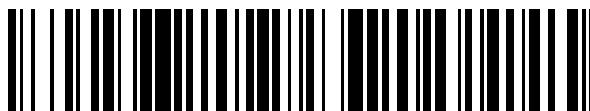


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 627 692**

51 Int. Cl.:

C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
C07D 311/04 (2006.01)
A61K 31/453 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2011 PCT/US2011/039669**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2011 WO11156518**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2011 E 11793115 (4)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2580210**

54 Título: **Moduladores de receptores de estrógenos y usos de los mismos**

30 Prioridad:

10.06.2010 US 353531 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
31.07.2017

73 Titular/es:

ARAGON PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
12780 El Camino Real Suite 301
San Diego, CA 92130, US

72 Inventor/es:

KAHRAMAN, MEHMET;
GOVEK, STEVEN, P.;
NAGASAWA, JOHNNY, Y. y
SMITH, NICHOLAS, D.

74 Agente/Representante:

ELZABURU SLP, .

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 627 692 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

Moduladores de receptores de estrógenos y usos de los mismos

Campo de la invención

5 Se describen en la presente memoria compuestos, incluyendo sales, solvatos, metabolitos, profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y usos de dichos compuestos para tratar, prevenir o el diagnóstico de enfermedades o afecciones que son sensibles a estrógenos, dependientes de receptores de estrógenos o mediadas por receptores de estrógenos.

Antecedentes de la invención

10 El receptor de estrógeno ("ER") es una proteína reguladora transcripcional activada por ligando que media la inducción de una variedad de efectos biológicos a través de su interacción con estrógenos endógenos. Los estrógenos endógenos incluyen 17β -estradiol y estronas. Se ha encontrado que el ER tiene dos isoformas ER- α y ER- β .

15 Los estrógenos y receptores de estrógenos están implicados en una serie de enfermedades o afecciones, tales como el cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer endometrial, cáncer uterino, así como otras enfermedades o afecciones.

Resumen de la invención

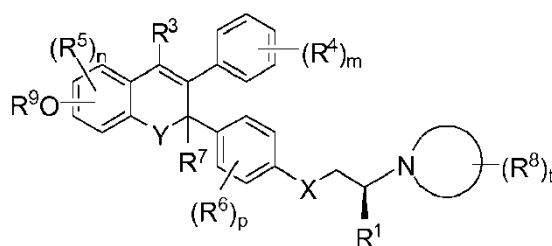
20 Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) y (XIII) que disminuyen los efectos de estrógenos con receptores de estrógenos y/o disminuyen las concentraciones de receptores de estrógenos, y por lo tanto son útiles como agentes para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones en los que están implicadas las acciones de estrógenos y/o receptores de estrógenos en la etiología o patología de la enfermedad o afección, o contribuyen a al menos un síntoma de la enfermedad o afección y en donde dichas acciones de estrógenos y/o receptores de estrógenos no son deseables. En algunos casos, los compuestos descritos en la presente memoria son compuestos degradadores de receptores de estrógenos.

25 La presente invención proporciona compuestos de fórmula (VI), o sales o solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y usos médicos de los mismos como se definen en las reivindicaciones adjuntas.

30 Los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII), o (XIII) son útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones relacionadas con los ER, que incluyen, pero no se limitan a disfunción de ER- α asociada con el cáncer (cáncer de hueso, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer endometrial, cáncer de próstata, cáncer ovárico y uterino), defectos del sistema nervioso central (SNC) (alcoholismo, migraña), defectos del sistema cardiovascular (aneurisma aórtico, susceptibilidad al infarto de miocardio, esclerosis valvular aórtica, enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial coronaria, hipertensión), defectos en el sistema hematológico (trombosis venosa profunda), enfermedades inmunitarias e inflamatorias (enfermedad de Graves, artritis, esclerosis múltiple, cirrosis), susceptibilidad a la infección (hepatitis B, enfermedad hepática crónica), defectos metabólicos (densidad ósea, colestasis, hipospadias, obesidad, osteoartritis, osteopenia, osteoporosis), defectos neurológicos (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, migraña, vértigo), defectos psiquiátricos (anorexia nerviosa, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), demencia, trastorno depresivo mayor, psicosis) y defectos reproductivos (edad de la menarquía, endometriosis, infertilidad).

40 Se describen en la presente memoria compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) y (XIII), sales, solvatos, metabolitos y profármacos de los mismos farmacéuticamente aceptables. Los compuestos descritos en la presente memoria son moduladores del receptor de estrógeno. En algunos casos el compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), es un antagonista del receptor de estrógeno. En algunos casos el compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), es un degradador del receptor de estrógeno. En algunos casos el compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), es un antagonista del receptor de estrógeno, así como degradador del receptor de estrógeno. En algunos casos el compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), presenta una actividad mínima o no presenta actividad de agonista del receptor de estrógeno. En algunos casos, en el contexto del tratamiento de cánceres, el compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), puede ofrecer mejor actividad terapéutica caracterizada por la regresión tumoral completa o de mayor duración, una menor incidencia o tasa de desarrollo de resistencia al tratamiento y/o una reducción de la invasividad del tumor.

En un aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



Fórmula (VI)

en donde,

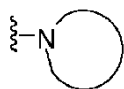
5 R¹ es H, F, alquilo C₁-C₄, o fluoroalquilo C₁-C₄;

R³ es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o fluoroalquilo C₁-C₄;

10 cada R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -C(=O)R¹⁰, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)NHR¹⁰, -C(=O)N(R¹⁰)₂, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

cada R⁵ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

15 cada R⁶ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;



es azetidino o pirrolidino;

R⁷ es H o alquilo C₁-C₄;

20 cada R⁸ se selecciona independientemente de F, Cl, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

o 1 R⁸ se considera con R¹ junto con los átomos intermedios que unen R⁸ a R¹ para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros;

25 cada R⁹ se selecciona independientemente de H, -C(=O)R¹⁰, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)NHR¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilenC₁-C₂-(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquilenC₁-C₂-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquilenC₁-C₂-(arilo sustituido o no sustituido), y -alquilenC₁-C₂-(heteroarilo sustituido o no sustituido); o

30 cada R¹⁰ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilenC₁-C₂-(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquilenC₁-C₂-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquilenC₁-C₂-(arilo sustituido o no sustituido), y -alquilenC₁-C₂-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

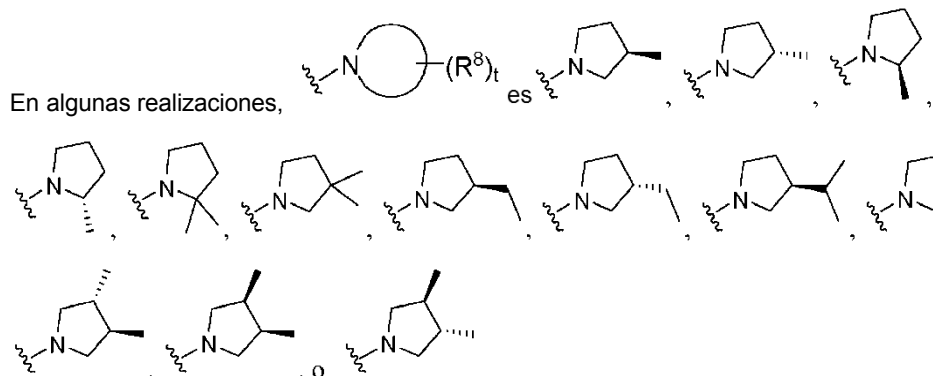
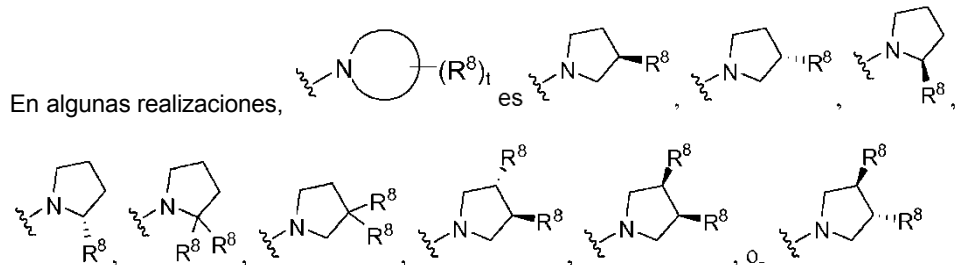
35 Y es -O-, -S-, o -NR¹¹-; R¹¹ es H, -C(=O)R¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

X es -O-, -S-, -CH₂-, -NH- o -N(alquilo C₁-C₆)-;

m es 0, 1, 2, 3 o 4; n es 0, 1, 2, o 3; p es 0, 1, 2, 3 o 4; t es 1, 2, 3 o 4.

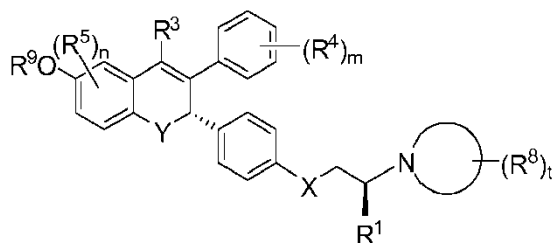
40 En algunas realizaciones, R¹ es H o alquilo C₁-C₄; R³ es alquilo C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄; cada R⁴ se selecciona

independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y heteroalquilo C₁-C₄; cada R⁵ se selecciona independientemente de H, F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ y -OCH₃; cada R⁶ se selecciona independientemente de H, F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ y -OCH₃; R⁷ es H; cada R⁸ se selecciona independientemente de F, Cl, -OH, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y heteroalquilo C₁-C₄; Y es -O- o -S-; X es -O-, -S-, -CH₂-, -NH- o -N(CH₃)₂-; p es 0, 1, o 2.



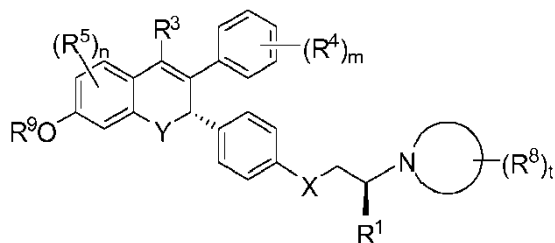
10

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VI) tiene la estructura de fórmula (VIII):



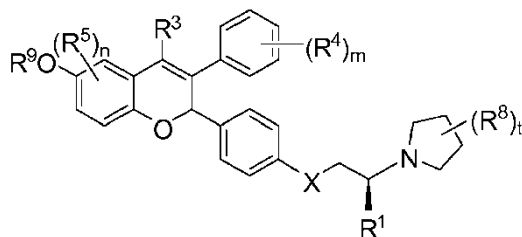
Fórmula (VIII)

15 En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VI) tiene la estructura de fórmula (IX):

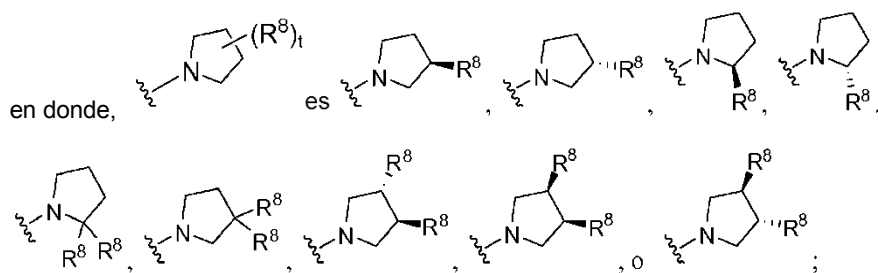


Fórmula (IX)

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VI) tiene la estructura de fórmula (X):



Fórmula (X)



cada R^8 se selecciona independientemente de F, Cl, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, y -CH₂OH.

En algunas realizaciones, R^1 es H o -CH₃; R^3 es -CH₃ o -CF₃; R^9 es H; X es -O-.

10 Cualquier combinación de los grupos descritos antes para las diferentes variables está contemplada en la presente memoria. A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sus sustituyentes los puede elegir el experto en la técnica para proporcionar los restos y compuestos estables.

15 Los compuestos descritos en la presente memoria son moduladores del receptor de estrógeno. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria tienen una alta especificidad por el receptor de estrógeno y tienen actividades farmacológicas selectivas de tejido. De forma conveniente, las actividades farmacológicas selectivas de tejido incluyen, pero no se limitan a actividad antagonista de ER en células de mama y no tienen actividad agonista de ER en células uterinas. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria son degradadores del receptor de estrógeno que presentan actividad antagonista del receptor de estrógeno completa con una actividad de agonista de receptor de estrógeno mínima o despreciable.

20 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria son degradadores del receptor de estrógeno. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria son antagonistas del receptor de estrógeno. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria tienen una actividad de agonista de receptor de estrógeno mínima o despreciable.

25 También se describen en la presente memoria compuestos seleccionados de metabolitos activos, tautómeros, solvatos farmacéuticamente aceptables, sales farmacéuticamente aceptables o profármacos de un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX), o (X).

30 También se describen composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica también contiene al menos un principio activo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica se formula para inyección intravenosa, inyección subcutánea, administración oral o administración tópica. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es un comprimido, una píldora, una cápsula, un líquido, una suspensión, un gel, una dispersión, una suspensión, una solución, una emulsión, una pomada o una loción.

35 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales seleccionados de: corticosteroides, agentes antieméticos, analgésicos, agentes antineoplásicos, antiinflamatorios, inhibidores de quinasa, anticuerpos, inhibidores de HSP90, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), inhibidores de la poli-ADP-ribosa (PARP) e inhibidores de aromatasa.

40 En algunas realizaciones, se proporciona en la presente memoria el compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento de un ser humano con una enfermedad o afección que es sensible a estrógenos, mediada por estrógenos o dependiente del receptor de estrógeno. En algunas realizaciones, al ser humano ya se le están administrando uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos de un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente

aceptables. En algunas realizaciones, los compuestos se proporcionan para usar en combinación con uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos del compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 En algunas realizaciones, el uno o más agentes terapéuticamente activos adicionales distintos del compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se selecciona de corticosteroides, agentes antieméticos, analgésicos, agentes antineoplásicos, antiinflamatorios, inhibidores de quinasa, anticuerpos, inhibidores de HSP90, inhibidores de la histona desacetilasa (HDAC), e inhibidores de aromatasa.

- 10 Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se proporcionan para la administración a un mamífero en una variedad de formas, que incluyen, pero no se limitan a las vías de administración oral, parenteral (p. ej., intravenosa, subcutánea, intramuscular), bucal, tópica o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones de liposomas, formas farmacéuticas sólidas, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fusión rápida, comprimidos, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones de multipartículas y formulaciones de liberación inmediata y controlada mixta.

15 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son para administración oral.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son para administración sistémica.

- 20 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X) son para administración intravenosa.

En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son para administración subcutánea.

- 25 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (VI), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son para administración tópica. En dichas realizaciones, el compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se formula en una variedad de composiciones administrables por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, champús, esponjas, fricciones, frotis, bastoncillos medicinales, vendajes medicinales, bálsamos, cremas o pomadas. En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son para administración tópica en la piel de mamífero.

- 30 En otro aspecto, un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es para usar en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afecciones en los que la actividad de los receptores de estrógeno contribuye a la patología y/o síntomas de la enfermedad o afección. En un aspecto, la enfermedad o afección es cualquiera de las enfermedades o afecciones especificadas en la presente memoria.

- 35 En cualquiera de los aspectos mencionados en lo que antecede hay realizaciones adicionales que comprenden proporcionar el compuesto para administraciones individuales de la cantidad eficaz del compuesto, incluyendo realizaciones adicionales en las que (i) el compuesto se administra una vez; (ii) el compuesto se administra al mamífero múltiples veces a lo largo de un periodo de un día; (iii) continuamente; o (iv) continuamente de forma constante.

- 40 En cualquiera de los aspectos mencionados en lo que antecede hay realizaciones adicionales que comprenden proporcionar el compuesto para administraciones múltiples de la cantidad eficaz del compuesto, que incluyen realizaciones adicionales en la que (i) el compuesto se administra de forma continua o intermitente: como en una dosis individual; (ii) el tiempo entre administraciones múltiples es cada 6 horas; (iii) el compuesto se administra al mamífero cada 8 horas; (iv) el compuesto se administra al mamífero cada 12 horas; (v) el compuesto se administra al mamífero cada 24 horas. En realizaciones adicionales o alternativas, los usos comprenden un descanso del fármaco, en donde la administración del compuesto se suspende temporalmente o la dosis del compuesto que se administra se reduce temporalmente; al final del descanso del fármaco, se reanuda la administración del compuesto. En una realización, la longitud del descanso de fármaco varía de 2 días a 1 año.

- 50 También se proporcionan los compuestos de la invención o sus sales farmacéuticamente aceptables para usar para reducir la activación de ER en un mamífero. En algunas realizaciones, el uso comprende reducir la activación de ER en células de mama, células de pulmón, células de ovario, células de colon, células de próstata, células endometriales o células uterinas en el mamífero. En algunas realizaciones, la reducción de la activación de ER en el mamífero comprende reducir la unión de estrógenos a receptores de estrógenos en el mamífero. En algunas realizaciones, la reducción de la activación de ER en el mamífero comprende reducir las concentraciones de ER en el mamífero.

- 55 En un aspecto, un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, son para usar en el tratamiento de enfermedades o afecciones que son sensibles a estrógenos, dependientes del

receptor de estrógeno o mediadas por el receptor de estrógeno. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección es cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de próstata, cáncer endometrial, o cáncer uterino. En algunas realizaciones, la enfermedad o afección se describe en la presente memoria.

En cualquiera de las realizaciones descritas en la presente memoria, el mamífero es un ser humano.

- 5 En algunas realizaciones, los compuestos proporcionados en la presente invención se usan para disminuir, reducir o eliminar la actividad de los receptores de estrógenos.

Se proporcionan artículos manufacturados que incluyen: material de acondicionamiento; un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una sal farmacéuticamente aceptable, metabolito activo, profármaco o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, o composición del mismo, en el material de acondicionamiento; y una etiqueta que indica que el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable, metabolito activo, profármaco o solvato del mismo farmacéuticamente, o composición del mismo, o composición del mismo, se usa para reducir, disminuir o eliminar los efectos de receptores de estrógenos, o para el tratamiento, prevención o mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o afección que se beneficiaría de una reducción o eliminación de la actividad del receptor de estrógeno.

10 Otros objetos, características y ventajas de los compuestos, métodos y composiciones descritos en la presente memoria serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

El receptor de estrógeno alfa (ER- α ; NR3A1) y receptor de estrógeno beta (ER- β ; NR3A2) son receptores de hormonas esteroideas, que son miembros de una gran superfamilia de receptores nucleares. Los receptores nucleares comparten una estructura modular común, que incluye como mínimo un dominio de unión al ADN (DBD) y un dominio de unión al ligando (LBD). Los receptores de hormonas esteroideas son proteínas intracelulares solubles que actúan como factores de transcripción regulados por ligando. Los vertebrados contienen cinco receptores de hormonas esteroideas estrechamente relacionados (receptor de estrógeno, receptor de andrógeno, receptor de progesterona, receptor de glucocorticoide, receptor de mineralocorticoide) que regulan un amplio espectro de actividades de reproducción, metabólicas y de desarrollo. Las actividades del ER son controladas por la unión de los estrógenos endógenos, que incluyen 17 β -estradiol y estronas.

El gen de ER- α está situado en 6q25.1 y codifica una proteína de 595 AA. El gen de ER- β reside en el cromosoma 14q23.3 y produce una proteína de 530 AA. Sin embargo, debido a los sitios de corte y empalme alternativos y de inicio de la traducción, cada uno de estos genes puede dar lugar a múltiples isoformas. Además del dominio de unión al ADN (llamado dominio C) y el dominio de unión al ligando (dominio E), estos receptores contienen un dominio N-terminal (A/B), un dominio bisagra (D) que une los dominios C y E, y una extensión C-terminal (dominio F) (Gronemeyer y Laudet; *Protein Profile* 2: 1173-1308, 1995). Aunque los dominios C y E de ER- α y ER- β están bastante conservados (95% y 55% de identidad de aminoácidos, respectivamente), la conservación de los dominios A/B, D y F es poca (menos de 30% de identidad de aminoácidos). Ambos receptores están implicados en la regulación y desarrollo del tracto reproductor femenino, pero también tienen diversas funciones en el sistema nervioso central, sistema cardiovascular y metabolismo óseo.

El bolsillo de unión del ligando de los receptores de hormonas esteroideas está profundamente enterrado dentro del dominio de unión del ligando. Tras la unión, el ligando se convierte en parte del núcleo hidrófobo de este dominio. Por consiguiente, la mayoría de los receptores de hormonas esteroideas son inestables en ausencia de hormona y requieren la asistencia de chaperonas, tales como Hsp90, con el fin de mantener la competencia de unión a la hormona. La interacción con Hsp90 también controla la translocación nuclear de estos receptores. La unión del ligando estabiliza el receptor e inicia cambios conformacionales secuencias que liberan las chaperonas, alteran las interacciones entre los diferentes dominios receptores y remodelan las superficies de interacción de la proteína que permite a estos receptores traslocarse al núcleo, unirse al ADN e implicarse en interacciones con complejos de remodelado de cromatina y la maquinaria transcripcional. Aunque el ER puede interactuar con Hsp90, esta interacción no es necesaria para la unión de hormonas, y dependiendo del contexto celular, apo-ER puede ser tanto citoplasmático como nuclear. Estudios biofísicos indicaban que la unión de ADN en lugar de unión de ligando, contribuye a la estabilidad del receptor (Greenfield et al., *Biochemistry* 40: 6646-6652, 2001).

El ER puede interactuar con ADN sea directamente por unión a un motivo de la secuencia de ADN específico llamado elemento de respuesta a estrógenos (ERE) (ruta clásica), o indirectamente por interacciones proteína-proteína (ruta no clásica) (Welboren et al., *Endocrine-Related Cancer* 16: 1073-1089, 2009). En la ruta no clásica, se ha mostrado que el ER se ancla a otros factores de transcripción que incluyen SP-1, AP-1 y NF-KB. Parece que estas interacciones tienen funciones críticas en la capacidad del ER para regular la proliferación y diferenciación celular.

Ambos tipos de interacciones de ADN y ER pueden dar como resultado la activación o represión génica dependiente de los correguladores transcripcionales que son reclutados por el correspondiente complejo ER-ERE (Klinge, *Steroid* 65: 227-251, 2000). El reclutamiento de correguladores es mediado principalmente por dos superficies de interacción de proteína, la AF2 y AF1. AF2 está situada en el dominio E de ER y su conformación está directamente regulada por el ligando (Brzozowski et al., *Nature* 389: 753-758, 1997). Parece que los agonistas completos promueven el

reclutamiento de coactivadores, mientras que los agonistas débiles y antagonistas facilitan la unión de correpresores. La regulación de proteína con la AF1 es entiendo menos, pero puede ser controlada por la fosforilación de serina (Ward y Weigel, *Biofactors* 35: 528-536, 2009). Uno de los sitios de fosforilación implicados (S118) parece que controla la actividad transcripcional de ER en presencia de antagonistas tales como el tamoxifeno, que tiene una función importante en el tratamiento del cáncer de mama. Aunque parece que los agonistas completos detienen el Er en una determinada conformación, los agonistas débiles tienen a mantener el ER en equilibrio entre diferentes conformaciones, permitiendo diferencias dependientes de la célula en repertorios correguladores para modular la actividad del ER de una forma dependiente de la célula (Tamrazi et al., *Mol. Endocrinol.* 17: 2593-2602, 2003). Las interacciones de ER con el ADN son dinámicas e incluyen, pero no se limitan a la degradación del Er por el proteasoma (Reid et al., *Mol Cell* 11: 695-707, 2003). La degradación del ER con ligandos proporciona una estrategia de tratamiento atractiva para enfermedades o afecciones que son sensibles a estrógenos y/o resistentes a tratamientos antihormonales disponibles.

La señalización del ER es crucial para el desarrollo y mantenimiento de los órganos de reproducción femeninos incluyendo mamas, ovulación y engrosamiento del endometrio. La señalización del ER también tiene una función en la masa ósea, metabolismo de lípidos, cánceres, etc. Aproximadamente 70% de los cánceres de mama expresan ER- α (ER- α positivos) y dependen de estrógenos para el crecimiento y supervivencia. Se cree que otros cánceres también dependen de la señalización del ER- α para el crecimiento y supervivencia, tales como por ejemplo cánceres de ovario y endometrio. El antagonista de ER- α tamoxifeno se ha usado para tratar el cáncer de mama ER- α positivo temprano y avanzado tanto en mujeres pre como post-menopáusicas. Fulvestrant (Faslodex™) un antagonista de ER basado en esteroides se usa para tratar el cáncer de mama en mujeres que han avanzado a pesar de la terapia con tamoxifeno. Los inhibidores de aromatasa esteroideos y no esteroideos también se usan para tratar cánceres en seres humanos. En algunas realizaciones, los inhibidores de aromatasa esteroideos y no esteroideos bloquean la producción de estrógenos a partir de androstenodiona y testosterona en mujeres post-menopáusicas, bloqueando así el crecimiento dependiente de Er en los cánceres. Además de estos agentes antihormonales, el cáncer de mama ER positivo progresivo se trata en algunos casos con una variedad de otros agentes quimioterapéuticos, tales como por ejemplo las antraciclinas, platinos, taxanos. En algunos casos, los cánceres de mama ER positivos que llevan amplificación genética del receptor de tirosina quinasa ERB-B/HER2 se tratan con el anticuerpo monoclonal trastuzumab (Herceptin™) o la molécula pequeña inhibidora de pan-ERB-B lapatinib. A pesar de esta batería de terapias dirigidas antihormonales, quimioterapéuticas y de molécula pequeña y basada en anticuerpos, muchas mujeres con cáncer de mama ER- α positivo desarrollan enfermedad metastásica progresiva y necesitan nuevas terapias. Es importante que la mayoría de los tumores ER positivos que progresan durante tratamientos antihormonales, así como otros tratamientos, se cree que siguen siendo dependientes de ER- α para el crecimiento y supervivencia. Por lo tanto, son necesarios nuevos agentes que se dirijan a ER- α que tengan actividad en el marco de la enfermedad metastásica y resistencia adquirida. En un aspecto, se describen en la presente memoria compuestos que son moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM). En realizaciones específicas, los SERM descritos en la presente memoria son degradadores selectivos del receptor de estrógeno (SERD). En algunas realizaciones, en ensayos basados en células, los compuestos descritos en la presente memoria dan como resultado la reducción en el estado de equilibrio de los niveles de ER- α (es decir, degradación de ER) y son útiles para el tratamiento de enfermedades o afecciones sensibles a estrógenos y/o enfermedades o afecciones que han desarrollado resistencia a terapias antihormonales.

