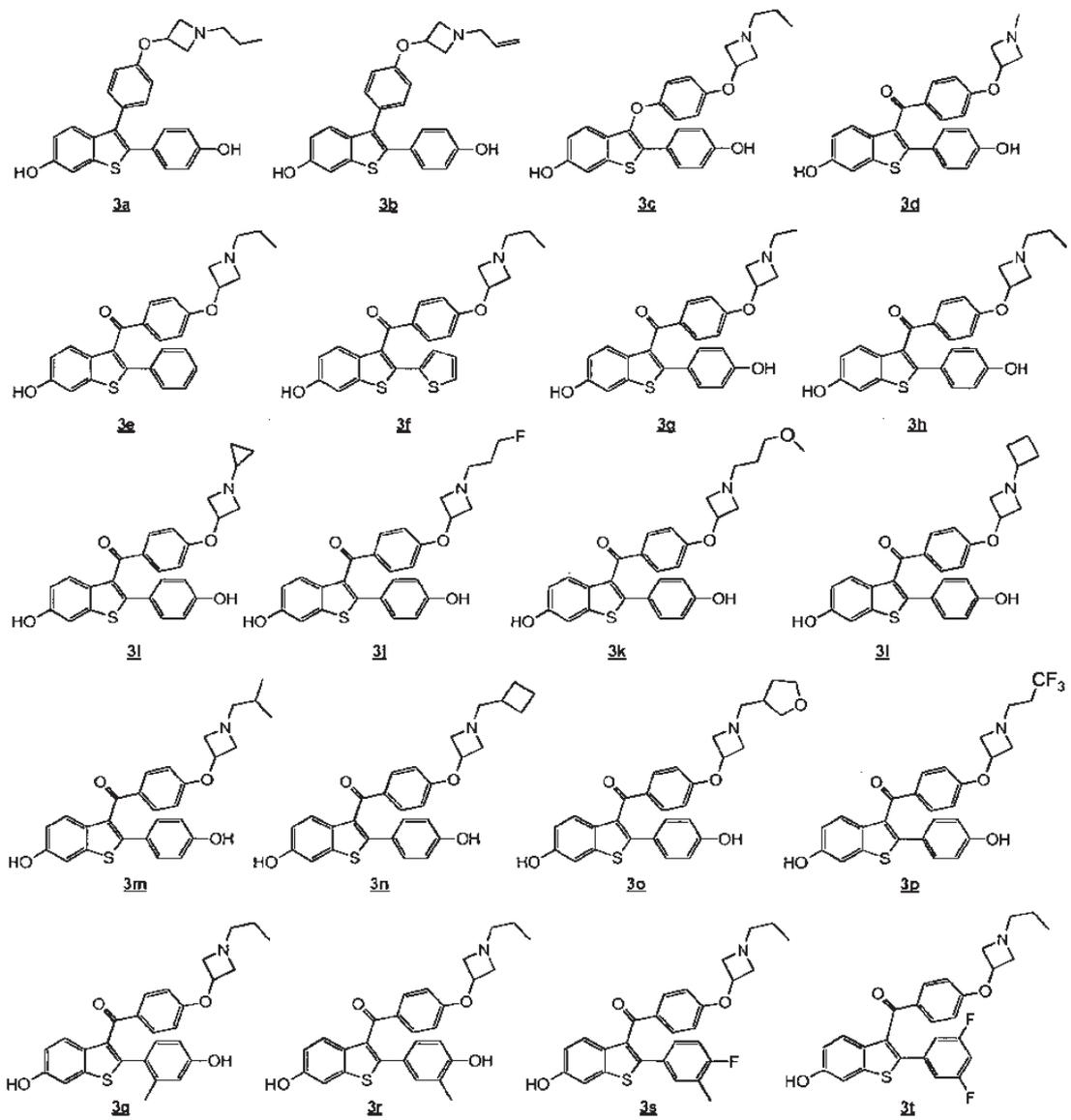
5 2. Un derivado de azetidina N-sustituido de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas 2