Dada la función central del ER- α en el desarrollo y progreso del cáncer de mama, los compuestos descritos en la presente memoria son útiles en el tratamiento del cáncer de mama, sea solos o en combinación con otros agentes que pueden modular otras rutas críticas en el cáncer de mama, que incluyen, pero no se limitan a los que se dirigen a IGF1R, EGFR, erB-B2 y 3 ejes PI3K/AKT/mTOR, HSP90, PARP o histona deacetilasas.

Dada la función central del ER- α en el desarrollo y progreso del cáncer de mama, los compuestos descritos en la presente memoria son útiles en el tratamiento del cáncer de mama, sea solos o en combinación con otro agente usado para tratar el cáncer de mama, que incluye, pero no se limita a inhibidores de aromatasa, antraciclinas, platinos, mostazas nitrogenadas, agentes alquilantes. El agente ilustrativo para tratar el cáncer de mama incluye, pero no se limitan a paclitaxel, anastrozol exemestano, ciclofosfamida, epirubicina, fulvestrant, letrozol, gemcitabina, trastuzumab, pegfilgrastim, filgrastim, tamoxifeno, docetaxel, toremifeno, vinorelbina, capecitabina, ixabepilona, así como otros descritos en la presente memoria.

Las enfermedades o afecciones relacionadas con ER incluyen la disfunción de ER- α asociada con el cáncer (cáncer de hueso, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer endometrial, cáncer de próstata, cáncer ovárico y uterino), defectos del sistema nervioso central (SNC) (alcoholismo, migraña), defectos del sistema cardiovascular (aneurisma aórtico, susceptibilidad al infarto de miocardio, esclerosis valvular aórtica, enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial coronaria, hipertensión), defectos en el sistema hematológico (trombosis venosa profunda), enfermedades inmunitarias e inflamatorias (enfermedad de Graves, artritis, esclerosis múltiple, cirrosis), susceptibilidad a la infección (hepatitis B, enfermedad hepática crónica), defectos metabólicos (densidad ósea, colestasis, hipospadias, obesidad, osteoartritis, osteopenia, osteoporosis), defectos neurológicos (enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, migraña, vértigo), defectos psiquiátricos (anorexia nerviosa, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), demencia, trastorno depresivo mayor, psicosis) y defectos reproductivos (edad de la menarquia, endometriosis, infertilidad).

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria son para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección dependiente del receptor de estrógeno o mediada por el receptor de estrógeno, en un mamífero.

5 En algunas realizaciones, la enfermedad o afección dependiente del receptor de estrógeno o mediada por el receptor de estrógeno se selecciona de cáncer, defectos del sistema nervioso central (SNC), defectos del sistema cardiovascular, defectos en el sistema hematológico, enfermedades inmunitarias e inflamatorias, susceptibilidad a la infección, defectos metabólicos, defectos neurológicos, defectos psiquiátricos y defectos reproductivos.

10 En algunas realizaciones, la enfermedad o afección dependiente del receptor de estrógeno o mediada por el receptor de estrógeno se selecciona de cáncer de hueso, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer endometrial, cáncer de próstata, cáncer ovárico, cáncer uterino, alcoholismo, migraña, aneurisma aórtico, susceptibilidad al infarto de miocardio, esclerosis valvular aórtica, enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial coronaria, hipertensión, trombosis venosa profunda, enfermedad de Graves, artritis, esclerosis múltiple, cirrosis, hepatitis B, enfermedad hepática crónica, densidad ósea, colestasis, hipospadias, obesidad, osteoartritis, osteopenia, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, migraña, vértigo, anorexia nerviosa, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), demencia, trastorno depresivo mayor, psicosis, edad de la menarquia, endometriosis, infertilidad.

20 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria son para tratar el cáncer en un mamífero. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer de próstata o cáncer uterino. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer de próstata o cáncer uterino. En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer dependiente de hormonas. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer dependiente del receptor de estrógeno. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer sensible a estrógenos. En algunas realizaciones, el cáncer es resistente al tratamiento antihormonal. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer sensible a estrógenos o un cáncer dependiente del receptor de estrógeno que es resistente al tratamiento antihormonal. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer sensible a hormonas o un cáncer dependiente del receptor de hormonas que es resistente al tratamiento antihormonal. En algunas realizaciones, el tratamiento antihormonal incluye el tratamiento con al menos un agente seleccionado de tamoxifeno, fulvestrant, inhibidores de aromatasa esteroideos e inhibidores de aromatasa no esteroideo con resistencia.

30 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se usan para tratar el cáncer de mama metastásico positivo al receptor de hormonas en una mujer postmenopáusica con progreso de la enfermedad que sigue terapia de antiestrógeno.

35 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se usan para tratar una enfermedad benigna o maligna dependiente de hormonas de mama o del tracto reproductor en un mamífero. En algunas realizaciones, la enfermedad benigna o maligna es el cáncer de mama.

En algunas realizaciones, el compuesto usado en la presente memoria es un degradador del receptor de estrógeno; es un antagonista del receptor de estrógeno; tiene una actividad de agonista del receptor de estrógeno mínima o despreciable; o combinaciones de los mismos.

40 En algunas realizaciones, los usos médicos con compuestos descritos en la presente memoria incluyen un régimen de tratamiento que incluye administrar terapia de radiación al mamífero.

En algunas realizaciones, los usos médicos con compuestos descritos en la presente memoria incluyen administrar el compuesto antes o después de cirugía.

En algunas realizaciones, los usos médicos con compuestos descritos en la presente memoria incluyen administrar al mamífero al menos un agente antineoplásico adicional.

45 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se usan para tratar el cáncer en un mamífero, en donde el mamífero no ha recibido previamente quimioterapia.

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se usan para tratar el cáncer en un mamífero, en donde el mamífero se está tratando para el cáncer con al menos un agente antineoplásico. En una realización, el cáncer es un cáncer refractario a hormonas.

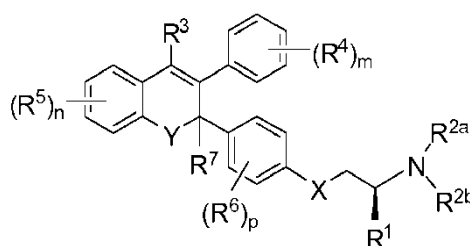
50 Compuestos

Los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) y (XIII), incluyendo las sales, profármacos, metabolitos activos y solvatos de los mismos farmacéuticamente aceptables, son moduladores del receptor de estrógeno. En casos específicos, los compuestos descritos en la presente memoria son degradadores del receptor de estrógeno. En casos específicos, los compuestos descritos en la presente memoria son antagonistas del receptor de estrógeno. En casos específicos, los compuestos descritos en la presente memoria son

degradadores del receptor de estrógeno y antagonistas del receptor de estrógeno con actividad mínima o sin actividad de agonista del receptor de estrógeno.

En algunos casos, los compuestos descritos en la presente memoria son degradadores del receptor de estrógeno y antagonistas del receptor de estrógeno que: no presentan agonismo del receptor de estrógeno; y/o presentan actividad antiproliferativa contra líneas celulares de cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cáncer de cuello uterino; y/o presentan eficacia antiproliferativa máxima contra líneas celulares de cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cuello uterino in vitro; y/o presentan agonismo mínimo en la línea celular de endometrio humano (Ishikawa); y/o no presentan agonismo en la línea celular de endometrio humano (Ishikawa); y/o no presentan agonismo en el ensayo uterino in vivo de rata inmadura; y/o presentan agonismo inverso en el ensayo uterino in vivo de rata inmadura; y/o presentan actividad antitumoral en las líneas celulares de cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer endometrial, cuello uterino en ensayos de xenoinjerto in vivo u otros modelos de roedores en estos cánceres.

Se describe en la presente memoria un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales, solvatos, metabolito o profármaco farmacéuticamente aceptables:



Fórmula (I)

en donde,

R¹ es F, alquilo C₁-C₆, o fluoroalquilo C₁-C₆;

R^{2a} se selecciona de H o R¹⁰;

R^{2b} se selecciona de -C(=O)R¹⁰, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)NHR¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, o R¹⁰; o

R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo bicíclico sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o un heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido;

R³ es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o fluoroalquilo C₁-C₄;

cada R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -C(=O)R¹⁰, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)NHR¹⁰, -C(=O)N(R¹⁰)₂, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

cada R⁵ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

cada R⁶ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R⁷ es H o alquilo C₁-C₄;

cada R⁹ se selecciona independientemente de H, -C(=O)R¹⁰, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)NHR¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilenC₁-C₂-(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquilenC₁-C₂-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), alquilenC₁-C₂-(arilo sustituido o no sustituido), y -alquilenC₁-C₂-(heteroarilo sustituido o no sustituido); o

cada R¹⁰ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alquilenC₁-C₂-(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), alquilenC₁-C₂-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀

sustituido o no sustituido), alquilenC₁-C₂-(arilo sustituido o no sustituido), y alquilenC₁-C₂-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

Y es -O-, -S-, o -NR¹¹-; R¹¹ es H, -C(=O)R¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

5 X es -O-, -S-, -CH₂-, -NH- o -N(alquilo C₁-C₆)-;

m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 0, 1, 2, 3 o 4.

10 En algunos casos, los sustituyentes se seleccionan de un subconjunto de las alternativas citadas. Por ejemplo, en algunos casos, R¹ es F, alquilo C₁-C₄, o fluoroalquilo C₁-C₄. En otros casos, R¹ es alquilo C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄. En algunos casos, R¹ es -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, o -CH₂CF₃.

15 En algunos casos, R³ es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o fluoroalquilo C₁-C₄. En algunos casos, R³ es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, o fluoroalquilo C₁-C₄. En algunos casos, R³ es alquilo C₁-C₄, o fluoroalquilo C₁-C₄. En algunos casos, R³ es cicloalquilo C₃-C₆. En algunos casos, R³ es H. En algunos casos, R³ es halógeno. En algunos casos, R¹ es H, halógeno, -CH₃, -CH₂CH₃, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, -CF₃, o -CH₂CF₃. En algunos casos, R¹ es H, halógeno, -CH₃, ciclopropilo, ciclobutilo, o -CF₃. En algunos casos, R¹ es -CH₃, ciclopropilo, ciclobutilo, o -CF₃. En algunos casos, R¹ es -CH₃. En algunos casos, R¹ es -CF₃. En algunos casos, R¹ es ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo. En algunos casos, R¹ es ciclopropilo, o ciclobutilo.

20 En algunos casos, R⁷ es H o -CH₃. En algunos casos, R⁷ es H.

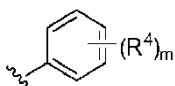
En algunos casos, cada R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

25 En algunos casos, n es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunos casos, n es 0, 1, 2 o 3. En algunos casos, n es 0, 1 o 2. En algunos casos, n es 0 o 1. En algunos casos, n es 1, 2, 3 o 4. En algunos casos, n es 1, 2 o 3. En algunos casos, n es 1 o 2. En algunos casos, n es 1, 2, 3 o 4, y al menos un R⁵ es -OH o -OR⁹. En algunos casos, n es 1, 2 o 3, y al menos un R⁵ es -OH. En algunos casos, n es 1 o 2, y al menos un R⁵ es -OH.

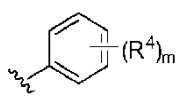
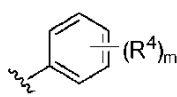
En algunos casos, p es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunos casos, p es 0, 1, 2 o 3. En algunos casos, p es 0, 1 o 2. En algunos casos, p es 0 o 1. En algunos casos, p es 0.

30 En algunos casos, m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. En algunos casos, m es 0, 1, 2, 3 o 4. En algunos casos, m es 0, 1, 2 o 3. En algunos casos, m es 0, 1 o 2.

35 En algunos casos, m es 0 o 1. En algunos casos, m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5. En algunos casos, cada R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, y heteroalquilo C₁-C₆. En algunos casos, cada R⁴ es independientemente halógeno, -CN, -OH, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂CH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CHCH₂, -C≡CH, -CF₃, -CH₂OH, -OCF₃, -OCH₃, o -OCH₂CH₃.

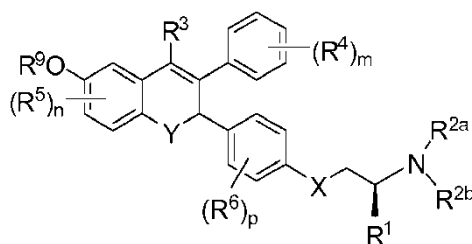


40 En algunos casos, es fenilo, 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 2,5-difluorofenilo, 2,6-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 2,5-diclorofenilo, 2,6-diclorofenilo, 2-bromofenilo, 3-bromofenilo, 4-bromofenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2-etilfenilo, 3-etilfenilo, 4-etilfenilo, 2-etenilfenilo, 3-etenilfenilo, 4-etenilfenilo, 3-etinilfenilo, 3-etinilfenilo, 4-etinilfenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2-trifluorometilfenilo, 3-trifluorometilfenilo, 4-trifluorometilfenilo, 2-fluoro-4-metoxifenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, 2-fluoro-3-clorofenilo, 2-fluoro-4-clorofenilo, 2-fluoro-5-clorofenilo, 2-fluoro-6-clorofenilo, 2-cloro-3-fluorofenilo, 2-cloro-4-fluorofenilo, 2-cloro-5-fluorofenilo, 2-cloro-6-fluorofenilo, 2-metil-3-clorofenilo, 2-metil-4-clorofenilo, 2-metil-5-clorofenilo, 2-metil-6-clorofenilo, 2-metil-3-fluorofenilo, 2-metil-4-fluorofenilo, 2-metil-5-fluorofenilo, 2-metil-6-fluorofenilo, 3-metil-4-fluorofenilo, 2-trifluorometil-3-clorofenilo, 2-trifluorometil-4-clorofenilo, 2-trifluorometil-5-clorofenilo, 2-trifluorometil-6-clorofenilo, 2-hidroxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 3-hidroxi-2-metilfenilo, 3-hidroxi-4-metilfenilo, 4-hidroxi-2-metilfenilo, 4-hidroxi-3-metilfenilo, 3-fluoro-5-hidroxifenilo, 2-fluoro-3-hidroxifenilo, 2-fluoro-4-hidroxifenilo, 2-fluoro-5-hidroxifenilo, 3-fluoro-4-hidroxifenilo, 4-fluoro-3-hidroxifenilo, 3,5-difluoro-4-hidroxifenilo, 2,4-difluoro-3-hidroxifenilo, 3,4-difluoro-5-hidroxifenilo, 3-hidroxi-4-(trifluorometil)fenilo, 4-hidroxi-3-(trifluorometil)fenilo, 2-hidroximetilfenilo, 3-hidroximetilfenilo, 4-hidroximetilfenilo, 2-metilsulfonilfenilo, 3-metilsulfonilfenilo, o 4-metilsulfonilfenilo.

En algunos casos,  es 3-hidroxifenilo. En algunos casos,  es 4-hidroxifenilo.

En algunos casos, R¹ es alquilo C₁-C₄; R² es H o -CH₃; R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo sustituido bicíclico o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o un heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido; R³ es alquilo C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄; cada R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, y heteroalquilo C₁-C₆; cada R⁵ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, y heteroalquilo C₁-C₆; cada R⁶ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆; Y es -O- o -S-.

En algunos casos, el compuesto de fórmula (I) tiene la estructura de fórmula (II):



Fórmula (II)

en donde,

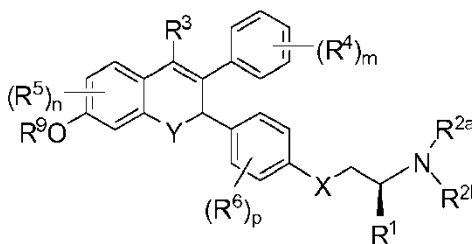
X es -O-, -S-, -CH₂-, -NH- o -N(CH₃)₂-;

cada R⁵ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, y heteroalquilo C₁-C₆;

cada R⁶ se selecciona independientemente de H, F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ y -OCH₃;

n es 0, 1, 2, o 3; p es 0, 1, o 2.

En algunos casos, el compuesto de fórmula (I) tiene la estructura de fórmula (III):



Fórmula (III)

en donde,

X es -O-, -S-, -CH₂-, -NH- o -N(CH₃)₂-;

cada R⁵ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, alquilo C₁-C₆, fluoroalquilo C₁-C₆, fluoroalcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, y heteroalquilo C₁-C₆;

cada R⁶ se selecciona independientemente de H, F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ y -OCH₃;

n es 0, 1, 2, o 3; p es 0, 1, o 2.

En algunos casos, R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo bicíclico sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o un heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido.

En algunos casos, R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un

heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido o un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido.

En algunos casos, R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un sustituido o no sustituido monocíclico heterocicloalquil.

5 En algunos casos, R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un azetidino sustituido o no sustituido, pirrolidino sustituido o no sustituido, piperidino sustituido o no sustituido, azepano sustituido o no sustituido, morfolino sustituido o no sustituido, piperazino sustituido o no sustituido, 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo sustituido o no sustituido, 3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-ilo sustituido o no sustituido, 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilo sustituido o no sustituido, octahidrociclopenta[c]pirrolilo sustituido o no sustituido, octahidro-1H-isoindolilo sustituido o no sustituido, isoindolinilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, pirrolilo sustituido o no sustituido, un imidazolilo sustituido o no sustituido, o isoindolilo sustituido o no sustituido.

15 En algunos casos, R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un azetidino sustituido o no sustituido, pirrolidino sustituido o no sustituido, piperidino sustituido o no sustituido, azepano sustituido o no sustituido, morfolino sustituido o no sustituido, piperazino sustituido o no sustituido, 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo sustituido o no sustituido, 3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-ilo sustituido o no sustituido, octahidrociclopenta[c]pirrolilo sustituido o no sustituido, octahidro-1H-isoindolilo sustituido o no sustituido, isoindolinilo sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, pirrolilo sustituido o no sustituido, un imidazolilo sustituido o no sustituido, o isoindolilo sustituido o no sustituido.

20 En algunos casos, R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un azetidino sustituido o no sustituido, pirrolidino sustituido o no sustituido, piperidino sustituido o no sustituido, azepano sustituido o no sustituido, pirazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, pirrolilo sustituido o no sustituido, o un imidazolilo sustituido o no sustituido.

25 En algunos casos, R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un azetidino sustituido o no sustituido, pirrolidino sustituido o no sustituido, piperidino sustituido o no sustituido, o azepano sustituido o no sustituido.

En algunos casos, R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un sustituido o no sustituido pirrolidino, o un piperidino sustituido o no sustituido.

30 En algunos casos, R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un pirazolilo sustituido o no sustituido, triazolilo sustituido o no sustituido, pirrolilo sustituido o no sustituido, o un imidazolilo sustituido o no sustituido.

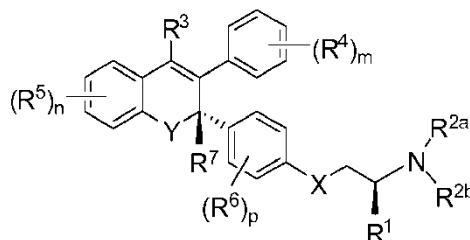
En algunos casos, R^1 es $-CH_3$; R^3 es $-CH_3$ o $-CF_3$; R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar pirrolidino sustituido o no sustituido o un piperidino sustituido o no sustituido.

En algunos casos, Y es $-O-$ o $-S-$. En algunos casos, Y es $-O-$.

En algunos casos, X es $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, $-NH-$ o $-N(CH_3)-$. En algunos casos, X es $-O-$.

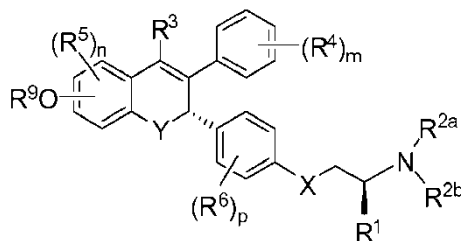
35 En algunos casos, R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un pirrolidino sustituido o no sustituido.

En algunos casos, el compuesto de fórmula (I) tiene la estructura de fórmula (IV):



Fórmula (IV).

En algunos casos, el compuesto de fórmula (I) tiene la estructura de fórmula (V):



Fórmula (V)

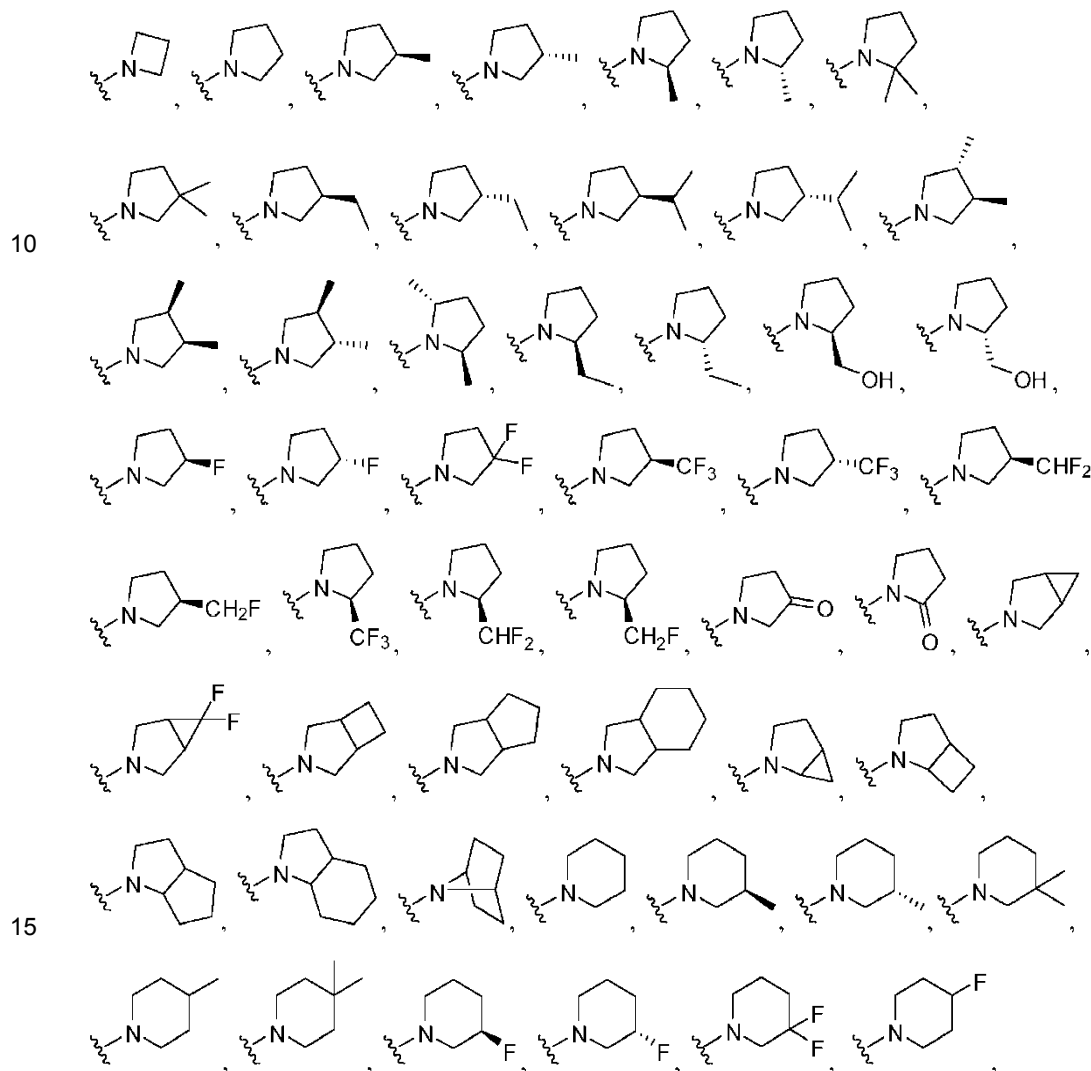
en donde,

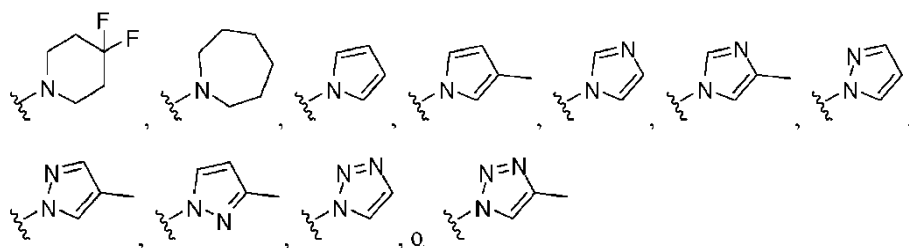
n es 0, 1 o 2; p es 0, 1 o 2.

- 5 En algunos casos, R¹ es -CH₃; R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; R³ es -CH₃ o -CF₃; Y es -O-; X es -O-.

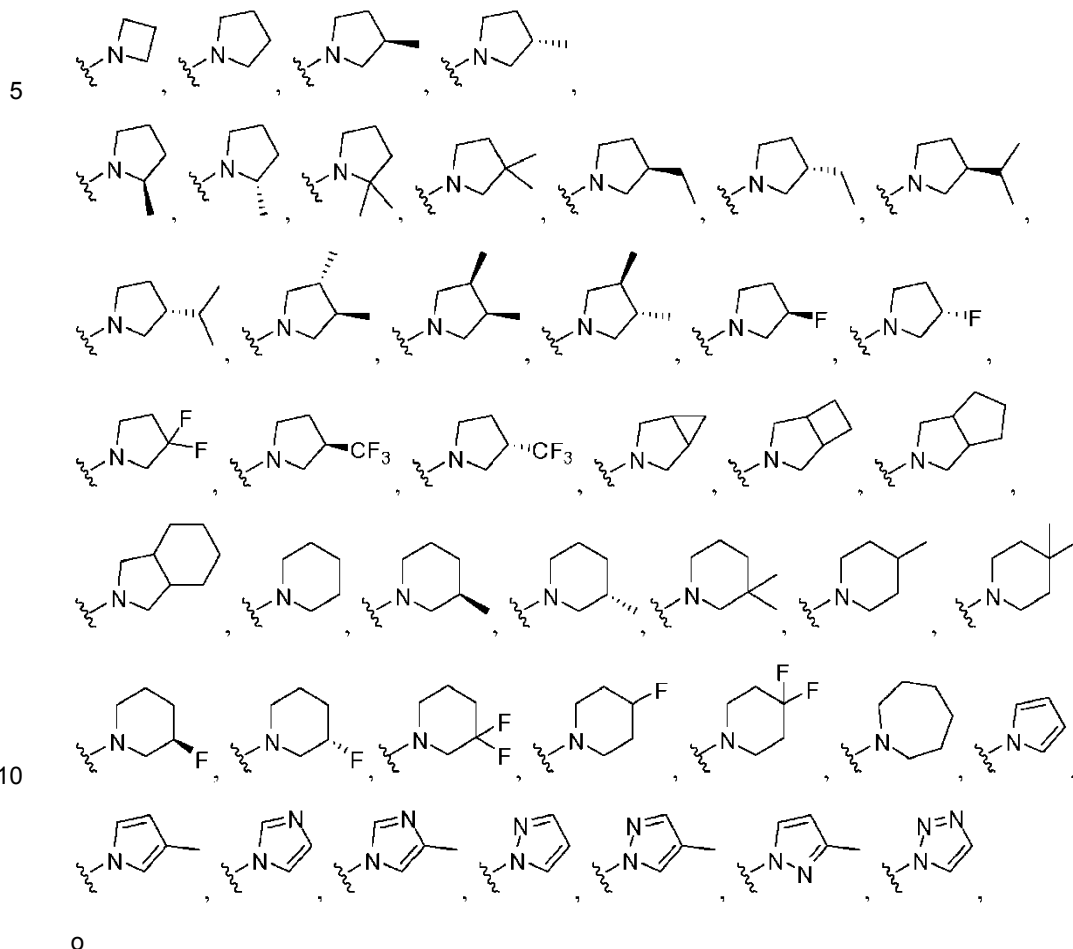
En algunos casos, R^{2a} y R^{2b} forman pirrolidinilo sustituido o no sustituido o un piperidinilo sustituido o no sustituido.

En algunos casos, R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar



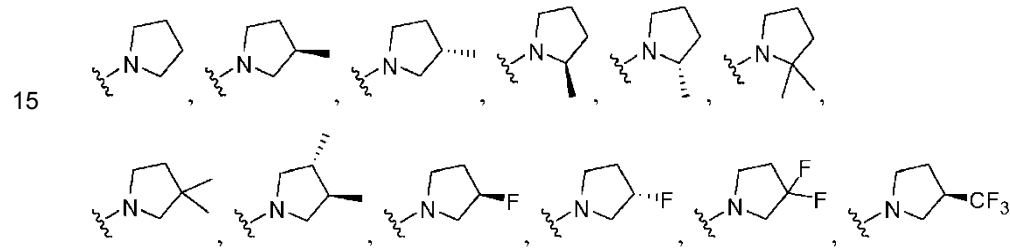


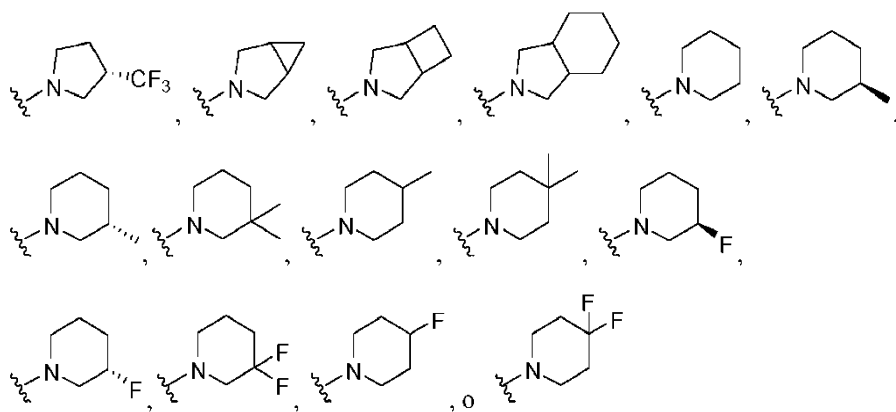
En algunos casos, R¹ es -CH₃; R³ es -CH₃ o -CF₃; R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar



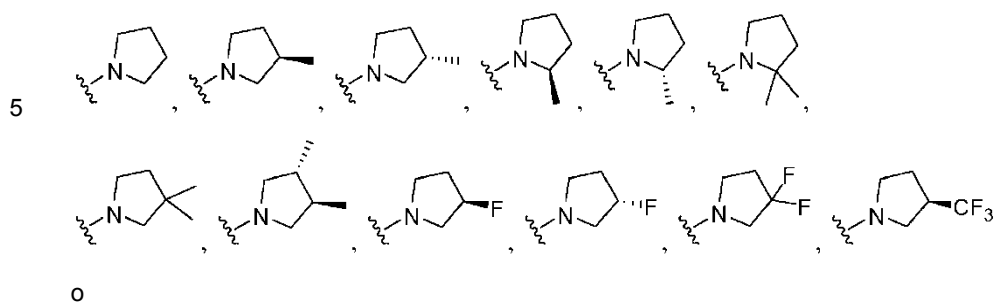
; Y es -O- o -S-; X es -O-, -S-, -NH- o -N(CH₃)-.

En algunos casos, R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar

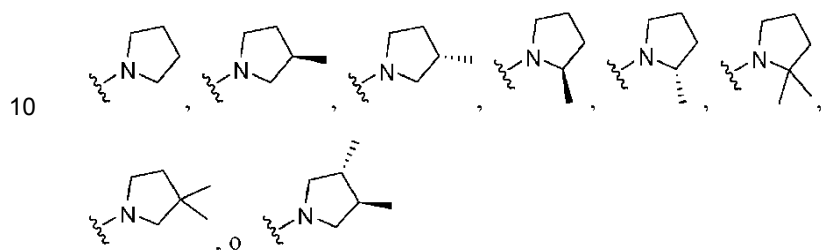




En algunos casos, R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar

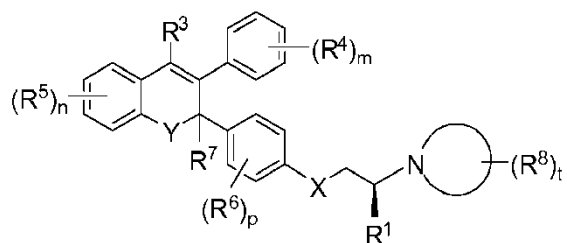


En algunos casos, R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar



En algunos casos, R⁹ es H; Y es -O-; X es -O-.

También se describe un compuesto que tiene la estructura de fórmula (XIII), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



Fórmula (XIII)

15

en donde,

R¹ es H, F, alquilo C₁-C₄, o fluoroalquilo C₁-C₄;

R³ es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o fluoroalquilo C₁-C₄;

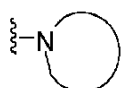
cada R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰,

$-C(=O)R^{10}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)NHR^{10}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido;

5 cada R^5 se selecciona independientemente de H, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido;

cada R^6 se selecciona independientemente de H, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido;

10 R^7 es H o alquilo C_1-C_4 ;



es un heterocicloalquilo o un heteroarilo;

cada R^8 se selecciona independientemente de F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido;

15 o 1 R^8 se considera junto con R^1 junto con los átomos intermedios que unen R^8 a R^1 para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros;

20 cada R^9 se selecciona independientemente de H, $-C(=O)R^{10}$, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)NHR^{10}$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, $-alquilenC_1-C_2-(cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido)$, $-alquilenC_1-C_2-(heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido)$, $-alquilenC_1-C_2-(arilo sustituido o no sustituido)$, y $-alquilenC_1-C_2-(heteroarilo sustituido o no sustituido)$; o

25 cada R^{10} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, $-alquilenC_1-C_2-(cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido)$, $-alquilenC_1-C_2-(heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido)$, $-alquilenC_1-C_2-(arilo sustituido o no sustituido)$, y $-alquilenC_1-C_2-(heteroarilo sustituido o no sustituido)$;

30 Y es $-O-$, $-S-$, o $-NR^{11}$; R^{11} es H, $-C(=O)R^{10}$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido;

X es $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, $-NH-$ o $-N(alquilo C_1-C_6)-$;

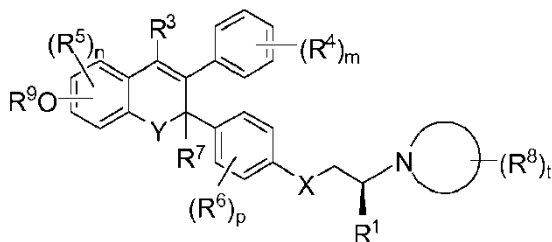
m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2, 3 o 4;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

35 t es 1, 2, 3 o 4.

La presente invención proporciona en un primer aspecto, el compuesto de fórmula (XIII) que tiene la estructura de fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



Fórmula (VI)

en donde,

40 R^1 es H, F, alquilo C_1-C_4 , o fluoroalquilo C_1-C_4 ;

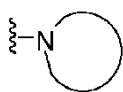
R³ es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, C₃-C₆cicloalquilo, o fluoroalquilo C₁-C₄;

cada R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -C(=O)R¹⁰, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)NHR¹⁰, -C(=O)N(R¹⁰)₂, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

cada R⁵ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

cada R⁶ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R⁷ es H o alquilo C₁-C₄;



es azetidínico o pirrolidínico;

cada R⁸ se selecciona independientemente de F, Cl, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

o 1 R⁸ se considera junto con R¹ junto con los átomos intermedios que unen R⁸ a R¹ para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros;

cada R⁹ se selecciona independientemente de H, -C(=O)R¹⁰, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)NHR¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilenC₁-C₂-(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquilenC₁-C₂-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquilenC₁-C₂-(arilo sustituido o no sustituido), y -alquilenC₁-C₂-(heteroarilo sustituido o no sustituido); o

cada R¹⁰ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilenC₁-C₂-(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquilenC₁-C₂-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquilenC₁-C₂-(arilo sustituido o no sustituido), y -alquilenC₁-C₂-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

Y es -O-, -S-, o -NR¹¹-; R¹¹ es H, -C(=O)R¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

X es -O-, -S-, -CH₂-, -NH- o -N(alquilo C₁-C₆)-;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

n es 0, 1, 2, o 3;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

t es 1, 2, 3 o 4.

En algunas realizaciones, cada R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

En algunas realizaciones, R¹ es H o alquilo C₁-C₄; R³ es alquilo C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄; cada R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y heteroalquilo C₁-C₄; cada R⁵ se selecciona independientemente de H, F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ y -OCH₃; cada R⁶ se selecciona independientemente de H, F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ y -OCH₃; R⁷ es H; cada R⁸ se selecciona independientemente de F, Cl, -OH, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y heteroalquilo C₁-C₄; Y es -O- o -S-; X es -O-, -S-, -CH₂-, -NH- o -N(CH₃)-; p es 0, 1, o 2.

En algunas realizaciones, cada R⁵ se selecciona independientemente de H, F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ y -OCH₃.

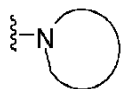
En algunas realizaciones, cada R^5 se selecciona independientemente de H, F, Cl, -OH, -CH₃ and -CF₃. En algunas realizaciones, cada R^5 se selecciona independientemente de H, F, Cl, -CH₃ y -CF₃.

En algunas realizaciones, cada R^6 se selecciona independientemente de H, F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ y -OCH₃. En algunas realizaciones, cada R^6 se selecciona independientemente de H, F, Cl, -OH, -CH₃, y -CF₃. En algunas realizaciones, cada R^6 es H.

5

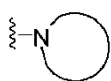
En algunas realizaciones, p es 0, 1, o 2. En algunas realizaciones, p es 0 o 1. En algunas realizaciones, p es 0.

En algunas realizaciones, R^2 es H; cada R^5 se selecciona independientemente de H, F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ y -OCH₃; cada R^6 se selecciona independientemente de H, F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ y -OCH₃;



es azetidinio o pirrolidinio.

10 En algunas realizaciones,

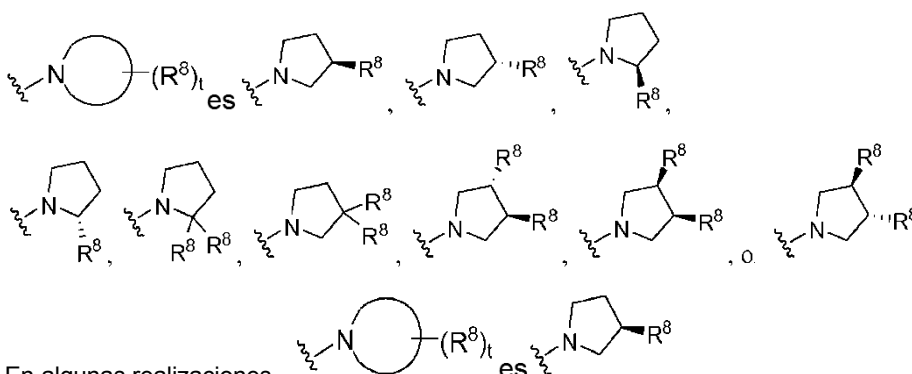


es azetidinio o pirrolidinio.

En algunas realizaciones, cada R^8 se selecciona independientemente de F, Cl, -OH, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄ y heteroalquilo C₁-C₄.

En algunas realizaciones,

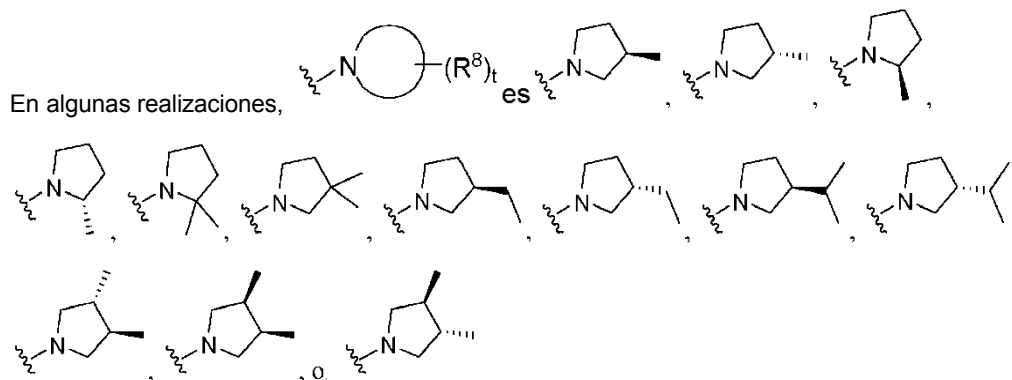
15



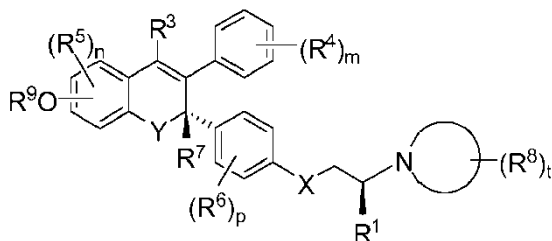
En algunas realizaciones,

20

En algunas realizaciones, cada R^8 se selecciona independientemente de F, Cl, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, y -CH₂OH. En algunas realizaciones, cada R^8 es -CH₃.

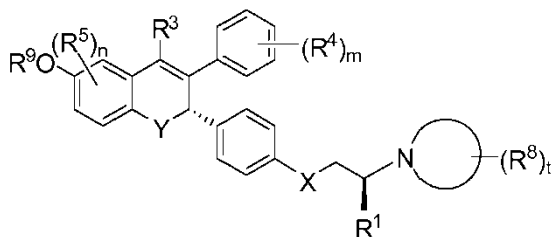


En algunos casos, el compuesto de fórmula (VI) tiene la estructura de fórmula (VII)



Fórmula (VII).

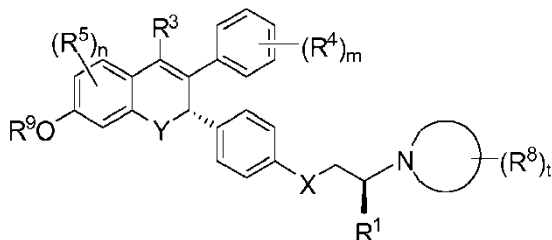
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VI) tiene la estructura de fórmula (VIII):



Fórmula (VIII)

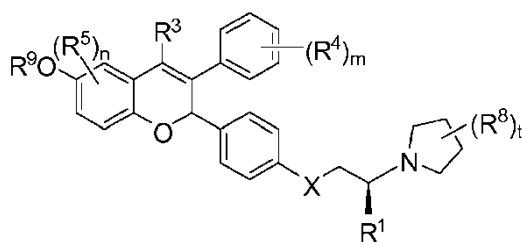
5

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VI) tiene la estructura de fórmula (IX):



Fórmula (IX).

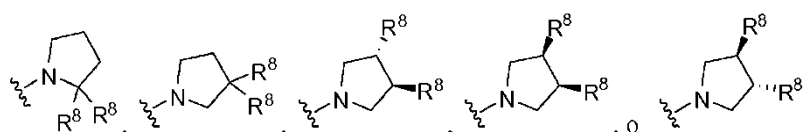
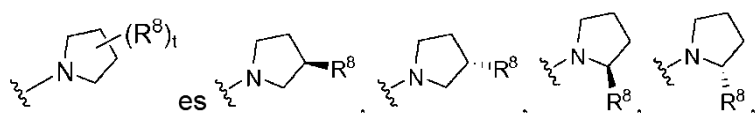
En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (VI) tiene la estructura de fórmula (X):



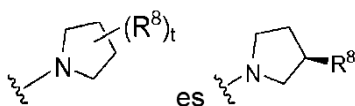
Fórmula (X)

10

en donde,



15 independientemente de F, Cl, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, y -CH₂OH.

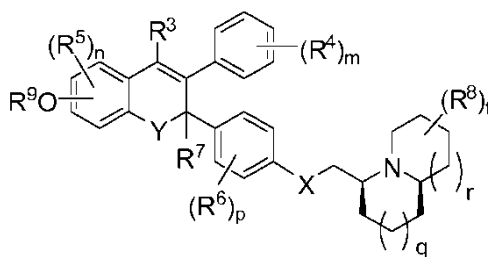


En algunas realizaciones,

En algunas realizaciones, R^1 es H o $-CH_3$; R^3 es $-CH_3$ o $-CF_3$; R^7 es H. En algunas realizaciones, R^1 es H o $-CH_3$; R^3 es $-CH_3$ o $-CF_3$; R^7 es H; X es $-O-$. En algunas realizaciones, R^1 es H o $-CH_3$; R^3 es $-CH_3$ o $-CF_3$; R^7 es H; X es $-O-$; Y es $-O-$.

- 5 En algunas realizaciones, R^1 es $-CH_3$; R^3 es $-CH_3$ o $-CF_3$; R^7 es H.

También se describe un compuesto que tiene la estructura de fórmula (XI), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



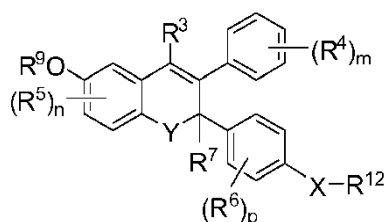
Fórmula (XI)

en donde,

- 10 R^3 es H, halógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , o fluoroalquilo C_1-C_4 ;
- cada R^4 se selecciona independientemente de H, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , fluoroalcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , y heteroalquilo C_1-C_6 ;
- cada R^5 se selecciona independientemente de H, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , fluoroalcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , y heteroalquilo C_1-C_6 ;
- 15 cada R^6 se selecciona independientemente de H, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , fluoroalcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , y heteroalquilo C_1-C_6 ;
- R^7 es H o alquilo C_1-C_4 ;
- cada R^8 se selecciona independientemente de F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$ alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , fluoroalcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , y heteroalquilo C_1-C_6 ;
- 20 cada R^9 se selecciona independientemente de H, $-C(=O)R^{10}$, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)NHR^{10}$, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido;
- cada R^{10} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, y heteroarilo sustituido o no sustituido;
- 25 Y es $-O-$, o $-S-$;
- X es $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, $-NH-$ o $-N(\text{alquilo } C_1-C_6)-$;
- m es 0, 1, 2, 3 o 4; n es 0, 1, 2, o 3; p es 0, 1, 2, 3 o 4; q es 0, 1 o 2; r es 0, 1 o 2; t es 0, 1, 2, 3 o 4.
- 30 En algunos casos, R^3 es $-CH_3$ o $-CF_3$; cada R^5 se selecciona independientemente de H, halógeno, $-OH$, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , fluoroalcoxi C_1-C_4 , y alcoxi C_1-C_4 ; cada R^6 se selecciona independientemente de H, halógeno, $-OH$, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , fluoroalcoxi C_1-C_4 , y alcoxi C_1-C_4 ; R^7 es H; cada R^8 se selecciona independientemente de F, Cl, $-OH$, alquilo C_1-C_4 , fluoroalquilo C_1-C_4 , fluoroalcoxi C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , y heteroalquilo C_1-C_4 ; Y es $-O-$; X es $-O-$; m es 0, 1, o 2; n es 0, 1, o 2; p es 0, 1, o 2; t es 0, 1, o 2.
- En algunos casos, q es 1.

35

También se describe un compuesto que tiene la estructura de fórmula (XII), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



Fórmula (XII)

en donde,

5 R^3 es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, o fluoroalquilo C₁-C₄;

cada R^4 se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, -C(=O)R¹⁰, -C(=O)OH, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)NHR¹⁰, -C(=O)N(R¹⁰)₂, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

10 cada R^5 se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

15 cada R^6 se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, alcoxi C₁-C₆ sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

R^7 es H o alquilo C₁-C₄;

20 cada R^9 se selecciona independientemente de H, -C(=O)R¹⁰, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)NHR¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilenC₁-C₂-(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquilenC₁-C₂-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquilenC₁-C₂-(arilo sustituido o no sustituido), y -alquilenC₁-C₂-(heteroarilo sustituido o no sustituido); o

25 cada R^{10} se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilenC₁-C₂-(cicloalquilo C₃-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquilenC₁-C₂-(heterocicloalquilo C₂-C₁₀ sustituido o no sustituido), -alquilenC₁-C₂-(arilo sustituido o no sustituido), y -alquilenC₁-C₂-(heteroarilo sustituido o no sustituido);

R^{12} es -L-NR^{2a}R^{2b},

30 L es a alquilenos C₁-C₆ sustituido o no sustituido, donde si L es un sustituyente entonces L está sustituido con R^1 , donde R^1 es F, alquilo C₁-C₄, o fluoroalquilo C₁-C₄;

R^{2a} es H o R^{10} ;

R^{2b} es -C(=O)R¹⁰, -C(=O)OR¹⁰, -C(=O)NHR¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, o R^{10} ; o

35 R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo bicíclico sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o un heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido;

Y es -O-, -S-, o -NR¹¹-; R^{11} es H, -C(=O)R¹⁰, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido;

X es -O-, -S-, -CH₂-, -NH- o -N(alquilo C₁-C₆)-;

40 m es 0, 1, 2, 3, 4 o 5;

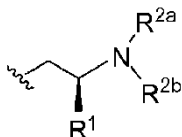
n es 0, 1, 2 o 3;

p es 0, 1, 2, 3 o 4.

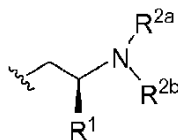
En algunos casos, R^3 es H, $-CH_3$ o CF_3 ; cada R^4 se selecciona independientemente de H, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , fluoroalcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , y heteroalquilo C_1-C_6 ; cada R^5 se selecciona independientemente de H, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , fluoroalcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , y heteroalquilo C_1-C_6 ; cada R^6 se selecciona independientemente de H, halógeno, $-CN$, $-OH$, alquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , fluoroalcoxi C_1-C_6 , y alcoxi C_1-C_6 ; R^7 es H o $-CH_3$; R^{12} es $-L-NR^{2a}R^{2b}$, L es un etileno sustituido o no sustituido, donde si L está sustituido entonces L está sustituido con R^1 , donde R^1 es $-CH_3$, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$; R^{2a} es H o R^{10} ; R^{2b} es R^{10} ; o R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo bicíclico sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o un heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido; Y es $-O-$; X es $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, $-NH-$ o $-N(CH_3)-$; m es 0, 1, 2, o 3; n es 0, 1, 2 o 3; p es 0 o 1.