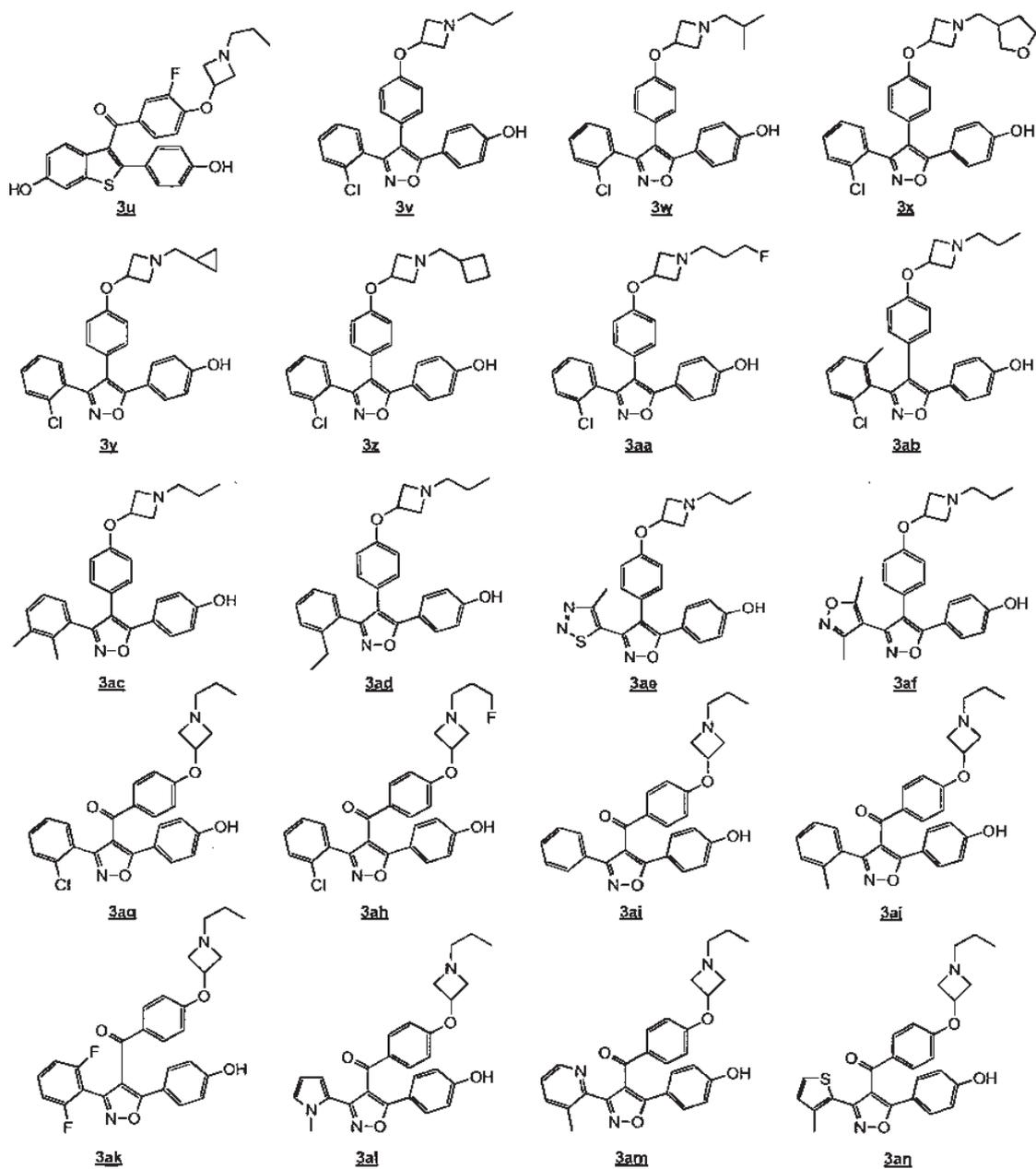
Fórmulas 2

10 3. Un derivado de azetidina N-sustituido de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste

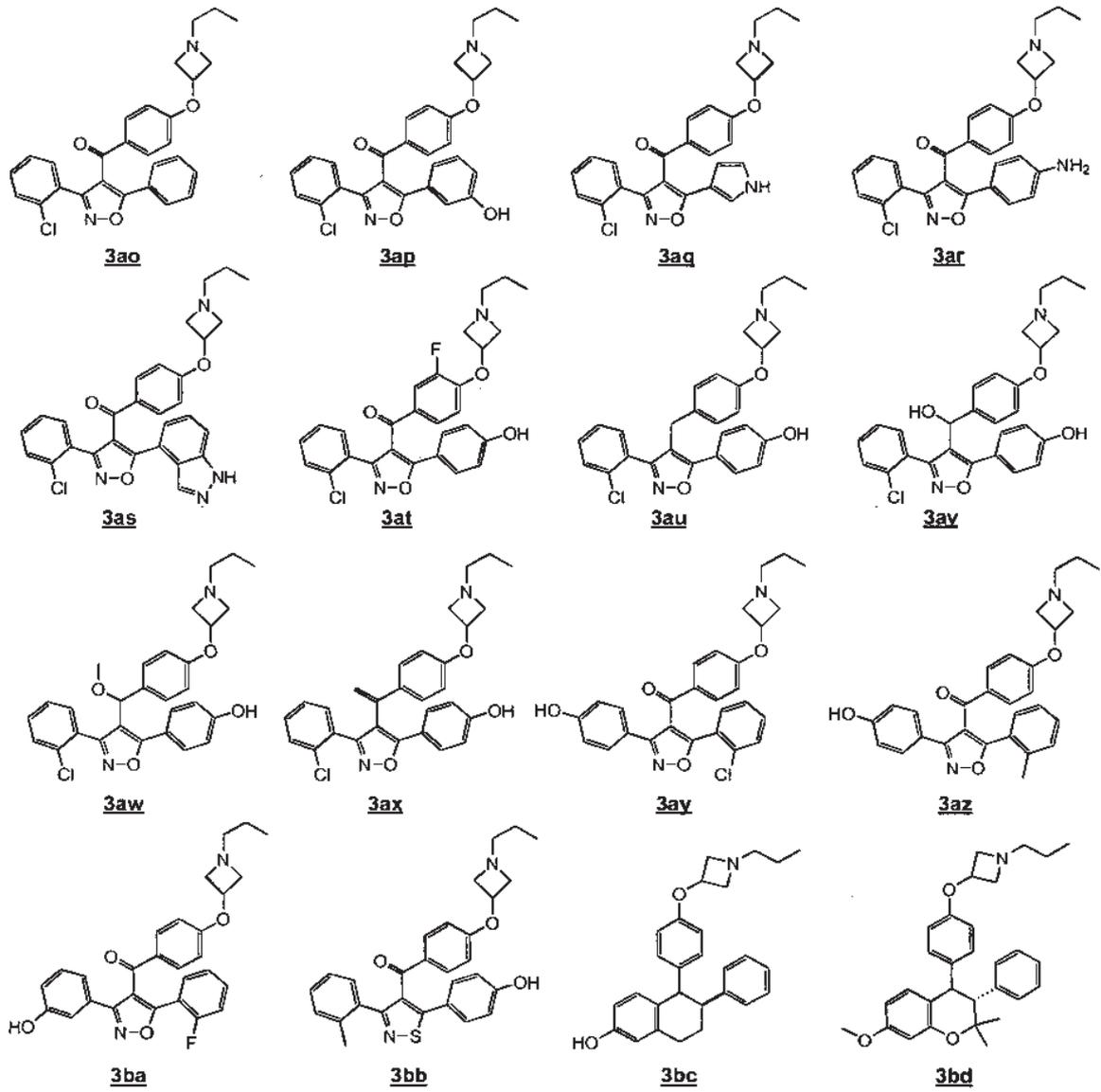
en los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las Fórmulas 3