En algunos casos, L es un etileno o propileno sustituido o no sustituido, donde si L está sustituido entonces L está sustituido con R^1 . En algunos casos, L es un etileno sustituido o no sustituido, donde si L está sustituido entonces L está sustituido con R^1 .

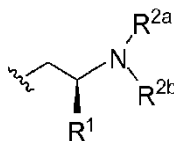
15 En algunos casos, R^{12} es $-CH_2CH_2-NR^{2a}R^{2b}$ o $-CH_2CH(R^1)-NR^{2a}R^{2b}$. En algunos casos, R^{12} es $-CH_2CH_2-NR^{2a}R^{2b}$. En algunos casos, R^{12} es $-CH_2CH(R^1)-NR^{2a}R^{2b}$.



En algunos casos, R^{12} es $-CH_2CH_2-NR^{2a}R^{2b}$ o



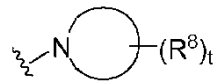
En algunos casos, R^{12} es



20 En algunos casos, R^3 es $-CH_3$; R^7 es H; R^{12} es sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; R^{2b} es alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; o R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterocicloalquilo monocíclico sustituido o no sustituido, un heterocicloalquilo bicíclico sustituido o no sustituido, un heteroarilo monocíclico sustituido o no sustituido, o un heteroarilo bicíclico sustituido o no sustituido; Y es $-O-$; X es $-O-$; p es 0.

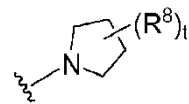
25 En algunos casos, R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo como se describe en la presente memoria.

En algunos casos, R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar



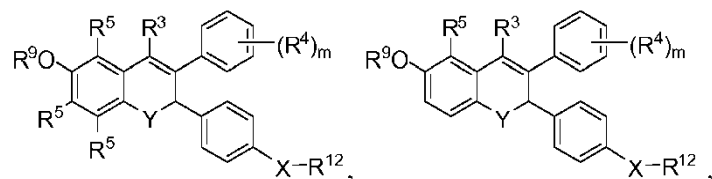
como se describe en la presente memoria.

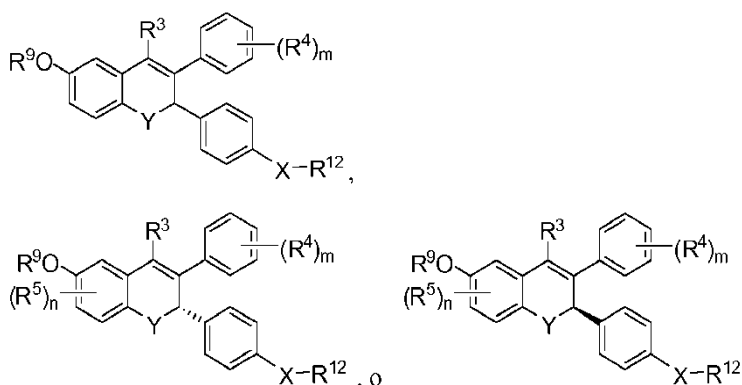
En algunos casos, R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar



30 como se describe en la presente memoria.

En algunos casos, el compuesto de fórmula (XII) tiene la estructura:





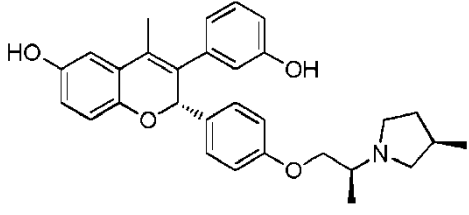
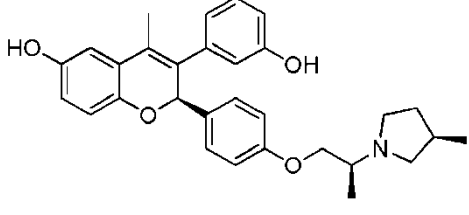
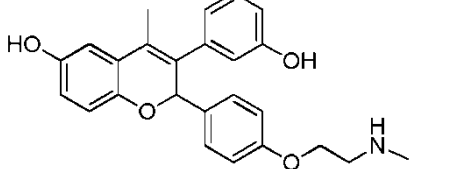
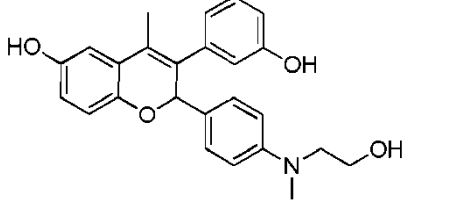
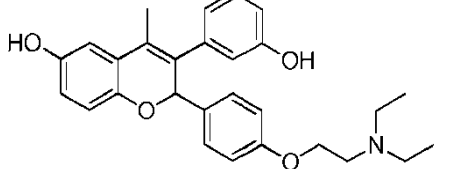
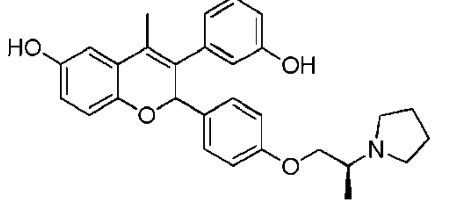
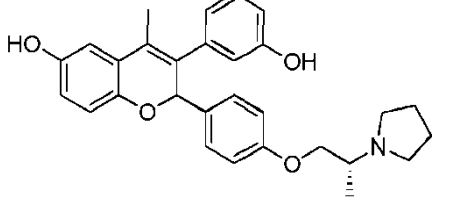
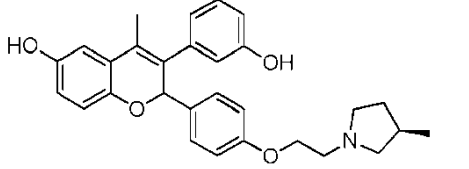
En algunos casos, cada R^9 se selecciona independientemente de H, $-C(=O)R^{10}$, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)NHR^{10}$, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilen C_1-C_2 - (cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido), -alquilen C_1-C_2 - (heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido), -alquilen C_1-C_2 - (arilo sustituido o no sustituido), y -alquilen C_1-C_2 - (heteroarilo sustituido o no sustituido). En algunos casos, cada R^9 se selecciona independientemente de H, $-C(=O)R^{10}$, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)NHR^{10}$, alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, fenilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunos casos, cada R^9 se selecciona independientemente de H y alquilo C_1-C_6 .

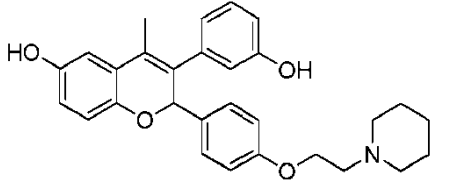
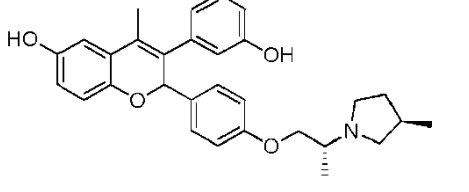
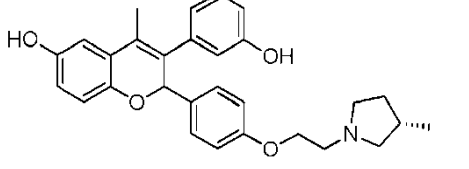
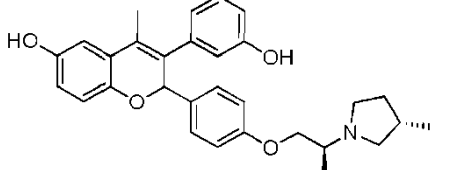
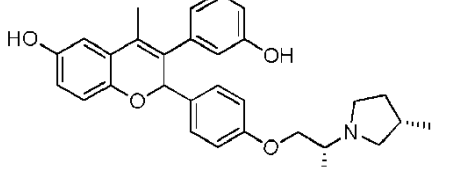
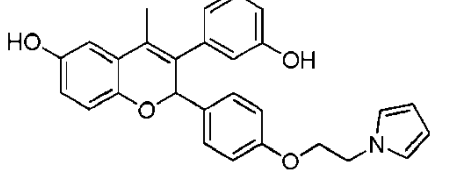
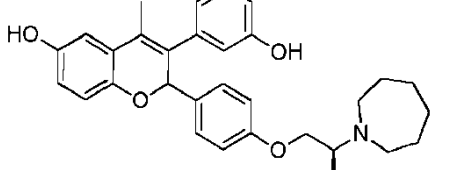
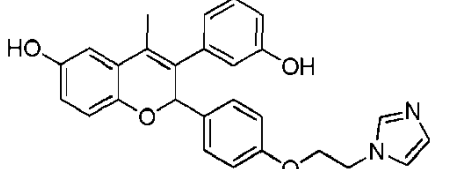
En algunos casos, cada R^{10} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, -alquilen C_1-C_2 - (cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido), -alquilen C_1-C_2 - (heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido), -alquilen C_1-C_2 - (arilo sustituido o no sustituido), y -alquilen C_1-C_2 - (heteroarilo sustituido o no sustituido). En algunos casos, cada R^{10} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_6 , heteroalquilo C_1-C_6 , fluoroalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido. En algunos casos, cada R^{10} es alquilo C_1-C_6 .

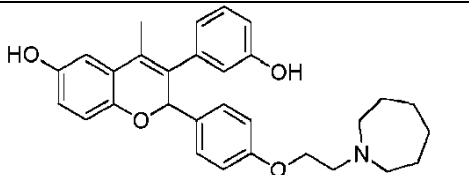
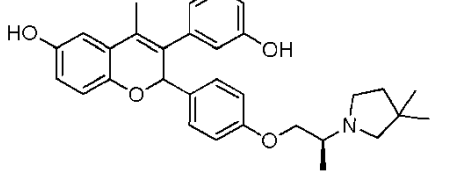
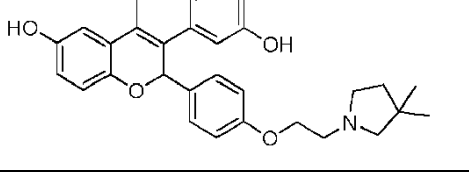
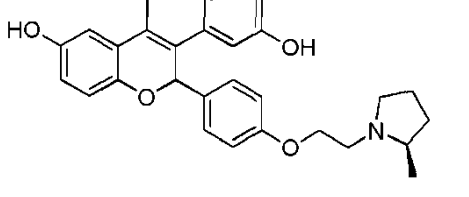
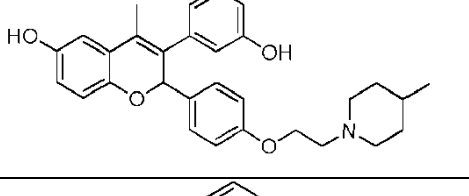
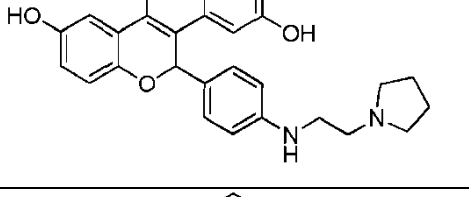
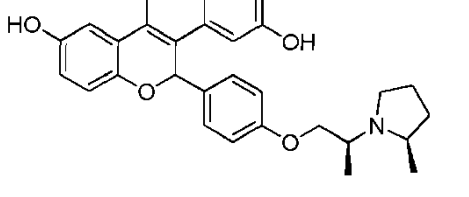
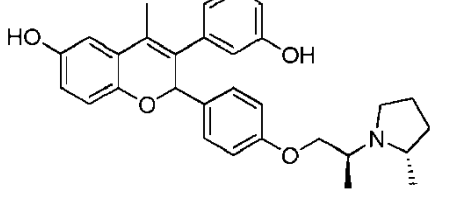
Se contempla en la presente memoria cualquier combinación de grupos descritos antes para las diferentes variables. A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos los elige el experto en la materia para proporcionar restos y compuestos estables.

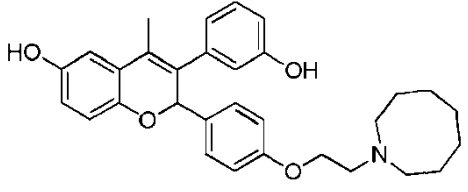
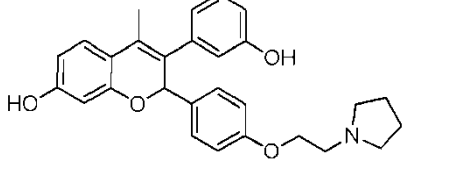
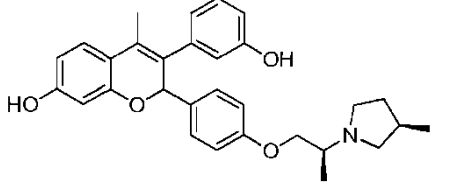
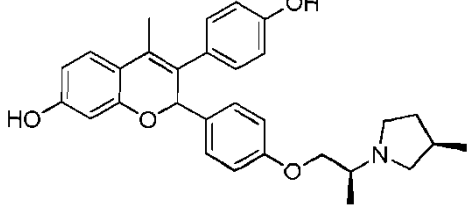
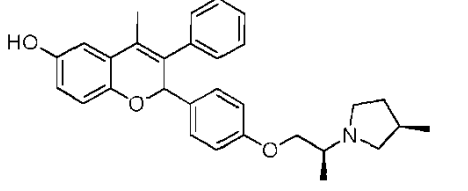
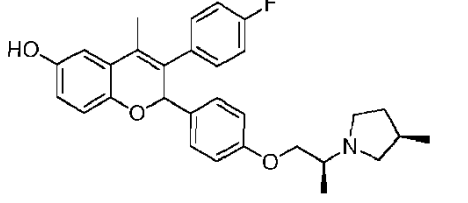
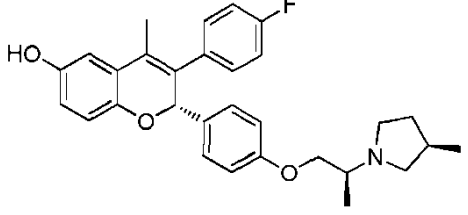
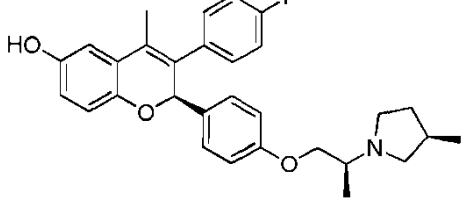
Los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), incluyen, pero no se limitan a los compuestos en la siguiente tabla:

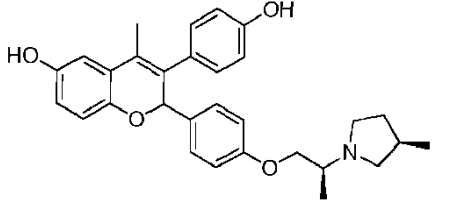
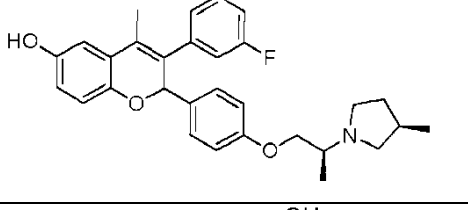
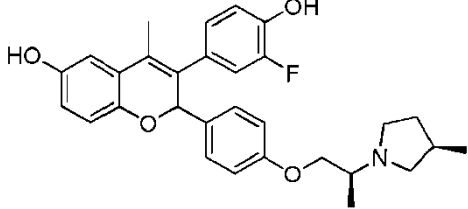
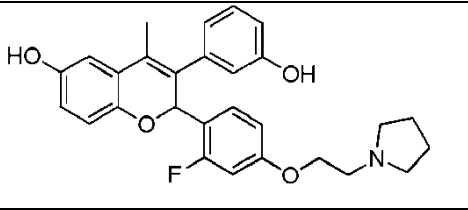
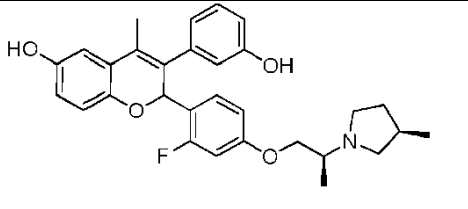
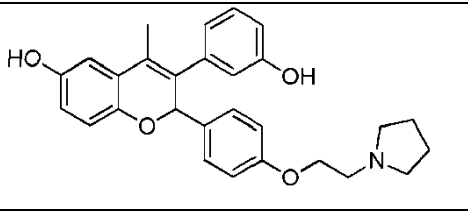
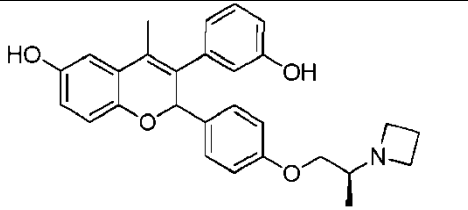
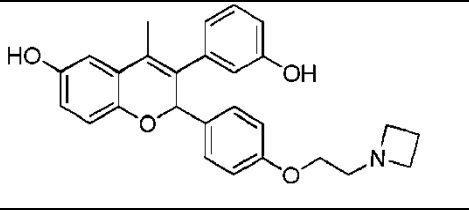
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto
1		3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-(piperidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
2		3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol

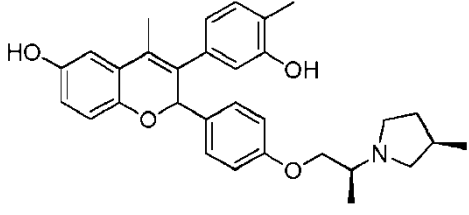
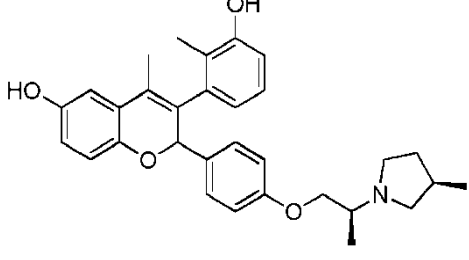
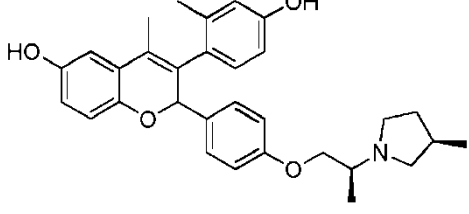
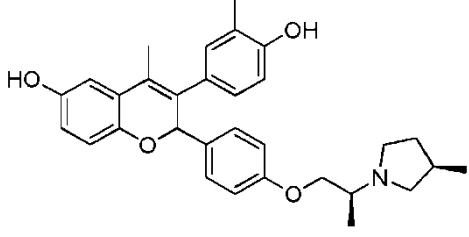
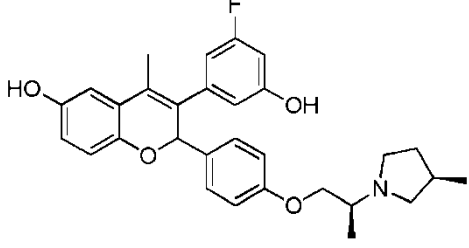
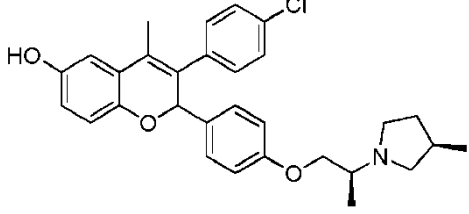
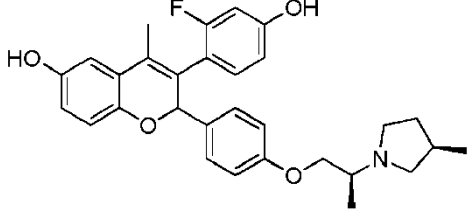
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto
2a		(S)-3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
2b		(R)-3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
3		3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-(metilamino)etoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
4		2-(4-((2-Hidroxietil)(metil)amino)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol
5		2-(4-(2-(Dietilamino)etoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol
6		3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-(pirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
7		3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((R)-2-(pirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
8		3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol

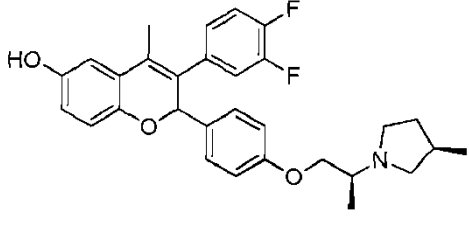
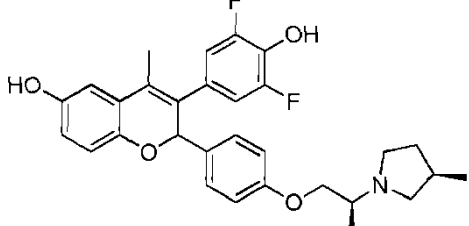
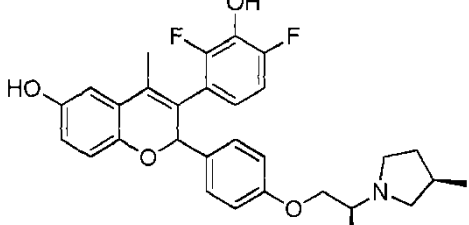
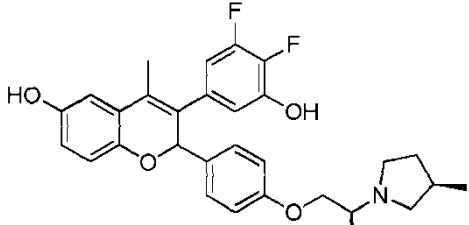
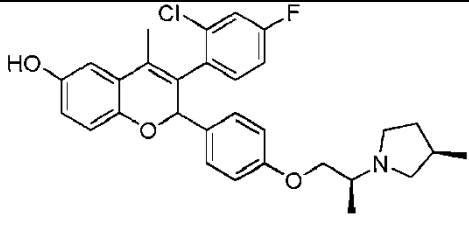
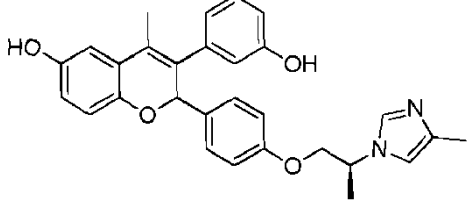
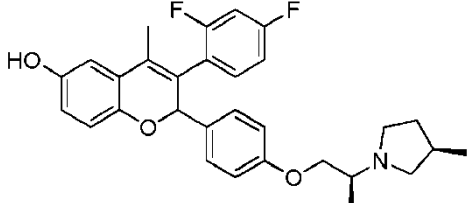
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto
9		3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-piperidiletoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
10		3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((R)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
11		3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
12		3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
13		3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((R)-2-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
14		3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-pirroliletoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
15		2-(4-((S)-2-(Azepan-1-il)propoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol
16		3-(3-Hidroxifenil)-2-(4-(2-imidazoliletoxi)fenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol

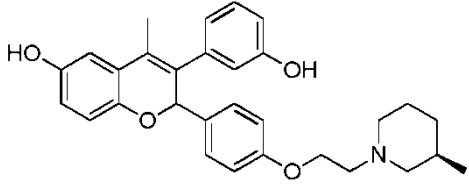
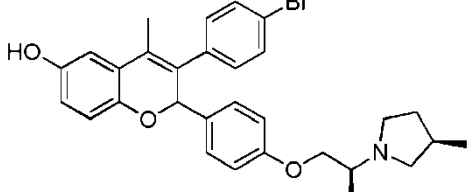
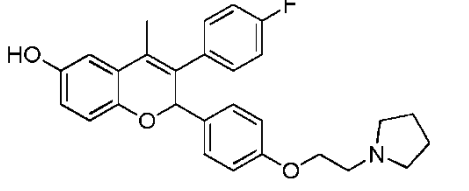
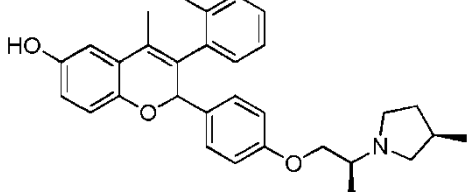
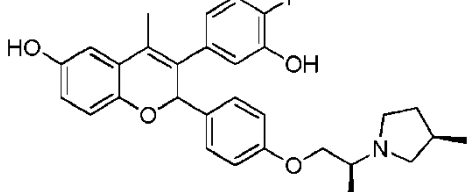
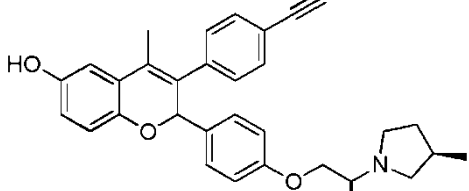
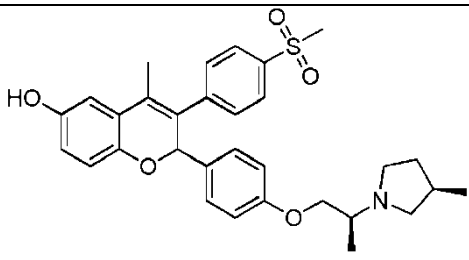
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto
17		2-(4-(2-(Azepan-1-il)etoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol
18		2-(4-((S)-2-(3,3-Dimetilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol
19		2-(4-(2-(3,3-Dimetilpirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol
20		3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
21		3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
22		3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((2-pirrolidin-1-il)etil)amino)fenil)-2H-cromen-6-ol
23		3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
24		3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol

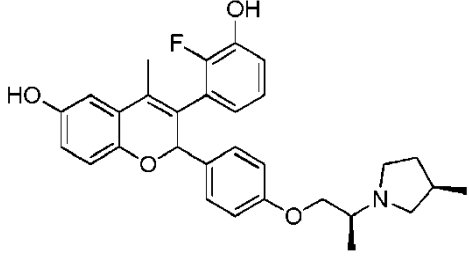
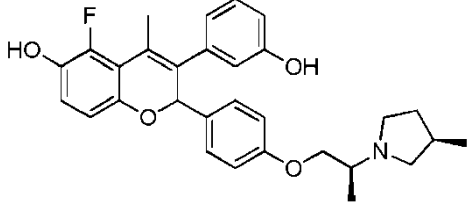
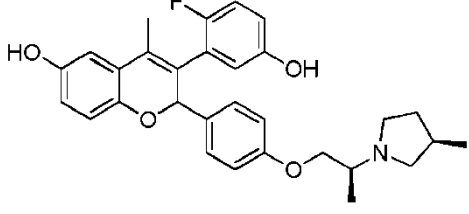
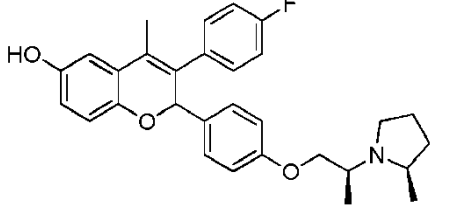
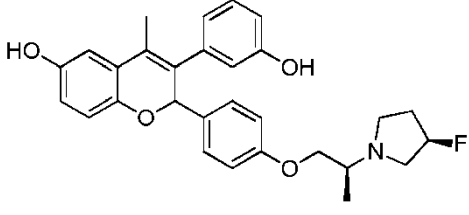
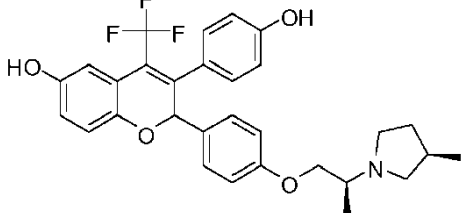
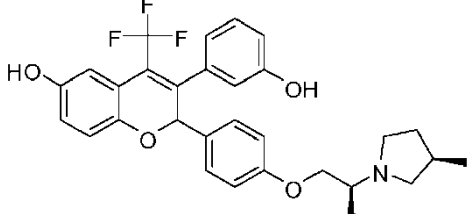
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto
25		2-(4-(2-(Azocan-1-il)etoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol
26		3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-2H-cromen-7-ol
27		3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-7-ol
28		3-(4-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-7-ol
29		4-Metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-3-fenil-2H-cromen-6-ol
30		3-(4-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
30a		(S)-3-(4-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
30b		(R)-3-(4-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol

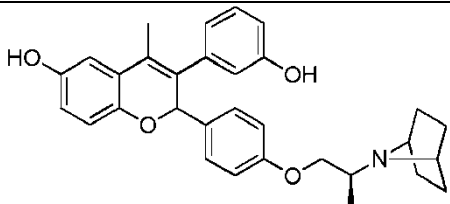
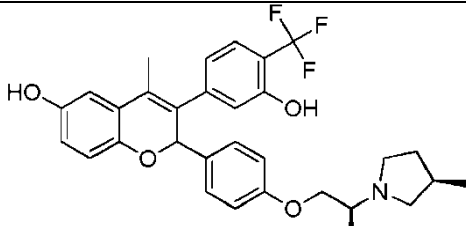
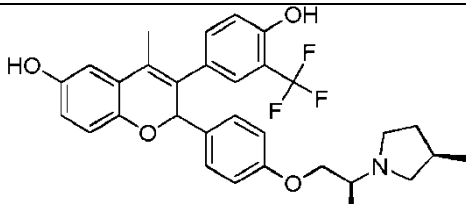
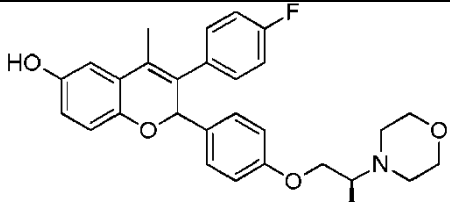
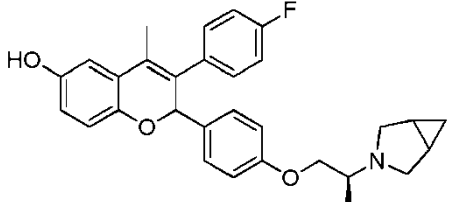
Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto
31		3-(4-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
32		3-(3-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
33		3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
34		2-(2-Fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol
35		2-(2-Fluoro-4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol
36		3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
37		2-(4-((S)-2-(Azetidín-1-il)propoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol
38		2-(4-(2-(Azetidín-1-il)etoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto
39		3-(3-Hidroxi-4-metilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
40		3-(3-Hidroxi-2-metilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
41		3-(4-Hidroxi-2-metilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
42		3-(4-Hidroxi-3-metilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
43		3-(3-Fluoro-5-hidroxi)fenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
44		3-(4-Clorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
45		3-(2-Fluoro-4-hidroxi)fenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto
46		3-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
47		3-(3,5-Difluoro-4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
48		3-(2,4-Difluoro-3-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
49		3-(3,4-Difluoro-5-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
50		3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
51		3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
52		3-(2,4-Difluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto
53		3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-((R)-3-metilpiperidin-1-il)etoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
54		3-(4-Bromofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
55		3-(4-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
56		4-Metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-3-(o-tolil)-2H-cromen-6-ol
57		3-(4-Fluoro-3-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
58		3-(4-Etínilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
59		4-Metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-3-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2H-cromen-6-ol

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto
60		3-(2-Fluoro-3-hidroxfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
61		5-Fluoro-3-(3-hidroxfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
62		3-(2-Fluoro-5-hidroxfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
63		3-(4-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
64		2-(4-((S)-2-((R)-3-Fluoropirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-3-(3-hidroxfenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol
65		3-(4-Hidroxfenil)-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-4-(trifluorometil)-2H-cromen-6-ol
66		3-(3-Hidroxfenil)-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-4-(trifluorometil)-2H-cromen-6-ol

Ejemplo	Estructura	Nombre del compuesto
67		2-(4-((S)-2-(7-Azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)propoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol
68		3-(3-Hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
69		3-(4-Hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
70		3-(4-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-morfolinopropoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol
71		2-(4-((2S)-2-(3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)propoxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol

En algunos casos, una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), incluye una sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos de la tabla de compuestos precedentes.

5 Síntesis de compuestos

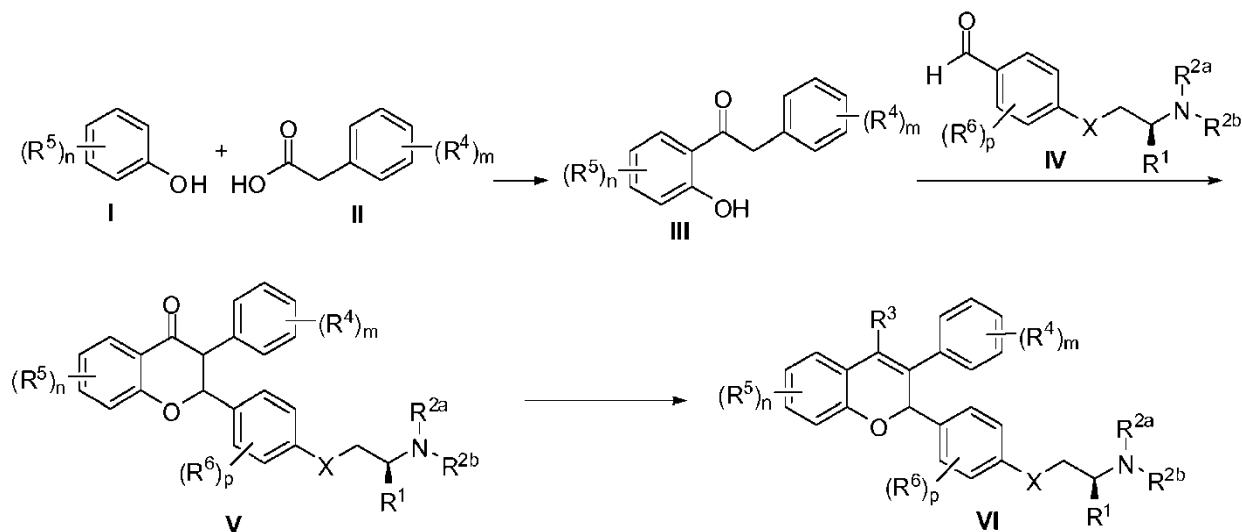
Los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), descritos en la presente memoria se sintetizan usando técnicas sintéticas convencionales o usando métodos conocidos en la materia en combinación con métodos descritos en la presente memoria. Además, los disolventes, temperaturas y otras condiciones de reacción presentados en la presente memoria pueden variar.

- 10 Los materiales de partida usados para la síntesis de los compuestos fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII) se sintetizan o se obtienen de fuentes comerciales, tales como, pero no limitado a Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar, y similares. Los compuestos descritos en la presente memoria y otros compuestos relacionados que tienen diferentes sustituyentes se sintetizan usando técnicas y materiales descritos en la presente memoria o conocidos de otra forma, incluyendo los que se encuentran en March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4ª Ed., (Wiley 1992); Carey y Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4ª Ed., Vols. A y B (Plenum 2000, 2001), y Green y Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3ª Ed., (Wiley 1999). Los métodos generales para preparar compuestos se pueden modificar usando los reactivos y condiciones adecuadas

para introducir los diferentes restos encontrados en las fórmulas proporcionadas en la presente memoria.

En algunos casos, los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII) se preparan como se resume en los siguientes esquemas.

Esquema 1:

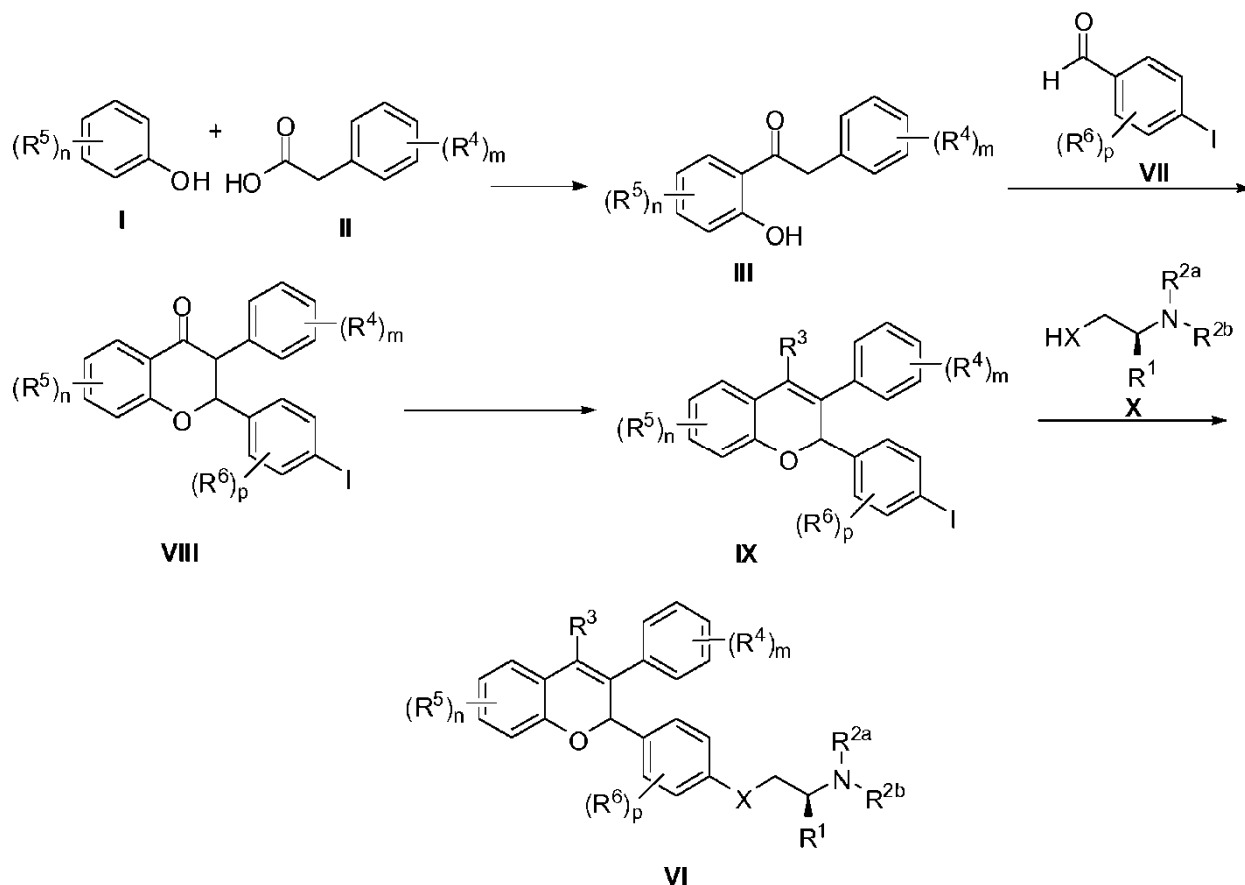


El tratamiento de los fenoles de estructura I con ácidos fenilacéticos de estructura II en presencia de un ácido de Lewis adecuado en un disolvente adecuado proporciona las cetonas de estructura III. En algunos casos, el ácido de Lewis adecuado es BF₃-Et₂O. En algunos casos, el disolvente adecuado es tolueno. En algunos casos, la reacción se calienta. En algunos casos, la reacción se calienta a 90°C durante 2 horas. Las cetonas de estructura III se hacen reaccionar con benzaldehídos de estructura IV en presencia de una base adecuada para proporcionar los compuestos de estructura V. En algunos casos, la base adecuada es piperidina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). En algunos casos, las cetonas de estructura III se hacen reaccionar con benzaldehídos de estructura IV en presencia de piperidina, DBU, en *s*-butanol a reflujo durante 3 horas y después se añade *i*-propanol y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 1-3 días. Los compuestos de estructura V se tratan con reactivos organometálicos adecuados para proporcionar alcoholes terciarios que después se deshidratan para proporcionar los cromenos de estructura VI. En algunos casos, el reactivo organometálico adecuado es R³-Li o R³-MgCl. En algunos casos, el reactivo organometálico adecuado es metil-litio, cloruro de metilmagnesio o bromuro de metilmagnesio. En algunos casos, los compuestos de estructura V se disuelven en tetrahidrofurano y se tratan con metil-litio a -78°C a temperatura ambiente durante 1 hora, o con cloruro de metilmagnesio a 0°C a temperatura ambiente durante 2 horas. El alcohol terciario que se forma después se trata con ácido acético/agua para eliminar el cromeno.

En algunos casos, los compuestos se preparan como se resume en el esquema 2.

20

Esquema 2:

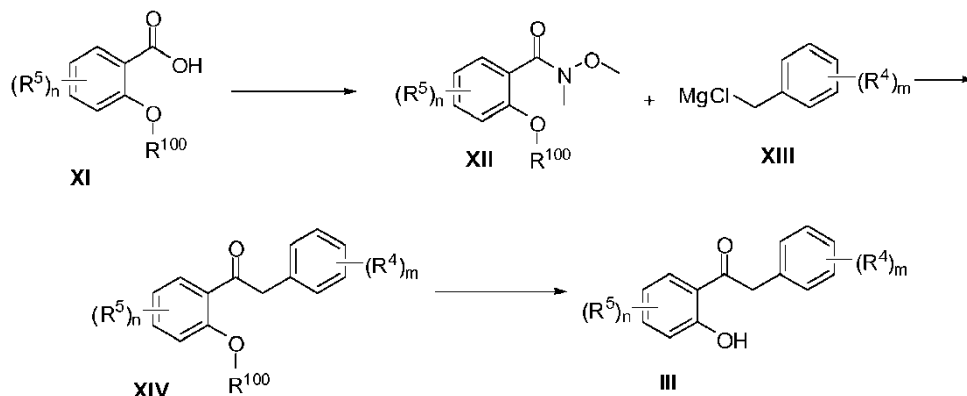


En algunos casos, las cetonas de estructura III se preparan como se resume en el esquema 1 y después se hacen reaccionar con 4-halogenobenzaldehídos de estructura VII en presencia de una base adecuada y disolvente adecuado para proporcionar los compuestos de estructura VIII. En algunos casos, la base adecuada es piperidina y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). En algunos casos, el o los disolventes adecuados son *s*-butanol e *i*-propanol. Los compuestos de estructura VIII después se tratan con reactivos organometálicos adecuados, seguido de deshidratación del alcohol terciario para proporcionar cromenos de estructura IX. En algunos casos, el reactivo organometálico adecuado es R^3 -Li o R^3 -MgCl. En algunos casos, los compuestos de estructura VIII se hacen reaccionar con CsF y CF_3 TMS en un disolvente adecuado a temperatura ambiente, seguido de desprotección del grupo protector TMS y después deshidratación del alcohol terciario resultante para proporcionar cromenos de estructura IX donde R^3 es $-CF_3$. Los cromenos de estructura IX después se hacen reaccionar con compuestos amino de estructura X en condiciones de reacción de Ullmann para proporcionar cromenos de estructura VI. Las condiciones de reacción de Ullmann incluyen el uso de sales de cobre. En algunos casos, las condiciones de la reacción de Ullmann incluyen el uso de CuI, Cs_2CO_3 , y butironitrilo con calentamiento a aproximadamente 125°C. En algunos casos, las condiciones de reacción de Ullmann incluyen el uso de CuI, biperidina y K_2CO_3 con calentamiento a aproximadamente 140°C. En algunos casos, las condiciones de reacción de Ullmann incluyen el uso de CuI, carbonato potásico y butironitrilo con calentamiento a aproximadamente 125°C durante aproximadamente 5 días.

En algunos casos, las cetonas de estructura III se preparan como se resume en el esquema 3:

20

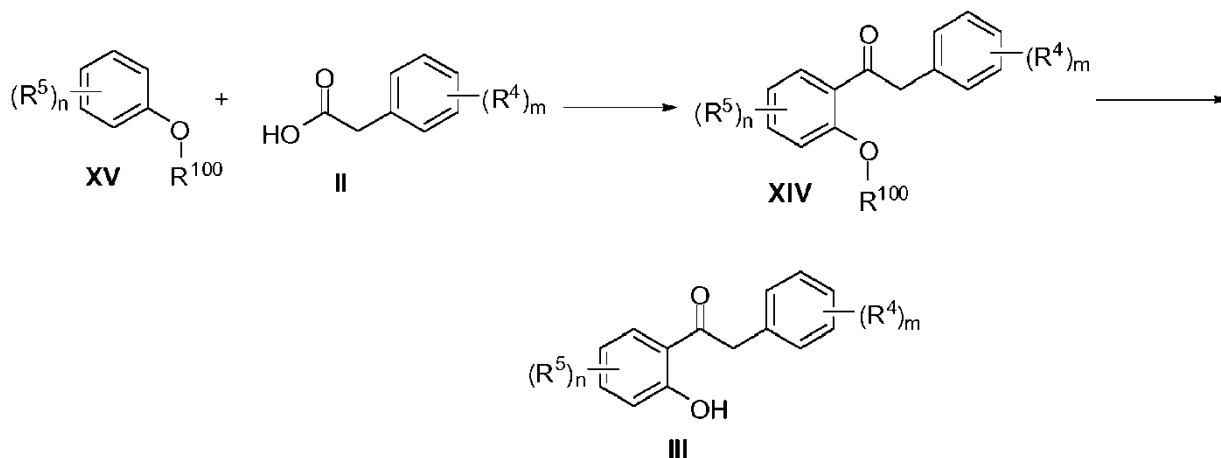
Esquema 3:



Los compuestos de ácido benzoico de estructura XI se convierten en amidas de Weinreb de estructura XII. En algunos casos, los compuestos de ácido benzoico de estructura XI se hacen reaccionar con cloruro de oxalilo, dimetilformamida (DMF), diclorometano (DCM) a temperatura ambiente durante 2 horas, seguido de tratamientos con trietilamina (Et_3N), N,O-dimetilhidroxilamina-HCl, DCM, de $0^\circ C$ a t.a. durante 1 hora para proporcionar las amidas de Weinreb de estructura XII. Las amidas Weinreb de estructura XII después se tratan con reactivos organometálicos adecuados de estructura XIII para proporcionar cetonas de estructura XIV. En algunos casos, R^{100} es un grupo protector de fenol. En algunos casos, R^{100} es metilo. En algunos casos, cuando R^{100} es metilo entonces las cetonas de estructura XIV se tratan con BBr_3 , DCM, de $-78^\circ C$ a $0^\circ C$ durante aproximadamente 30 minutos para proporcionar las cetonas de estructura III.

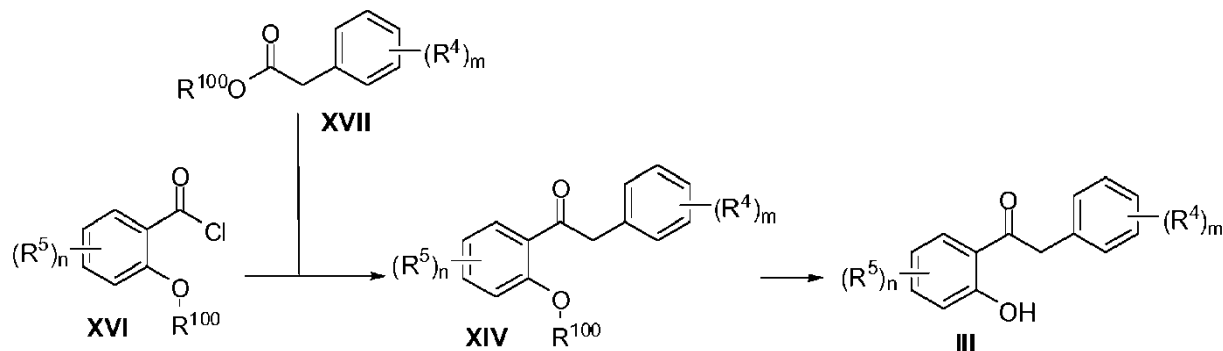
En algunos casos, las cetonas de estructura III se preparan como se resume en el esquema 4:

Esquema 4:



En algunos casos, los fenoles adecuadamente protegidos de estructura XV se tratan con ácido polifosfórico y ácidos fenilacéticos de estructura II para proporcionar las cetonas de estructura XIV. En algunos casos, R^{100} es un grupo protector de fenol. En algunos casos, R^{100} es metilo. Las cetonas de estructura XIV se convierten entonces en cetonas de estructura III como se resume en el esquema 3.

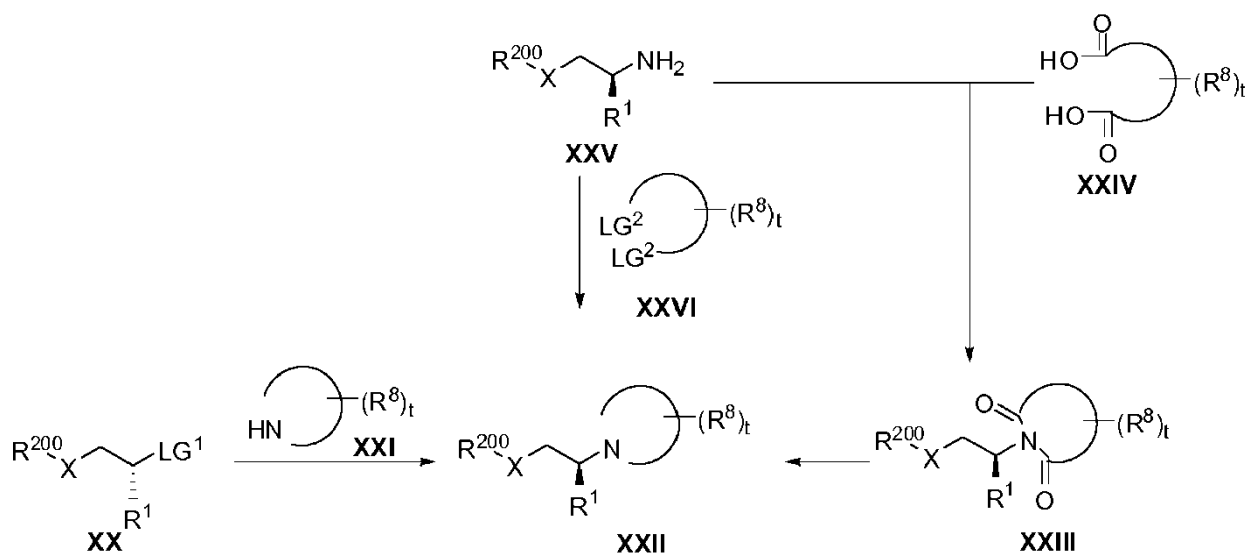
Esquema 5:



Los ésteres de alquilo de ácidos fenilacéticos, tales como los compuestos de estructura XVII, se tratan con una base adecuada y después se hacen reaccionar con cloruros de ácido de estructura XVI para proporcionar ceto-ésteres que son descarboxilados para proporcionar cetonas de estructura XIV. En algunos casos, R¹⁰⁰ es alquilo. En algunos casos, R¹⁰⁰ es metilo. En algunos casos, la base adecuada es bis(trimetilsilil)amida de litio (LiHMDS). En algunos casos, los compuestos de estructura XVII se tratan con LiHMDS en tetrahidrofurano a -78°C durante aproximadamente 15 minutos y después se hacen reaccionar con cloruros de ácido de estructura XVI a -78°C durante aproximadamente 1 hora. En algunos casos, la descarboxilación del ceto-éster se lleva a cabo usando condiciones de descarboxilación de Krapcho. En algunos casos, las condiciones de descarboxilación de Krapcho incluyen dimetilsulfóxido, salmuera con calentamiento a aproximadamente 150°C durante aproximadamente 5 horas. Otras condiciones de descarboxilación incluyen el uso de ácido clorhídrico concentrado en etanol a 130°C durante aproximadamente 3 horas. Después R¹⁰⁰ se elimina de las cetonas de estructura XIV como se describe en el esquema 3 para proporcionar cetonas de estructura III.