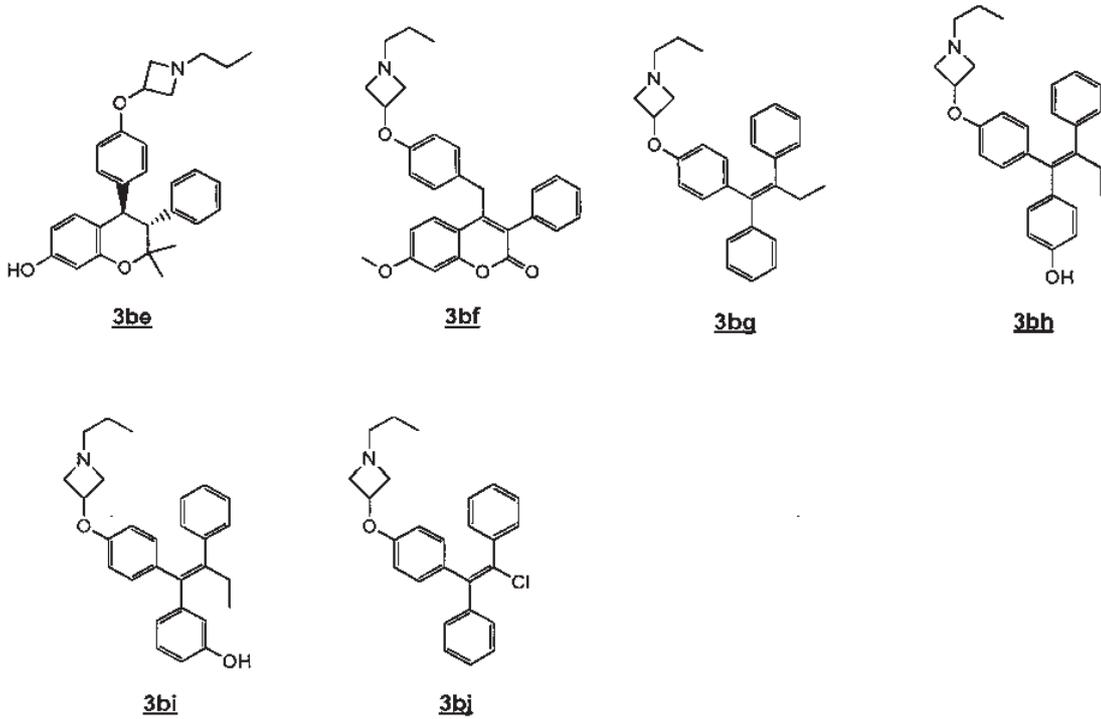
Fórmulas 3



Fórmulas 3



Fórmulas 3



Fórmulas 3

4. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de azetidina N-sustituido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5
5. Un derivado de azetidina N-sustituido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en terapia.
6. Un derivado de azetidina N-sustituido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para su uso en el tratamiento o la prevención de disfunción ovulatoria, cáncer de útero, cáncer de endometrio, cáncer de ovario, endometriosis, osteoporosis, cáncer de próstata, hipertrofia prostática benigna y cáncer de mama, en particular el cáncer de mama con ER positivos, más en particular el cáncer de mama con ER positivos resistente al tratamiento hormonal.
- 10
7. El derivado de azetidina N-sustituido de acuerdo con la reivindicación 6 para su uso en el tratamiento del cáncer de mama con ER positivos resistente al tamoxifeno.
- 15