En algunos casos, cuando R^{2a} y R^{2b} se consideran junto con el átomo de N al que están unidos para formar un heterociclo sustituido o no sustituido, el heterociclo sustituido o no sustituido se prepara como se resume en el esquema 6.

Esquema 6:



En algunos casos, los heterociclos sustituidos o no sustituidos de estructura XXI se hacen reaccionar con compuestos de estructura XX, donde LG¹ es un grupo lábil, para proporcionar compuestos de estructura XXII. En algunos casos, los heterociclos sustituidos o no sustituidos de estructura XXI se hacen reaccionar con compuestos de estructura XX: en presencia de trietilamina, diclorometano, a temperatura ambiente; o en presencia de K₂CO₃, acetonitrilo, temperatura ambiente. En algunos casos, R²⁰⁰ es un grupo protector adecuado para X. En algunos casos, X es oxígeno.

Alternativamente, la reacción de las aminas de estructura XXV con alcanos activados de estructura XXVI, donde LG² es un grupo lábil adecuado, proporciona los compuestos de estructura XXII. Los grupos lábiles adecuados incluyen cloro, bromo, yodo, tosilato, mesilato, y triflato.

Alternativamente, la reacción de diácidos de estructura XXIV, donde LG³ es -OH, con anhídrido acético a

aproximadamente 85°C durante aproximadamente 30 minutos proporciona un anhídrido que después se trata con aminas de estructura XXV seguido de anhídrido acético para proporcionar las imidas de estructura XXIII. Las imidas de estructura XXIII después se hacen reaccionar para proporcionar las aminas de estructura XXII.

5 Los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII) se pueden sintetizar como se indica en los ejemplos.

A lo largo de la memoria descriptiva, los grupos y sustituyentes de los mismos los escoge el experto en la técnica para proporcionar restos y compuestos estables.

10 Se describe una descripción detallada de técnicas aplicables para la creación de grupos protectores y su eliminación, en Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, y Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994.

Formas adicionales de los compuestos

15 En un ejemplo, los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), tienen uno o más estereocentros y cada estereocentro existe independientemente en la configuración R o S. Los compuestos presentados en la presente memoria incluyen todas las formas diastereoisómeras, enantiómeras y epímeras, así como las mezclas adecuadas de las mismas. Los compuestos y métodos proporcionados en la presente memoria incluyen todos los isómeros cis, trans, sin, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como las mezclas adecuadas de los mismos. En algunos casos, los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), se preparan como sus estereoisómeros individuales haciendo reaccionar una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo para formar una pareja de compuestos/sales diastereoisómeras, separando los diastereoisómeros y recuperando los enantiómeros ópticamente puros. En algunos casos, la resolución de los enantiómeros se lleva a cabo usando derivados diastereoisómeros covalentes de los compuestos descritos en la presente memoria. En otro caso, los diastereoisómeros se separan por técnicas de separación/resolución basadas en diferencias de solubilidad. En otros casos, la separación de los estereoisómeros se lleva a cabo por cromatografía o formando sales diastereoisómeras y separación por recristalización o cromatografía o cualquier combinación de los mismos. Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981. En algunos casos, los estereoisómeros se obtienen por síntesis estereoselectiva.

30 Los métodos y composiciones descritos en la presente memoria incluyen el uso de formas amorfas, así como de formas cristalinas (también conocidas como polimorfos). En un caso, los compuestos descritos en la presente memoria están en forma de sales farmacéuticamente aceptables. También los metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad están incluidos en el alcance de la presente descripción. Además, los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir en forma no solvatada así como en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en la presente memoria también se considera que están descritos en la presente memoria.

35 En algunos casos, los compuestos descritos en la presente memoria se preparan como profármacos. Un "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en el fármaco original in vivo. Los profármacos a menudo son útiles, porque en algunas situaciones pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles por administración oral mientras que el original no. El profármaco también puede tener mejor solubilidad en composiciones farmacéuticas frente al fármaco original. En algunos casos, el diseño de un profármaco aumenta la solubilidad en agua efectiva. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco es un compuesto descrito en la presente memoria, que se administra como un éster (el "profármaco") pero después se hidrolizado metabólicamente para proporcionar la entidad activa. En algunos casos, la entidad activa es un compuesto fenólico como se describe en la presente memoria (p. ej., un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII)). Un ejemplo más de profármaco puede ser un péptido corto (poliaminoácido) unido a un grupo ácido donde el péptido es metabolizado para poner de manifiesto el resto activo. En algunos casos, tras la administración in vivo, un profármaco se convierte en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa. En algunos casos, un profármaco es metabolizado por una o más etapas o procesos a la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto.

50 Los profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a ésteres, ésteres, carbonatos, tiocarbonatos, derivados de N-acilo, derivados de N-aciloxialquilo, derivados cuaternarios de aminas terciarias, bases de N-Mannich, bases de Schiff, conjugados de aminoácidos, ésteres de fosfato y ésteres de sulfonato. Véase, por ejemplo, *Design of Prodrugs*, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 y *Method in Enzymology*, Widder, K. et al., Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" en A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen y H. Bundgaard, Ed., 1991, capítulo 5, pág. 113-191; y Bundgaard, H., *Advanced Drug Delivery Review*, 1992, 8, 1-38. En algunos casos, un grupo hidroxilo en los compuestos descritos en la presente memoria se usa para formar un profármaco, en donde el grupo hidroxilo se incorpora en un éster de aciloxialquilo, éster de alcocarboniloxialquilo, éster de alquilo, éster de arilo, éster de fosfato, éster de azúcar, éter y similares.

Las formas de profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria, en donde el profármaco es metabolizado in vivo para producir un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), como se expone en la presente memoria, están incluidas dentro del alcance de las reivindicaciones. En algunos casos, algunos de los compuestos descritos en la presente memoria pueden ser un profármaco para otro derivado o compuesto activo.

En algunos casos, los sitios en partes de anillo aromático de los compuestos de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) y (XIII), son susceptibles de diferentes reacciones metabólicas. La incorporación de sustituyentes adecuados en las estructuras de anillo aromático reducirá, minimizará o eliminará su ruta metabólica. En casos específicos, el sustituyente adecuado para disminuir o eliminar la susceptibilidad del anillo aromático a reacciones metabólicas es, solo a modo de ejemplo, un halógeno, deuterio o un grupo alquilo.

En otro caso, los compuestos descritos en la presente memoria se marcan con isótopos (p. ej., con un radioisótopo) o por otro medio, que incluye, pero no se limita, al uso de restos cromóforos o fluorescentes, marcadores bioluminiscentes o marcadores quimioluminiscentes.

Los compuestos descritos en la presente memoria incluyen compuestos marcados con isótopos que son idénticos a los citados en las diferentes fórmulas y estructuras presentadas en la presente memoria, salvo por el hecho de que uno o más átomos son sustituidos por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico encontrado normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los presentes compuestos incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, flúor y cloro, tales como, por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl . En un caso, los compuestos marcados con isótopos descritos en la presente memoria, por ejemplo, aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en ensayos de distribución tisular de fármaco y/o sustrato. En un caso, la sustitución con isótopos tales como deuterio, da varias ventajas terapéuticas que son resultado de la mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo, mayor semivida in vivo o menores requisitos de dosis.

En casos adicionales u otros casos, los compuestos descritos en la presente memoria son metabolizados tras la administración a un organismo que lo necesite, para producir un metabolito que después se usa para producir un efecto deseado, que incluye un efecto terapéutico deseado.

“Farmacéuticamente aceptable” como se usa en la presente memoria, se refiere a un material, tal como un vehículo o diluyente, que no anula la actividad biológica o propiedades del compuesto, y es relativamente no tóxico, es decir, el material se puede administrar a un individuo sin causar efectos biológicos indeseables o interaccionar de una forma perjudicial con cualquiera de los componentes de la composición en la que está contenido.

La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una formulación de un compuesto que no produce irritación significativa a un organismo al que se le administra y no anula la actividad biológica o propiedades del compuesto. En algunos casos, las sales farmacéuticamente aceptables se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), con ácidos. Las sales farmacéuticamente aceptables también se obtienen haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), con una base para formar una sal.

Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden formar como, y/o usar como sales farmacéuticamente aceptables. El tipo de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a: (1) sales de adición de ácido, formadas haciendo reaccionar la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable para formar una sal tal como, por ejemplo, una sal de ácido clorhídrico, una sal de ácido bromhídrico, una sal de ácido sulfúrico, una sal de ácido fosfórico, una sal de ácido metafosfórico, y similares; o con un ácido orgánico para formar una sal tal como, por ejemplo, una sal de ácido acético, una sal de ácido propiónico, una sal de ácido hexanoico, una sal de ácido ciclopentanopropiónico, una sal de ácido glicólico, una sal de ácido pirúvico, una sal de ácido láctico, una sal de ácido malónico, una sal de ácido succínico, una sal de ácido málico, una sal de ácido maleico, una sal de ácido fumárico, una sal de ácido trifluoroacético, una sal de ácido tartárico, una sal de ácido cítrico, una sal de ácido benzoico, una sal de ácido 3-(4-hidroxibenzoil) benzoico, una sal de ácido cinámico, una sal de ácido mandélico, una sal de ácido metanosulfónico, una sal de ácido etanosulfónico, una sal de ácido 1,2-etanodisulfónico, una sal de ácido 2-hidroxietanosulfónico, una sal de ácido bencenosulfónico, una sal de ácido toluenosulfónico, una sal de ácido 2-naftalenosulfónico, una sal de ácido 4-metilbencilo-[2.2.2]oct-2-eno-1-carboxílico, una sal de ácido glucoheptónico, una sal de 4,4'-metilénbis-(ácido 3-hidroxi-2-eno-1-carboxílico), una sal de ácido 3-fenilpropiónico, una sal de ácido trimetilacético, una sal de ácido butilacético terciario, una sal de ácido laurilsulfúrico, una sal de ácido glucónico, una sal de ácido glutámico, una sal de ácido hidroxinaftoico, una sal de ácido salicílico, una sal de ácido esteárico, una sal de ácido mucónico, una sal de ácido butírico, una sal de ácido fenilacético, una sal de ácido fenilbutírico, una sal de ácido valproico y similares; (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se sustituye por un ion metálico, p. ej., un ion de metal alcalino (p. ej., una sal de litio, un sal de sodio o una sal de potasio), un ion alcalinotérreo (p. ej., una sal de magnesio o una sal de calcio), o un ion aluminio (p. ej., una sal de aluminio). En algunos casos, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden coordinar con una base orgánica para formar una sal, tal como, pero no limitado a sal de etanolamina, una sal de dietanolamina, una sal de trietanolamina, una sal de trometamina, una sal de N-metilglucamina, una sal de dicitclohexilamina o una sal de tris(hidroximetil)metilamina. En otros casos, los

compuestos descritos en la presente memoria pueden formar sales con aminoácidos tales como, pero no limitados a una sal de arginina, una sal de lisina y similares. Las bases inorgánicas aceptables usadas para formar sales con compuestos que incluyen un protón ácido incluyen, pero no se limitan a hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de sodio y similares.

- 5 Debe entenderse que una referencia a una sal farmacéuticamente aceptable incluye las formas de adición de disolvente. Los solvatos contienen cantidades sea estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente, y se pueden formar durante el procedimiento de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua o se forman alcoholatos cuando el disolvente es alcohol. Los solvatos de compuestos descritos en la presente memoria se pueden preparar de forma conveniente o se pueden formar durante los procedimientos descritos en la presente memoria. Además, los compuestos descritos en la presente memoria proporcionados en la presente memoria pueden existir en formas no solvatadas, así como solvatadas.

Alguna terminología

- 15 Salvo que se exponga de otra forma, los siguientes términos usados en esta solicitud, que incluye la memoria descriptiva y reivindicaciones, tienen las definiciones dadas a continuación. Se debe indicar que, como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares “un”, “una”, “el” y “la” incluyen las referencias en plural salvo que el contexto dicte claramente otra cosa. Salvo que se indique otra cosa, se usan los métodos convencionales de espectrometría de masas, RMN, HPLC, química de proteínas, bioquímica, técnicas de ADN recombinante y farmacología. En esta solicitud, el uso de “o” y “y” significa “y/o” salvo que se indique otra cosa. Además, el uso del término “que incluye” así como otras formas tales como “incluyen”, “incluye” e “incluido”, no es limitante. Los encabezamientos de las secciones usados en la presente memoria tienen solo fines de organización y no deben considerarse como limitantes de la materia objeto descrita.

- 25 Un grupo “alquilo” se refiere a un grupo hidrocarburo alifático. El grupo alquilo es saturado o insaturado. El resto alquilo, sea saturado o insaturado, puede ser de cadena ramificada o lineal. El grupo “alquilo” puede tener de 1 a 6 átomos de carbono (donde aparezca en la presente memoria, un intervalo numérico tal como “de 1 a 6” se refiere a cada número entero en el intervalo dado; p. ej., “de 1 a 6 átomos de carbono” significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 6 átomos de carbono, aunque la presente definición cubre también la aparición del término “alquilo” donde no se indica intervalo numérico). En un caso, el alquilo se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, y t-butilo. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no se limitan de ninguna manera a metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, butilo terciario, pentilo, neopentilo, hexilo, alilo, vinilo, acetileno, but-2-enilo, but-3-enilo, y similares.

- 35 El término “alquileo” se refiere a un radical alquilo divalente. Cualquiera de los grupos alquilo monovalentes mencionados antes puede ser un alquileo con la abstracción de un segundo átomo de hidrógeno del alquilo. Los grupos alquileo típicos incluyen, pero no se limitan a $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y similares.

Un grupo “alcoxi” se refiere a un grupo (alquil)O-, donde el alquilo es como se define en la presente memoria.

El término “alquilamina” se refiere al grupo $-\text{N}(\text{alquil})_x\text{H}_y$, donde x e y se seleccionan del grupo x=1, y=1 y x=2, y=0.

- 40 El término “aromático” se refiere a un anillo plano que tiene un sistema de electrones π deslocalizados que contiene $4n+2$ electrones π . Los anillos aromáticos están opcionalmente sustituidos. El término “aromático” incluye tanto grupos arilo carbocíclicos (“arilo”, p. ej., fenilo) como arilo heterocíclicos (o “heteroarilo” o “heteroaromático”) (p. ej., piridina). El término incluye grupos monocíclicos o policíclicos de anillos condensados (es decir, anillos que comparten pares de átomos de carbono adyacentes).

- 45 El término “carbocíclico” o “carbociclo” se refiere a un anillo o sistema de anillo donde los átomos que forman la cadena principal del anillo son todos átomos de carbono. Por lo tanto, el término distingue los anillos carbocíclicos de los heterocíclicos en los que la cadena principal del anillo contiene al menos un átomo que se diferencia del carbono.

- 50 Como se usa en la presente memoria, el término “arilo” se refiere a un anillo aromático en donde cada uno de los átomos que forman el anillo es un átomo de carbono. Los grupos arilo están opcionalmente sustituidos. En un caso, un arilo es un fenilo o un naftalenilo. En un caso, un arilo es un fenilo. En un caso, un arilo es un arilo C_6 - C_{10} . Dependiendo de la estructura, un grupo arilo puede ser un monorradical o un dirradical (es decir, un grupo arileno).

- 55 El término “cicloalquilo” se refiere a un radical monocíclico o policíclico, alifático, no aromático, en donde cada uno de los átomos que forman el anillo (es decir, los átomos de la cadena principal) es un átomo de carbono. Los cicloalquilo pueden ser saturados o parcialmente insaturados. Los cicloalquilo pueden estar condensados con un anillo aromático, y el punto de unión es en un carbono que no es un carbono del anillo aromático. Los grupos cicloalquilo incluyen grupos que tienen de 3 a 10 átomos en el anillo. En algunos casos, los grupos cicloalquilo se seleccionan de ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, y ciclooctilo.

Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Dependiendo de la estructura, un grupo cicloalquilo puede ser un monorrádical o un dirradical (es decir, un grupo cicloalquileo, tal como, pero no limitado a ciclopropan-1,1-diilo, ciclobutan-1,1-diilo, ciclopentan-1,1-diilo, ciclohexan-1,1-diilo, ciclohexan-1,4-diilo, cicloheptan-1,1-diilo, y similares). En un caso, un cicloalquilo es un cicloalquilo C₃-C₆.

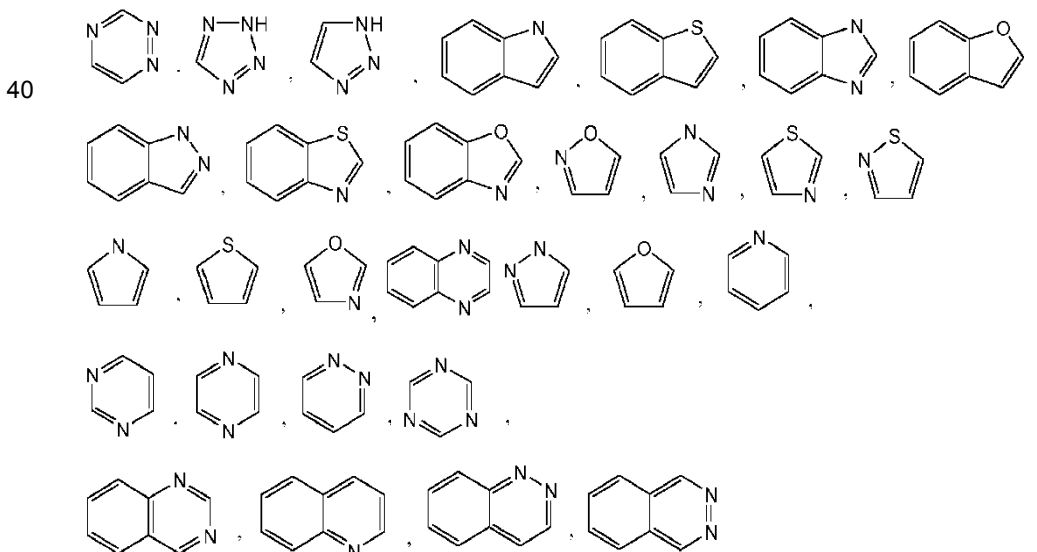
5 El término "halógeno" o alternativamente "halógeno" o "haluro" significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

El término "fluoralquilo" se refiere a un alquilo en el que uno o más átomos de hidrógeno se sustituyen por un átomo de flúor. En un caso, un fluoralquilo es un fluoralquilo C₁-C₆.

10 El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el que uno o más átomos de la cadena principal del alquilo se seleccionan de un átomo distinto de carbono, p. ej., oxígeno, nitrógeno (p. ej., -NH-, -N(alquilo)-), azufre, o combinaciones de los mismos. En un caso, un heteroalquilo es un heteroalquilo C₁-C₆.

15 El término "heterociclo" o "heterocíclico" se refiere a anillos heteroaromáticos (también conocidos como heteroarilos) y anillos de heterocicloalquilo (también conocidos como grupos heteroalíclicos) que contienen de 1 a 4 heteroátomos en el anillo o anillos, donde cada heteroátomo en el o los anillos se selecciona de O, S y N, en donde cada grupo heterocíclico tiene de 4 a 10 átomos en el sistema de anillo, y con la condición de que ningún anillo contiene dos átomos de O o S adyacentes. Los grupos heterocíclicos no aromáticos (también conocidos como heterocicloalquilos) incluyen grupos que tienen solo 3 átomos en su sistema de anillo, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos en su sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos incluyen sistemas de anillos condensados con benzo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 3 miembros es aziridinilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidínilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 6 miembros es piridilo, y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos son pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, dihydrofuranilo, tetrahydrotienilo, oxazolidinonilo, tetrahydropiranilo, dihydropiranilo, tetrahydrotiopiranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiofanilo, piperazinilo, aziridinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 1,2,3,6-tetrahydropiridinilo, pirrolin-2-ilo, pirrolin-3-ilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihydropiranilo, dihydrotienilo, dihydrofuranilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, 3-azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolinizínilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos son piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, y furopiridinilo. Los grupos anteriores pueden estar unidos por el C (o C-unidos) o unidos por N cuando esto sea posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (unido por N) o pirrol-3-ilo (unido por C). Además, un grupo derivado de imidazol puede ser imidazol-1-ilo o imidazol-3-ilo (ambos unidos por N) o imidazol-2-ilo, imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo (todos unidos por C). Los grupos heterocíclicos incluyen sistema de anillo condensados con benzo. Los heterociclos no aromáticos pueden estar sustituidos con uno o dos restos oxo (=O), tales como pirrolidin-2-ona.

Los términos "heteroarilo" o alternativamente "heteroaromático" se refieren a un grupo arilo que incluye uno o más heteroátomos en el anillo seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los ejemplos ilustrativos de grupos heteroarilo incluyen los siguientes restos:



45 y similares. Los heteroarilos monocíclicos incluyen piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo,

tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, piridazinilo, triazinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, y furazanilo. En algunos casos, un heteroarilo contiene 0-3 átomos de N en el anillo. En algunos casos, un heteroarilo contiene 1-3 átomos de N en el anillo. En algunos casos, un heteroarilo contiene 0-3 átomos de N, 0-1 átomos de O, y 0-1 S átomos en el anillo. En algunos casos, un heteroarilo es un heteroarilo monocíclico o bicíclico. En algunos casos, heteroarilo es un heteroarilo C₁-C₉. En algunos casos, heteroarilo monocíclico es un heteroarilo C₁-C₅. En algunos casos, heteroarilo monocíclico es un heteroarilo de 5 miembros o 6 miembros. En algunos casos, heteroarilo bicíclico es un heteroarilo C₆-C₉. Dependiendo de la estructura, un grupo heteroarilo puede ser un monorrádical o a dirradical (es decir, un grupo heteroarileno).

Un grupo "heterocicloalquilo" o "heteroalíclico" se refiere a un grupo cicloalquilo que incluye al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los radicales pueden estar condensados con un arilo o heteroarilo. En algunos casos, el heterocicloalquilo se selecciona de oxazolidinonilo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirranilo, tetrahidropirranilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperazinilo, e indolinilo. El término heteroalíclico también incluye todas las formas de anillos de los hidratos de carbono, que incluyen, pero no se limitan a monosacáridos, los disacáridos y los oligosacáridos. En un caso, un heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₂-C₁₀. En otro caso, un heterocicloalquilo es un heterocicloalquilo C₄-C₁₀. En algunos casos, un heterocicloalquilo contiene 0-2 átomos de N en el anillo. En algunos casos, un heterocicloalquilo contiene 0-2 átomos de N, 0-2 átomos de O y 0-1 S átomos en el anillo.

El término "enlace" o "enlace sencillo" se refiere a un enlace químico entre dos átomos, o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace se consideran parte de una subestructura mayor. En un caso, cuando un grupo descrito en la presente memoria es un enlace, el grupo al que se hace referencia está ausente permitiendo así que se forme un enlace entre los demás grupos identificados.

El término "resto" se refiere a un segmento específico o grupo funcional de una molécula. Los restos químicos a menudo son entidades químicas reconocidas insertadas en o adjuntas a una molécula.

La expresión "opcionalmente sustituido" o "sustituido" significa que el grupo al que se hace referencia puede estar sustituido con uno o más grupos adicionales seleccionados individual e independientemente de alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, heteroalíclico, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, arilsulfona, ciano, halo, nitro, halogenoalquilo, fluoroalquilo, fluoroalcoxi, y amino, incluyendo grupos mono- y disustituidos, y los derivados protegidos de los mismos. En algunos casos, los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de halógeno, -CN, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -OH, -CO₂H, -CO₂alquilo, -C(=O)NH₂, -C(=O)NH(alquilo), -C(=O)N(alquilo)₂, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NH(alquilo), -S(=O)₂N(alquilo)₂, alquilo, cicloalquilo, fluoroalquilo, heteroalquilo, alcoxi, fluoroalcoxi, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, ariloxi, alquiltio, ariltio, alquilsulfóxido, arilsulfóxido, alquilsulfona, y arilsulfona. En algunos casos, los sustituyentes opcionales se seleccionan independientemente de halógeno, -CN, -NH₂, -OH, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -OCH₃, y -OCF₃. En algunos casos, los grupos sustituidos están sustituidos con uno o dos de los grupos precedentes. En algunos casos, un sustituyente opcional en un átomo de carbono alifático (átomos de carbono saturados o insaturados, acíclicos o cíclicos, excluyendo átomos de carbono aromáticos) incluye oxo (=O).

En algunos casos, los compuestos presentados en la presente memoria tienen uno o más estereocentros y cada centro existe independientemente en su configuración R o S. Los compuestos presentados en la presente memoria incluyen todas las formas diastereoisómeras, enantiómeras y epímeras, así como las mezclas adecuadas de las mismas. Los estereoisómeros se obtienen, si se desea, por métodos tales como la síntesis estereoselectiva y/o separación de estereoisómeros por columnas cromatográficas quirales.

Los métodos y formulaciones descritos en la presente memoria incluyen el uso de *N*-óxidos (si es adecuado), formas cristalinas (también conocidas como polimorfos), o sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que tienen la estructura de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), así como metabolitos activos de estos compuestos que tiene el mismo tipo de actividad. En algunas situaciones, los compuestos pueden existir como tautómeros. Todos los tautómeros están incluidos dentro del alcance de los compuestos presentados en la presente memoria. En casos específicos, los compuestos descritos en la presente memoria existen en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. En otros casos, los compuestos descritos en la presente memoria existen en forma no solvatada.

El término "aceptable" con respecto a una formulación, composición o ingrediente, como se usa en la presente memoria, significa que no tiene efecto perjudicial en la salud general del sujeto que se trata.

El término "modular" como se usa en la presente memoria, significa interactuar con un objetivo sea directa o indirectamente de modo que se altere la actividad del objetivo, que incluye, solo a modo de ejemplo, potenciar la actividad del objetivo, inhibir la actividad del objetivo, limitar la actividad del objetivo o extender la actividad del objetivo.

El término "modulador" como se usa en la presente memoria, se refiere a una molécula que interactúa con un objetivo sea directa o indirectamente. Las interacciones incluyen, pero no se limitan a interacciones de un agonista, agonista parcial, un agonista inverso, antagonista, degradador, o combinaciones de los mismos. En algunos casos,

un modulador es un antagonista. En algunos casos, un modulador es un degradador.

5 “Modulador selectivo del receptor de estrógeno” o “SERM” como se usa en la presente memoria, se refiere a una molécula que modula de forma diferencial la actividad de receptores de estrógenos en tejidos diferentes. Por ejemplo, en algunos casos el SERM presenta actividad antagonista del ER en algunos tejidos y actividad agonista del ER en otros tejidos. En algunos casos, el SERM presenta actividad antagonista del ER en algunos tejidos y actividad mínima o no presenta actividad agonista del ER en otros tejidos. En algunos casos, el SERM presenta actividad antagonista del ER en tejidos de mama, tejidos de ovario, tejidos endometriales y/o tejidos de cuello uterino, pero presenta actividad mínima o no presenta actividad agonista del ER en tejidos uterinos.

10 El término “antagonista” como se usa en la presente memoria, se refiere a un agente molécula pequeña que se une a un receptor hormonal nuclear y posteriormente disminuye la actividad transcripcional inducida por el agonista del receptor hormonal nuclear.

El término “agonista” como se usa en la presente memoria, se refiere a un agente molécula pequeña que se une a un receptor hormonal nuclear y posteriormente aumenta la actividad transcripcional del receptor hormonal nuclear en ausencia de un agonista conocido.

15 La expresión “agonista inverso” como se usa en la presente memoria, se refiere a un agente molécula pequeña que se une a un receptor hormonal nuclear y posteriormente disminuye el nivel basal de la actividad transcripcional del receptor hormonal nuclear que está presente en ausencia de un agonista conocido.

20 El término “degradador” como se usa en la presente memoria, se refiere a un agente molécula pequeña que se une a un receptor hormonal nuclear y posteriormente disminuye los niveles de proteína en estado estacionario de dicho receptor. En algunos casos, un degradador como se describe en la presente memoria disminuye los niveles de receptor de estrógeno en estado estacionario en al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90% o al menos 95%. En algunos casos, un degradador como se describe en la presente memoria disminuye los niveles de receptor de estrógeno en estado estacionario en al menos 65%. En algunos casos, un degradador como se describe en la presente memoria disminuye los niveles de receptor de estrógeno en estado estacionario en al menos 85%.

La expresión “degradador selectivo del receptor de estrógeno” o “SERD” como se usa en la presente memoria, se refiere a un agente molécula pequeña que se une con preferencia a receptores de estrógenos frente a otros receptores y posteriormente disminuye los niveles de receptor de estrógeno en estado estacionario.

30 La expresión “dependiente de ER”, como se usa en la presente memoria, se refiere a enfermedades o afecciones que no ocurrirían, o no ocurrirían en la misma extensión, en ausencia de receptores de estrógenos.

La expresión “mediado por ER”, como se usa en la presente memoria, se refiere a enfermedades o afecciones que podrían ocurrir en ausencia de receptores de estrógenos, pero pueden ocurrir en presencia de receptores de estrógenos.

35 La expresión “sensible a ER”, como se usa en la presente memoria, se refiere a enfermedades o afecciones que no ocurrirían, o no ocurrirían en la misma extensión, en ausencia de estrógenos.

40 El término “cáncer” como se usa en la presente memoria, se refiere a un crecimiento anómalo de células que tienden a proliferar de una forma no controlada y, en algunos casos, a metastatizar (extenderse). Los tipos de cánceres incluyen, pero no se limitan a tumores sólidos (tales como los de vejiga, intestino, cerebro, mama, endometrio, corazón, riñón, pulmón, útero, tejido linfático (linfoma), ovario, páncreas u otro órgano endocrino (tiroides), próstata, piel (melanoma o cáncer basocelular) o tumores hematológicos (tales como las leucemias y los linfomas) en cualquier etapa de la enfermedad con o sin metástasis.

45 Ejemplos adicionales no limitantes de cánceres incluyen leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitomas, tumor teratoide/rabdóide atípico, carcinoma basocelular, cáncer de conductos biliares, cáncer de vejiga, cáncer de hueso (osteosarcoma y histiocitoma fibroso maligno), glioma de tronco encefálico, tumores cerebrales, tumores cerebrales y de médula espinal, cáncer de mama, tumores bronquiales, linfoma de Burkitt, cáncer de cuello uterino, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T, tumores embrionarios, cáncer de endometrio, ependimoblastoma, ependimoma, cáncer de esófago, tumores de la familia del sarcoma de Ewing, cáncer de ojo, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor de estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células del estroma gastrointestinal, tumor de células germinales, glioma, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), linfoma de Hodgkin, cáncer de hipofaringe, melanoma intraocular, tumores de células de islote (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, histiocitosis de células de Langerhans, cáncer de laringe, leucemia, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia de células pilosas, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de pulmón microcítico, linfoma de Burkitt, linfoma cutáneo de células T, linfoma de Hodgkin,

linfoma no Hodgkin, linfoma, macroglobulinemia de Waldenström, meduloblastoma, meduloepitelioma, melanoma, mesotelioma, cáncer de boca, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide, mieloma múltiple, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno de hueso, cáncer ovárico, cáncer epitelial ovárico, tumor de células
 5 germinales ováricas, tumores ováricos de bajo potencial maligno, cáncer de páncreas, papilomatosis, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer faríngeo, tumores parenquimatosos pineales de diferenciación intermedia, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor pituitario, neoplasma de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, linfoma del sistema nervioso central primario, cáncer de próstata, cáncer de recto, cáncer de células renales (riñón), retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándula
 10 salival, sarcoma, tumores de la familia del sarcoma de Ewing, sarcoma, kaposi, síndrome de Sézary, cáncer de piel, cáncer de pulmón microcítico, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejido blando, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago (gástrico), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, linfoma de células T, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer uretral, cáncer uterino, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, macroglobulinemia de Waldenström, tumor de Wilms.

15 Los términos “coadministración” o similares, como se usan en la presente memoria, se entiende que abarcan la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y se pretende que incluyan regímenes de tratamiento en los que los agentes se administran por la misma o diferente vía de administración al mismo tiempo o en tiempos diferentes.

20 Las expresiones “cantidad eficaz” o “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usan en la presente memoria, se refieren a una cantidad suficiente de un agente o un compuesto que se administra, que aliviará en alguna medida uno o más de los síntomas de la enfermedad o afección que se trata. El resultado puede ser la reducción y/o alivio de los signos, síntomas o causas de una enfermedad, o cualquier otra alteración deseada de un sistema biológico. Por ejemplo, una “cantidad eficaz” para usos terapéuticos es la cantidad de la composición que comprende un compuesto como se describe en la presente memoria necesario para proporcionar una disminución clínicamente
 25 significativa de los síntomas de la enfermedad. Una cantidad “eficaz” adecuada en un caso individual se puede determinar usando técnicas, tales como un estudio de aumento de la dosis.

Los términos “potencia” o “potenciar”, como se usan en la presente memoria, significan el aumento o prolongación sea de la potencia o duración de un efecto deseado. Por lo tanto, en relación con potenciar el efecto de agentes terapéuticos, el término “potenciar” se refiere a la capacidad para aumentar o prolongar, en potencia o duración, el efecto de otros agentes terapéuticos en un sistema. Una “cantidad potenciadora eficaz” como se usa en la presente memoria, se refiere a una cantidad adecuada para potenciar el efecto de otro agente terapéutico en un sistema deseado.
 30

La expresión “combinación farmacéutica” como se usa en la presente memoria, significa un producto que es resultado de mezclar o combinar más de un ingrediente activo e incluye tanto combinaciones fijas como no fijas de los principios activos, p. ej., un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un coagente, se administran ambos a un paciente simultáneamente en forma de una sola entidad o dosificación. La expresión “combinación no fija” significa que los principios activos, p. ej., un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un coagente, se administran a un paciente en entidades separadas, sea de forma simultánea, a la vez o secuencial, sin límites de tiempo intermedios específicos, en donde dicha administración proporciona niveles eficaces de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a una terapia de cóctel, p. ej., la administración de tres o más principios activos.
 35
 40

Los términos “kit” y “artículo manufacturado” se usan como sinónimos.

Un “metabolito” de un compuesto descrito en la presente memoria es un derivado de ese compuesto que se forma cuando el compuesto es metabolizado. La expresión “metabolito activo” se refiere a un derivado biológicamente activo de un compuesto que se forma cuando el compuesto es metabolizado. El término “metabolizado”, como se usa en la presente memoria, se refiere a la suma de los procesos (que incluyen, pero no se limitan a reacciones de hidrólisis y reacciones catalizadas por enzimas) mediante los cuales una sustancia particular es cambiada por el organismo. Por lo tanto, las enzimas pueden producir alteraciones estructurales específicas en un compuesto. Por ejemplo, el citocromo P450 cataliza una variedad de reacciones oxidativas y reductoras, mientras que las uridina difosfato glucuroniltransferasas catalizan la transferencia de una molécula de ácido glucurónico activada a alcoholes aromáticos, alcoholes alifáticos, ácidos carboxílicos, aminas y grupos sulfhidrilo libres. Los metabolitos de los compuestos descritos en la presente memoria se identifican opcionalmente, por administración de compuestos a un hospedante y análisis de las muestras de tejido del hospedante, o por incubación de los compuestos con células hepáticas in vitro y análisis de los compuestos resultantes.
 45
 50
 55

El término “sujeto” o “paciente” abarca mamíferos. Los ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a cualquier miembro de la clase de mamíferos: seres humanos, primates no humanos tales como chimpancés y otras especies de simios y monos; animales de granja tales como ganado, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio que incluyen roedores, tales como ratas, ratonas y cobayas, y similares. En un caso, el mamífero es un ser humano.
 60

Los términos “trata”, “tratar” o “tratamiento”, como se usan en la presente memoria, incluyen aliviar, reducir o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad o afección, prevenir síntomas adicionales, inhibir la enfermedad o afección, p. ej., detener el desarrollo de la enfermedad o afección, aliviar la enfermedad o afección, producir el retroceso de la enfermedad o afección, aliviar una afección causada por la enfermedad o afección, o detener los síntomas de la enfermedad o afección sea de forma profiláctica y/o terapéutica.

Vías de administración

Las vías de administración adecuadas incluyen, pero no se limitan a administración oral, intravenosa, rectal, aerosol, parenteral, oftálmica, pulmonar, transmucosa, transdérmica, vaginal, ótica, nasal, y tópica. Además, solo a modo de ejemplo, el suministro parenteral incluye inyecciones intramusculares, subcutáneas, intravenosas, intramedulares, así como inyecciones intratecales, intraventriculares directa, intraperitoneales, intralinfáticas e intranasales.

En algunas realizaciones, un compuesto como se describe en la presente memoria se administra de una forma local en lugar de sistémica, por ejemplo, por inyección del compuesto directamente en un órgano, a menudo en una preparación de depósito o formulación de liberación sostenida. En realizaciones específicas, las formulaciones de acción prolongada se administran por implante (por ejemplo, subcutáneo o intramuscular) o por inyección intramuscular. Además, en otras realizaciones, el fármaco se suministra en un sistema de suministro de fármaco dirigido, por ejemplo, en un liposoma recubierto con anticuerpo específico de órgano. En dichas realizaciones, los liposomas se dirigen a y son absorbidos selectivamente por el órgano. En otras realizaciones más, el compuesto como se describe en la presente memoria se proporciona en forma de una formulación de liberación rápida, en forma de una formulación de liberación prolongada o en forma de una formulación de liberación intermedia. En otras realizaciones más, el compuesto descrito en la presente memoria se administra por vía tópica.

Composiciones/formulaciones farmacéuticas

En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se formulan en composiciones farmacéuticas. Las composiciones farmacéuticas se formulan de una forma convencional usando uno o más ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables que facilitan el procesamiento de los compuestos activos en las preparaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida. Se puede encontrar un resumen de composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria, por ejemplo, en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 19ª Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; y *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 7ª Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999).

Se proporcionan en la presente memoria composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un ingrediente inactivo farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se administran como composiciones farmacéuticas en las que un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se mezcla con otros ingredientes inactivos, como una terapia de combinación. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas incluyen otros agentes medicinales o farmacéuticos, vehículos, diluyentes, adyuvantes, conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsionantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. En otras realizaciones más, las composiciones farmacéuticas incluyen sustancias terapéuticamente valiosas.

Una composición farmacéutica, como se usa en la presente memoria, se refiere a una mezcla de un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con otros componentes químicos (es decir, ingredientes inactivos farmacéuticamente aceptables), tales como vehículos, excipientes, aglutinantes, agentes de carga, agentes de suspensión, agentes de sabor, agentes edulcorantes, agentes disgregantes, agentes dispersantes, tensioactivos, lubricantes, colorantes, diluyentes, solubilizantes, agentes humidificantes, plastificantes, estabilizantes, potenciadores de la penetración, agentes humectantes, agentes antiespumantes, antioxidantes, conservantes, combinaciones de uno o más de los mismos. La composición farmacéutica facilita la administración del compuesto a un mamífero.

Una cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo de la gravedad de la enfermedad, la edad y salud relativa del sujeto, la potencia del compuesto usado y otros factores. El compuesto se puede usar solo o en combinación con uno o más agentes terapéuticos como componentes de mezclas.

Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se administran a un sujeto por vías de administración adecuadas, que incluyen, pero no se limitan a vías de administración oral, parenteral (p. ej., intravenosa, subcutánea, intramuscular), intranasal, bucal, tópica, rectal, o transdérmica. Las formulaciones farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen, pero no se limitan a dispersiones líquidas acuosas, dispersiones autoemulsionantes, soluciones sólidas, dispersiones liposomales, aerosoles, formas farmacéuticas sólidas, polvos, formulaciones de liberación inmediata, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fundido rápido, comprimidos, cápsulas, píldoras, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación

prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones de multipartículas y formulaciones de liberación mixta inmediata y controlada.

5 Las composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se fabrican de una forma convencional, tal como, solo a modo de ejemplo, mediante procedimientos convencionales de mezcla, disolución, granulación, formación de gragea, levigado, emulsión, encapsulación, atrapado o compresión.

10 Las composiciones farmacéuticas incluirán al menos un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X) como un principio activo en forma de ácido libre o base libre, o en una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Además, los métodos y composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria incluyen el uso de *N*-óxidos (si es adecuado), formas cristalinas, fases amorfas, así como metabolitos activos de estos compuestos que tienen el mismo tipo de actividad. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria existen en forma no solvatada o en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares. Las formas solvatadas de los compuestos presentados en la presente memoria también se considera que están descritos en la presente memoria.

15 Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria, que incluyen un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se formulan en cualquier forma farmacéutica adecuada, que incluyen, pero no se limitan a dispersiones orales acuosas, líquidos, geles, jarabes, elixires, suspensiones, formas farmacéuticas orales sólidas, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de fundido rápido, formulaciones efervescentes, formulaciones liofilizadas, comprimidos, polvos, píldoras, grageas, 20 cápsulas, formulaciones de liberación retardada, formulaciones de liberación prolongada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones de multipartículas y formulaciones de liberación mixta inmediata y controlada.

25 Las preparaciones farmacéuticas que se administran por vía oral incluyen cápsulas de ajuste por presión hechas de gelatina, así como cápsulas selladas, blandas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste por presión contienen los principios activos mezclados con carga tal como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato magnésico, y opcionalmente estabilizantes. En algunas realizaciones, las cápsulas de ajuste por presión no incluyen ningún otro ingrediente aparte de la cubierta de la cápsula y el principio activo. En las cápsulas blandas, los compuestos activos están disueltos o suspendidos en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. En algunas realizaciones, se añaden estabilizantes.

30 Todas las formulaciones para administración oral están en dosificaciones adecuadas para dicha administración.

En un aspecto, las formas farmacéuticas orales sólidas se preparan mezclando un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con uno o más de los siguientes: antioxidantes, agentes de sabor y materiales vehículo tales como aglutinantes, agentes de suspensión, agentes disgregantes, agentes de carga, tensioactivos, solubilizantes, estabilizantes, lubricantes, agentes humectantes y diluyentes.

35 En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas sólidas descritas en la presente memoria están en forma de un comprimido (que incluye un comprimido para suspensión, un comprimido de fundido rápido, un comprimido que se disgrega al morderlo, un comprimido de disgregación rápida, un comprimido efervescente o un comprimido oblongo), una píldora, una cápsula, una dispersión sólida, solución sólida, forma farmacéutica bioerosionable, formulaciones de liberación controlada, formulaciones de liberación pulsátil, formulaciones de liberación de multipartículas, perlas, 40 microgránulos, gránulos. En otras realizaciones, la formulación farmacéutica está en forma de un polvo. En otras realizaciones más, la formulación farmacéutica está en forma de un comprimido. En otras realizaciones, la formulación farmacéutica está en forma de una cápsula.

45 En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas sólidas, p. ej., comprimidos, comprimidos efervescentes y cápsulas, se preparan mezclando las partículas de un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con uno o más excipientes farmacéuticos para formar una composición mezclada a granel. La mezcla a granel se subdivide fácilmente en formas farmacéuticas unitarias igualmente efectivas, tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. En algunas realizaciones, las dosis unitarias individuales incluyen recubrimientos de película. Estas formulaciones se fabrican por técnicas de formulación convencionales.

50 Las técnicas de formulación convencionales incluyen, p. ej., uno o una combinación de métodos: (1) mezclado en seco, (2) compresión directa, (3) molienda, (4) granulación en seco o no acuosa, (5) granulación en húmedo o (6) fusión. Otros métodos incluyen, p. ej., secado por atomización, recubrimiento en paila, granulación en fundido, granulación, secado por atomización o recubrimiento en lecho fluidizado (p. ej., recubrimiento por el proceso Wurster), recubrimiento tangencial, pulverización superior, formación de comprimido, extrusión y similares.

55 En algunas realizaciones, los comprimidos incluirán una película que rodea el comprimido por compresión final. En algunas realizaciones, el recubrimiento de película puede proporcionar liberación retardada del compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, de la formulación. En otras realizaciones, el recubrimiento de película ayuda a la observancia del paciente (p. ej., recubrimientos Opadry® o recubrimiento con azúcar). Los recubrimientos de película que incluyen Opadry® típicamente están en el intervalo de

aproximadamente 1% a aproximadamente 3% en peso del comprimido.

5 Se puede preparar una cápsula, por ejemplo, poniendo la mezcla a granel de la formulación del compuesto descrito antes, dentro de una cápsula. En algunas realizaciones, las formulaciones (suspensiones y soluciones no acuosas) se ponen en una cápsula de gelatina blanda. En otras realizaciones, las formulaciones se ponen en cápsulas de gelatina convencionales o cápsulas que no son de gelatina, tales como cápsulas que comprenden HPMC. En otras realizaciones, la formulación se pone en una cápsula de espolvoreo, en donde la cápsula se traga entera o la cápsula se abre y el contenido se espolvorea en alimento antes de comerlo.

10 En diferentes realizaciones, las partículas del compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y uno o más excipientes se mezclan en seco y se comprimen en una masa, tal como un comprimido que tiene una dureza suficiente para proporcionar una composición farmacéutica que se disgrega sustancialmente en menos de aproximadamente 30 minutos, menos de aproximadamente 35 minutos, menos de aproximadamente 40 minutos, menos de aproximadamente 45 minutos, menos de aproximadamente 50 minutos, menos de aproximadamente 55 minutos, o menos de aproximadamente 60 minutos, después de administración oral, liberando así la formulación en el fluido gastrointestinal.

15 En otras realizaciones más, también se preparan polvos efervescentes. Se han usado sales efervescentes para dispersar medicamentos en agua para administración oral.

20 En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas orales sólidas se formulan para proporcionar una liberación controlada del compuesto activo. La liberación controlada se refiere a la liberación del compuesto activo de una forma farmacéutica en la que está incorporado, según un perfil deseado a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Los perfiles de liberación controlada incluyen, por ejemplo, perfiles de liberación sostenida, liberación prolongada, liberación pulsátil y liberación retardada. A diferencia de las composiciones de liberación inmediata, las composiciones de liberación controlada permiten el suministro de un agente a un sujeto a lo largo de un periodo de tiempo extendido según un perfil predeterminado. Dicha velocidad de liberación puede proporcionar niveles terapéuticamente eficaces del agente durante un periodo de tiempo prolongado y proporcionar así un periodo más largo de respuesta farmacológica a la vez que se minimizan los efectos secundarios, comparado con las formas farmacéuticas de liberación rápida convencionales. Dichos periodos más largos de respuesta proporcionan muchos beneficios inherentes que no se logran con las preparaciones de liberación inmediata, de actuación corta.

30 En algunas realizaciones, las formas farmacéuticas sólidas descritas en la presente memoria se formulan como formas farmacéuticas orales de liberación retardada con recubrimiento entérico, es decir, como una forma farmacéutica oral de una composición farmacéutica como se describe en la presente memoria, que usa un recubrimiento entérico para realizar la liberación en el intestino delgado o intestino grueso. En un aspecto, la forma farmacéutica con recubrimiento entérico es un comprimido por compresión o moldeado o extruido/molde (recubierto o no recubierto) que contiene gránulos, polvos, microgránulos, perlas o partículas del principio activo y/u otros componentes de la composición, que están ellos mismos recubiertos o no recubiertos. En un aspecto, la forma farmacéutica oral con recubrimiento entérico está en forma de una cápsula que contiene microgránulos, perlas o gránulos.

Se usan técnicas de recubrimiento convencionales tales como recubrimiento por pulverización o en paila para aplicar los recubrimientos. El espesor del recubrimiento debe ser suficiente para asegurar que la forma farmacéutica permanece intacta hasta llegar al sitio deseado de suministro tópico en el tracto intestinal.

40 En otras realizaciones, las formulaciones descritas en la presente memoria se suministran usando una forma farmacéutica pulsátil. Una forma farmacéutica pulsátil es capaz de proporcionar uno o más pulsos de liberación inmediata en tiempos predeterminados después de un tiempo de descanso controlado o en sitios específicos. Las formas farmacéuticas pulsátiles de ejemplo y métodos para su fabricación se describen en las patentes de EE.UU. nº 5.011.692, 5.017.381, 5.229.135, 5.840.329 y 5.837.284. En algunas realizaciones, la forma farmacéutica pulsátil incluye al menos dos grupos de partículas (es decir, multipartículas) que contiene cada uno la formulación descrita en la presente memoria. El primer grupo de partículas proporciona una dosis sustancialmente inmediata del compuesto activo tras ingerirlo un mamífero. El primer grupo de partículas puede estar no recubierto o puede incluir un recubrimiento y/o sellado. En un aspecto, el segundo grupo de partículas comprende partículas recubiertas. El recubrimiento en el segundo grupo de partículas proporciona un retraso de aproximadamente 2 horas a aproximadamente 7 horas después de la ingestión antes de la liberación de la segunda dosis. Los recubrimientos adecuados para composiciones farmacéuticas se describen en la presente memoria o en la técnica.

55 En algunas realizaciones, se proporcionan formulaciones farmacéuticas que incluyen partículas de un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y al menos un agente de dispersión o agente de suspensión para administración oral a un sujeto. Las formulaciones pueden ser polvos y/o gránulos para suspensión, y tras la mezcla con agua, se obtiene una suspensión sustancialmente uniforme.

En un aspecto, las formas farmacéuticas de formulaciones líquidas para administración oral están en forma de suspensiones acuosas seleccionadas del grupo que incluye, pero no se limita a dispersiones, emulsiones, soluciones, elixires, geles y jarabes orales acuosos farmacéuticamente aceptables. Véase, p. ej., Singh et al.,

Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2ª Ed., pág. 754-757 (2002). Además de las partículas del compuesto de fórmula (I), las formas farmacéuticas líquidas incluyen aditivos, tales como (a) agentes disgregantes; (b) agentes de dispersión; (c) agentes humectantes; (d) al menos un conservante, (e) agentes potenciadores de la viscosidad; (f) al menos un agente edulcorante, y (g) al menos un agente de sabor. En algunas realizaciones, las dispersiones acuosas pueden incluir además un inhibidor cristalino.

Las formulaciones bucales que incluyen un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administran usando una variedad de formulaciones conocidas en la materia. Por ejemplo, dichas formulaciones incluyen, pero no se limitan a las de las patentes de EE.UU. nº 4.229.447, 4.596.795, 4.755.386, y 5.739.136. Además, las formas farmacéuticas bucales descritas en la presente memoria pueden incluir además un vehículo polimérico bioerosionable (hidrolizable) que también sirve para adherir la forma farmacéutica a la mucosa oral. Para la administración bucal o sublingual, las composiciones pueden tener forma de comprimidos, pastillas para chupar, o geles formulados de forma convencional.

En algunas realizaciones los compuestos de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se preparan como formas farmacéuticas transdérmicas. En una realización, las formulaciones transdérmicas descritas en la presente memoria incluyen al menos tres componentes: (1) una formulación de un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables; (2) un potenciador de la penetración; y (3) un adyuvante acuoso. En algunas realizaciones, las formulaciones transdérmicas incluyen componentes adicionales tales como, pero no limitados a agentes gelificantes, cremas y bases de pomada. En algunas realizaciones, la formulación transdérmica incluye además un material de respaldo tejido o no tejido para potenciar la absorción y prevenir la eliminación de la formulación transdérmica de la piel. En otras realizaciones, las formulaciones transdérmicas descritas en la presente memoria pueden mantener un estado saturado o supersaturado para promover la difusión en la piel.

En un aspecto, las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica de compuestos descritos en la presente memoria, usan dispositivos de suministro transdérmico y parches de suministro transdérmico y pueden ser emulsiones lipófilas o soluciones acuosas, tamponadas, disueltos y/o dispersos en un polímero o un adhesivo. En un aspecto, dichos parches están contruidos para el suministro continuo, pulsátil o según demanda de los agentes farmacéuticos. Además, también el suministro transdérmico de los compuestos descritos en la presente memoria se puede llevar a cabo por medio de parches iontoforéticos y similares. En un aspecto, los dispositivos transdérmicos están en forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera que controla la velocidad para suministrar el compuesto a la piel del hospedante a una velocidad controlada y predeterminada a lo largo de un periodo de tiempo prolongado, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.

En un aspecto, un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se formula en una composición farmacéutica adecuada para inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa. En un aspecto, formulaciones adecuadas para inyección intramuscular, subcutánea o intravenosa incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas, estériles, fisiológicamente aceptables y polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles. Los ejemplos de excipientes, diluyentes, disolventes o vehículos acuosos o no acuosos, incluyen agua, etanol, polioles (propilenglicol, polietilenglicol, glicerol, cremophor y similares), aceites vegetales y ésteres orgánicos, tales como oleato de etilo. En algunas realizaciones, las formulaciones adecuadas para inyección subcutánea contienen aditivos tales como agentes conservantes, humectantes, emulsionantes y de dispersión. La absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable se puede realizar mediante el uso de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

Para inyecciones intravenosas, los compuestos descritos en la presente memoria se formulan en soluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como solución de Hank, solución de Ringer o tampón salino fisiológico.

Para la administración transmucosa, se usan en la formulación penetrantes adecuados para que la barrera sea permeada. Dichos penetrantes son en general conocidos en la técnica. Para otras inyecciones parenterales, las formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas o no acuosas, preferiblemente con tampones o excipientes fisiológicamente compatibles. Dichos excipientes son conocidos.

Las inyecciones parenterales pueden implican la inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma farmacéutica unitaria, p. ej., en ampollas o recipientes de múltiples dosis, con un conservante añadido. La composición farmacéutica descrita en la presente memoria puede estar en cualquier forma adecuada para la inyección parenteral como suspensiones, soluciones o emulsiones estériles en vehículo aceitosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersión. En un aspecto, el principio activo está en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado, p. ej., agua estéril exenta de pirógenos, antes de usar.

En algunas realizaciones, se pueden usar sistemas de suministro de compuestos farmacéuticos tales como, por ejemplo, liposomas y emulsiones. En algunas realizaciones, las composiciones proporcionadas en la presente

memoria también pueden incluir un polímero mucoadhesivo, seleccionado de, por ejemplo, carboximetilcelulosa, carbómero (polímero de ácido acrílico), poli(metacrilato de metilo), poliacrilamida, policarbofilo, copolímero de ácido acrílico/acrilato de butilo, alginato sódico y dextranso

- 5 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden administrar por vía tópica y se pueden formular en una variedad de composiciones administrables por vía tópica, tales como soluciones, suspensiones, lociones, geles, pastas, bastoncillos medicinales, bálsamos, cremas o pomadas. Dichos compuestos farmacéuticos contienen solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, tampones y conservantes.

Métodos de administración y regímenes de tratamiento

- 10 En una realización los compuestos de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se usan en la preparación de medicamentos para el tratamiento de enfermedades o afecciones en un mamífero que se beneficiarían de una reducción de la actividad del receptor de estrógeno. Los usos médicos descritos en la presente memoria son para el tratamiento de cualquier enfermedad o afección descrita en la presente memoria, en un mamífero que necesite dicho tratamiento, que implica la administración de composiciones farmacéuticas que incluyen al menos un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una sal farmacéuticamente aceptable, metabolito activo, profármaco o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, en cantidades terapéuticamente eficaces a dicho mamífero.

- 20 En algunas realizaciones, las composiciones que contienen el o los compuestos descritos en la presente memoria se administran para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En algunas aplicaciones terapéuticas, las composiciones se administran a un paciente que ya padece una enfermedad o afección, en una cantidad suficiente para curar o al menos detener parcialmente al menos uno de los síntomas de la enfermedad o afección. Las cantidades eficaces para este uso dependen de la gravedad y evolución de la enfermedad o afección, terapia previa, estado de salud del paciente, peso y respuesta a los fármacos, y el criterio del médico que atiende. Las cantidades terapéuticamente eficaces se determinan opcionalmente por métodos que incluyen, pero no se limitan a un ensayo clínico de aumento de la dosis.

- 30 En aplicaciones profilácticas, las composiciones que contienen los compuestos descritos en la presente memoria se administran a un paciente susceptible a o en riesgo de otra forma de tener una enfermedad, trastorno o afección particular. Dicha cantidad se define como una "cantidad o dosis profilácticamente eficaz". En este uso, las cantidades precisas también dependen del estado de salud, peso del paciente y similares. Cuando se usa en un paciente, las cantidades eficaces para este uso dependerán de la gravedad y el curso de la enfermedad, trastorno o afección, terapia previa, estado de salud del paciente y respuesta a los fármacos, y el criterio del médico que trata. En un aspecto, los tratamientos profilácticos incluyen administrar a un mamífero, que previamente ha experimentado al menos un síntoma de la enfermedad que se está tratando y actualmente está en remisión, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con el fin de prevenir la vuelta de los síntomas de la enfermedad o afección.

En algunas realizaciones en donde la afección del paciente no mejora, según criterio de médico, la administración de los compuestos es administración crónica, es decir, durante un periodo de tiempo prolongado, que incluye la duración completa de la vida del paciente con el fin de mejorar o controlar de otra forma o limitar los síntomas de la enfermedad o afección del paciente.

- 40 En algunas realizaciones en donde el estado del paciente mejora, la dosis del fármaco que se está administrando se puede reducir temporalmente o suspender temporalmente durante un determinado periodo de tiempo (es decir, un "periodo de descanso"). En realizaciones específicas, la duración del periodo de descanso es entre 2 días y 1 año, que incluye, solo a modo de ejemplo, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días, 10 días, 12 días, 15 días, 20 días, 28 días, o más de 28 días. La reducción de la dosis durante un periodo de descanso es, solo a modo de ejemplo, de 10%-100%, incluyendo, solo a modo de ejemplo, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, y 100%.

- 50 Una vez que se ha producido la mejora de las afecciones del paciente, se administra una dosis de mantenimiento, si es necesario. Posteriormente, en realizaciones específicas, la dosis o frecuencia de administración, o ambas, se reducen, en función de los síntomas, a un nivel en el que se retiene la mejora de la enfermedad, trastorno o afección. Sin embargo, en algunas realizaciones, el paciente requiere el tratamiento intermitente a largo plazo, tras cualquier recurrencia de los síntomas.

- 55 La cantidad de un agente dado que corresponde a dicha cantidad varía dependiendo de factores tales como el compuesto particular, enfermedad, afección y su gravedad, identidad (p. ej., peso, sexo) del sujeto u hospedante que necesita tratamiento, pero, no obstante, se puede determinar según las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, p. ej., el agente específico que se administra, la vía de administración, la afección que se está tratando y el sujeto u hospedante que se está tratando.

Sin embargo, en general, las dosis usadas para el tratamiento humano adulto están típicamente en el intervalo de 0,01 mg - 5000 mg al día. En un aspecto, las dosis usadas para el tratamiento humano adulto son de

aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg al día. En una realización, la dosis deseada se presenta convenientemente en una sola dosis o en dosis individuales administrados simultáneamente o a intervalos adecuados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis al día.

5 En una realización, las dosis diarias adecuadas para el compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, descrito en la presente memoria son de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal. En algunas realizaciones, la dosis diaria o la cantidad de principio activo en la forma farmacéutica son menores o mayores que los intervalos indicados en la presente memoria, basado en una serie de variables en relación con el régimen de tratamiento individual. En diferentes realizaciones, la dosis diaria y unitaria se alteran dependiendo de una serie de variables que incluyen, pero no se limitan a la actividad del compuesto usado, la enfermedad o afección que se va a tratar, el modo de administración, los requisitos del sujeto individual, la gravedad de la enfermedad o afección que se va a tratar y el criterio del profesional médico.

15 La toxicidad y eficacia terapéutica de dichos regímenes terapéuticos se determinan por procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, incluyendo, pero no limita a la determinación de la DL₅₀ y DE₅₀. La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y se expresa como la relación entre DL₅₀ y DE₅₀. En algunas realizaciones, los datos obtenidos de los ensayos de cultivo celular y estudios con animales se usan en la formulación del intervalo de dosis diario terapéuticamente eficaz y/ola cantidad de dosis unitaria terapéuticamente eficaz para usar en animales, incluyendo seres humanos. En algunas realizaciones, la cantidad de dosis diaria de los compuestos descritos en la presente memoria está dentro de un intervalo de concentraciones en la circulación que incluye la DE₅₀ con toxicidad mínima. En algunas realizaciones, el intervalo de dosis diaria y/o la cantidad de dosis unitaria varían dentro de este intervalo dependiendo de la dosis usada y la vía de administración usada.

Tratamientos de combinación

25 En algunos casos, es adecuado administrar al menos un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos.

30 En una realización, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente memoria es potenciada por la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante puede tener beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se potencia el beneficio terapéutico general al paciente). O, en algunas realizaciones, el beneficio experimentado por un paciente aumenta administrando uno de los compuestos descritos en la presente memoria con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene beneficio terapéutico.

35 En una realización específica, un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, es para la coadministración con un segundo agente terapéutico, en donde el compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y el segundo agente terapéutico modulan diferentes aspectos de la enfermedad, trastorno o afección que se está tratando, proporcionando así un mayor beneficio global que la administración de cualquiera de los agentes terapéuticos solo.

En cualquier caso, independientemente de la enfermedad, trastorno o afección que se está tratando, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

40 En algunas realizaciones, se usarán diferentes dosis terapéuticamente eficaces de los compuestos descritos en la presente memoria en la formulación de la composición farmacéutica y/o en los regímenes de tratamiento, cuando se administren los compuestos descritos en la presente memoria en combinación con uno o más agentes adicionales, tales como un fármaco terapéuticamente eficaz adicional, un adyuvante o similares. Las dosis terapéuticamente eficaces de fármacos y otros agentes para usar en regímenes de tratamiento de combinación se pueden determinar por medios similares a los expuestos en lo que antecede para los propios compuestos activos. Además, los usos médicos descritos en la presente memoria abarcan el uso de dosis metronómicas, es decir, proporcionar dosis menores, más frecuentes, con el fin de minimizar efectos secundarios tóxicos. En algunas realizaciones, un régimen de tratamiento de combinación abarca regímenes de tratamiento en los que la administración de un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se inicia antes, durante o después de tratamiento con un segundo agente descrito en la presente memoria, y continua hasta cualquier momento durante el tratamiento con el segundo agente o después de terminar el tratamiento con el segundo agente. También incluye tratamiento en los que un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y el segundo agente que se está usando en combinación, se administran simultáneamente o en tiempos diferentes y/o con intervalos de dosis decrecientes o crecientes durante el periodo de tratamiento. El tratamiento de combinación incluye además tratamientos periódicos que empiezan y se detienen en diferentes tiempos para ayudar al tratamiento clínico del paciente.

Se entiende que la pauta posológica para tratar, prevenir o mejorar el o las afecciones para las que se busca alivio, se modifica según una variedad de factores (p. ej., la enfermedad, trastorno o afección que padece el sujeto; la

edad, peso, sexo, dieta y afección médica del sujeto). Por lo tanto, en algunos casos, la pauta posológica realmente usada varía y, en algunas realizaciones, se desvía de las pautas posológicas expuestas en la presente memoria.

5 Para las terapias de combinación descritas en la presente memoria, las dosis de los compuestos coadministrados puede variar dependiendo del tipo de cofármaco usado, del fármaco específico usado, de la enfermedad o afección que se está tratando, etc. En realizaciones adicionales, cuando se coadministra con uno o más de otros agentes terapéuticos, el compuesto proporcionado en la presente memoria se administra bien simultáneamente con el uno o más de otros agentes terapéuticos, o de forma secuencial.

10 En terapias de combinación, los múltiples agentes terapéuticos (uno de los cuales es uno de los compuestos descritos en la presente memoria) se administran en cualquier orden o incluso simultáneamente. Si la administración es simultánea, los múltiples agentes terapéuticos, solo a modo de ejemplo, se proporcionan en una forma unificada única o en múltiples formas (p. ej., como una sola píldora o como dos píldoras separadas).

15 Los compuestos de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, así como las terapias de combinación, se administran antes, durante o después de la aparición de una enfermedad o afección, y el momento de administrar la composición que contiene un compuesto varía. Por lo tanto, en una realización, los compuestos descritos en la presente memoria se usan como tratamiento profiláctico y se administran de forma continua a sujetos con tendencia a desarrollar afecciones o enfermedades con el fin de prevenir la aparición de la enfermedad o afección. En otra realización, los compuestos y composiciones se administran a un sujeto durante o tan pronto como sea posible después del inicio de los síntomas. En realizaciones específicas, un compuesto descrito en la presente memoria se administra tan pronto como es factible después de detectarse o sospecharse el inicio de una enfermedad o afección, y durante un periodo de tiempo necesario para el tratamiento de la enfermedad. En algunas realizaciones, la duración requerida para el tratamiento varía y la duración del tratamiento se ajusta para adecuarse a las necesidades específicas de cada sujeto. Por ejemplo, en realizaciones específicas, un compuesto descrito en la presente memoria o una formulación que contiene el compuesto se administra durante al menos 2 semanas, de aproximadamente 1 mes a aproximadamente 5 años.

25 Agente de ejemplo para usar en terapia de combinación.

En algunas realizaciones, el tratamiento de afecciones o enfermedades dependientes del receptor de estrógeno o mediadas por el receptor de estrógeno, tales como trastornos proliferativos, que incluyen el cáncer, comprende la administración a un mamífero de un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.

30 En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se combina con terapia bloqueadora de hormonas, quimioterapia, radioterapia, anticuerpos monoclonales o combinaciones de las mismas.

35 La terapia bloqueadora de hormonas incluye el uso de agente que bloquean la producción de estrógenos o bloquean los receptores de estrógenos. En algunas realizaciones, la terapia bloqueadora de hormonas incluye el uso de moduladores del receptor de estrógeno y/o inhibidores de aromatasa. Los moduladores del receptor de estrógeno incluyen derivados de trifeniletileno (p. ej., tamoxifeno, toremifeno, droloxifeno, 3-hidroxitamoxifeno, idoxifeno, TAT-59 (un derivado fosforilado de 4-hidroxitamoxifeno) y GW5638 (un derivado de ácido carboxílico del tamoxifeno)); moduladores del receptor de estrógeno no esteroideos (p. ej., raloxifeno, LY353381 (SERM3) y LY357489); moduladores del receptor de estrógeno esteroideos (p. ej., ICI-182.780). Los inhibidores de aromatasa incluyen inhibidores de aromatasa esteroideos e inhibidores de aromatasa no esteroideos. Los inhibidores de aromatasa esteroideos incluyen, pero no se limitan a inhibidores tales como exemestano. Los inhibidores de aromatasa no esteroideos incluyen, pero no se limitan a inhibidores tales como anastrozol y letrozol.

La quimioterapia incluye el uso de agentes antineoplásicos.

Los anticuerpos monoclonales incluyen, pero no se limitan a trastuzumab (Herceptin).

45 En algunas realizaciones, el al menos un agente terapéutico adicional para usar en combinación con los compuestos de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, incluye uno o más de los siguientes: abiraterona; abarelix; adriamicina; aactinomicina; acivicina; aclarubicina; hidrocloreto de acodazol; acronina; adozelesina; aldesleukina; alemtuzumab; alopurinol; alitretinoína; altretamina; ambomicina; acetato de ametantrona; aminoglutetimida; ácido aminolevulínico; amifostina; amsacrina; anastrozol; antramincina; aprepitant; trióxido de arsénico; asparaginasa; asperlina; azacitidina; azetepa; azotomicina; batimastat; hidrocloreto de bendamustina; benzodopa; bevacizumab; bexaroteno; bicalutamida; hidrocloreto de bisantreno; dimesilato de bisnafida; bizelesina; bleomicina; sulfato de bleomicina; bortezomib; brequinar de sodio; bropirimina; busulfán; cactinomicina; calusterona; caracemida; carbetimer; carboplatino; carmustina; hidrocloreto de carubicina; carzelesina; capecitabina; cedefingol; cetuximab; chlorambucilo; cirolemicina; cisplatino; cladribina; clofarabina; mesilato de crisnatol; ciclofosfamida; citarabina; dacarbazina; dasatinib; hidrocloreto de daunorubicina; dactinomicina; darbeopetin alfa; decitabina; degarelix; denileukina difitox; dexormaplatino; hidrocloreto de dexrazoxano; dezaguanina; mesilato de dezaguanina; diaziquna; docetaxel; doxorubicina; hidrocloreto de doxorubicina; droloxifeno; citrato de droloxifeno; propionato de dromostanolona; duazomicina; edatrexato;

5 hidrocloruro de eflornitina; elsamitrucina; eltrombopag olamina; enloplatino; enpromato; epipropidina; hidrocloruro de epirubicina; epoetina alfa; erbulozol; hidrocloruro de erlotinib; hidrocloruro de esorubicina; estramustina; fosfato de sodio y estramustina; etanidazol; etopósido; fosfato de etopósido; etoprina; everolimus; exemestano; hidrocloruro de fadrozol; fazarabina; fenretinida; filgrastim; floxuridina; fosfato de fludarabina; fluorouracilo; flucitabina; fosquidona;

10 fostriecina de sodio; fulvestrant; gefitinib; gemcitabina; hidrocloruro de gemcitabina; gemcitabina-cisplatino; gemtuzumab ozogamicina; acetato de goserelina; acetato de histrelina; hidroxiiurea; hidrocloruro de idarubicina; ifosfamida; iimofosina; ibritumomab tiuxetán; idarubicina; ifosfamida; mesilato de imatinib; imiquimod; interleuquina I1 (incluyendo interleuquina II recombinante, o rIL2), interferón alfa-2a; interferón alfa-2b; interferón alfa-n1; interferón alfa-n3; interferón beta-1 a; interferón gamma-1 b; ioprolatino; hidrocloruro de irinotecán; ixabepilona; acetato de lanreotida; lapatinib; lenalidomida; letrozol; acetato de leuprolida; leucovorina de calcio; acetato de leuprolida; levamisol; citarabina liposomal; hidrocloruro de liarozol; lometrexol de sodio; lomustina; hidrocloruro de losoxantrona; masoprocol; maitansina; hidrocloruro de mecloretamina; acetato de megestrol; acetato de melengestrol; melfalán; menogarilo; mercaptopurina; metotrexato; metotrexato de sodio; metoxsalen; metoprina; meturedpa; mitindomida; mitocarcina; mitocromina; mitogilina; mitomalcina; mitomicina C; mitosper; mitotano; hidrocloruro de mitoxantrona;

15 ácido micofenólico; fenpropionato de nandrolona; nelarabina; nilotinib; nocodazol; nofetumomab; nogalamicina; ofatumumab; oprelvekin; ormaplatino; oxaliplatino; oxisurán; paclitaxel; palifermina; hidrocloruro de palonosetrón; pamidronato; pegfilgrastim; pemetrexed de disodio; pentostatina; panitumumab; hidrocloruro de pazopanib; pemetrexed de disodio; plerixafor; pralatrexato; pegaspargasa; peliomicina; pentamustina; sulfato de peplomicina; perfosfamida; pipobromán; pipsulfán; hidrocloruro de piroxantrona; plicamicina; plomestano; porfimer de sodio; porfiromicina; prednimustina; hidrocloruro de procarbazona; puomicina; hidrocloruro de puomicina; pirazofurina;

20 quinacrina; hidrocloruro de raloxifeno; rasburicasa; vacuna bivalente de HPV recombinante; vacuna tetravalente de HPV recombinante; riboprina; roglitimida; rituximab; romidepsina; romiplostim; safingol; hidrocloruro de safingol; sargramostim; semustina; simtrazeno; sipuleucel-T; sorafenib; sparfosato de sodio; sparsomicina; hidrocloruro de espirogermanio; espiromustina; espiroplatino; streptonigrina; estreptozocina; sulofenur; malato de sunitinib; talisomicina; citrato de tamoxifeno; tecogalan de sodio; tegafur; hidrocloruro de teloxantrono; temozolomida; temoporfina; tamsirolimus; tenipósido; teroxirona; testolactona; talidomida; tiamiprina; tioguanina; tiotepa; tiazofurina; tirapazamina; hidrocloruro de topotecan; toremifeno; tositumomab y I-131 yoduro de tositumomab; trastuzumab; acetato de trestolona; tretinoína; fosfato de triciribina; trimetrexato; glucuronato de trimetrexato; triptorelina; hidrocloruro de tubulozol; mostaza de uracilo; uredepa; valrubicina; vaporeotida; verteporfina; vinblastina; sulfato de vinblastina; sulfato de vincristina; vindesina; sulfato de vindesina; sulfato de vinepidina; sulfato de vinglicinato; sulfato de vinleurosina; tartrato de vinorelbina; sulfato de vinrosidina; sulfato de vinzolidina; vorinostat; vorozol; zeniplatino; zinostatina; ácido zoledrónico; o hidrocloruro de zorubicina.

35 En algunas realizaciones, el al menos un agente quimioterapéutico adicional se selecciona, solo a modo de ejemplo, de alemtuzumab, trióxido de arsénico, asparaginasa (pegilada o no), bevacizumab, cetuximab, compuestos basados en platino tales como cisplatino, cladribina, daunorubicina/doxorubicina/idarubicina, irinotecán, fludarabina, 5-fluorouracilo, gemtuzumab, metotrexato, taxol, temozolomida, tioguanina, o clases de fármacos que incluyen hormonas (un antiestrógeno, un antiandrógeno o análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, interferones tales como interferón alfa, mostazas nitrogenadas tales como busulfán o melfalán o mecloretamina, retinoides tales como tretinoína, inhibidores de topoisomerasa tales como irinotecán o topotecán, inhibidores de tirosina quinasa tales como gefitinib o imatinib, o agentes para tratar signos o síntomas inducidos por dicha terapia que incluyen el alopurinol, filgrastim, granisetrón/ondansetrón/palonosetrón, dronabinol.

45 En un aspecto, el compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra o formula en combinación con uno o más agentes antineoplásicos. En algunas realizaciones, uno o más de los agentes antineoplásicos son agentes proapoptóticos. Los ejemplos de agentes antineoplásicos incluyen, pero no se limitan a cualquiera de los siguientes: gossipol, genasense, polifenol E, clorofusina, ácido retinoico todo trans (ATRA), briostatina, tligando inductor de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral (TRAIL), 5-aza-2'-desoxicitidina, ácido retinoico todo trans, doxorubicina, vincristina, etopósido, gemcitabina, imatinib, geldanamicina, 17-N-Alilamino-17-desmetoxigeldanamicina (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 11-7082, PKC412, o PD184352, paclitaxel, y análogos de paclitaxel. Los compuestos que tienen la cadena principal de taxano básica como característica estructural común, también han mostrado la capacidad de detener las células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados y pueden ser útiles para tratar el cáncer en combinación con los compuestos descritos en la presente memoria.

55 Ejemplos adicionales de agentes antineoplásicos para usar en combinación con los compuestos de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyen inhibidores de la señalización de proteína quinasa activada por mitógenos, p. ej., U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannina, o LY294002; inhibidores de Syk; inhibidores de mTOR; y anticuerpos (p. ej., rituxán).

60 Ejemplos adicionales de agentes antineoplásicos para usar en combinación los compuestos de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyen inhibidores de aromatasa. Los inhibidores de aromatasa incluyen inhibidores de aromatasa esteroideos e inhibidores de aromatasa no esteroideos. Los inhibidores de aromatasa esteroideos incluyen, pero no se limitan a exemestano. Los inhibidores de aromatasa no esteroideos incluyen, pero no se limitan a inhibidores tales como anastrozol y letrozol.

- Otros agentes antineoplásicos más para usar en combinación con los compuestos de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyen agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales, u hormonas, p. ej., mostazas nitrogenadas (p. ej., mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, etc.), sulfonatos de alquilo (p. ej., busulfano), nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomustina, etc.), o triazenos (decarbазina, etc.). Los ejemplos de antimetabolitos incluyen, pero no se limitan a análogo de ácido fólico (p. ej., metotrexato), o análogos de pirimidina (p. ej., citarabina), análogos de purina (p. ej., mercaptopurina, tioguanina, pentostatina).
- Los ejemplos de productos naturales para usar en combinación con los compuestos de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero no se limitan a alcaloides de la vinca (p. ej., vinblastina, vincristina), epipodofilotoxinas (p. ej., etopósido), antibióticos (p. ej., daunorubicina, doxorubicina, bleomicina), enzimas (p. ej., L-asparaginasa), o modificadores de la respuesta biológica (p. ej., interferón alfa).
- Los ejemplos de agentes alquilantes para usar en combinación con los compuestos de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, incluyen, pero no se limitan a mostazas nitrogenadas (p. ej., mecloroetamina, ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, etc.), etilenimina y metilmelaminas (p. ej., hexametilmelamina, tiotepá), sulfonatos de alquilo (p. ej., busulfán), nitrosoureas (p. ej., carmustina, lomustina, semustina, estreptozocina, etc.), o triazenos (decarbазina, etc.).
- En algunas realizaciones, compuestos de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se usan para tratar el cáncer en combinación con: un segundo antiestrógeno (p. ej., tamoxifeno), un antiandrógeno (p. ej., bicalutamida, flutamida), un análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (p. ej., leuprolida).
- Otros agentes que se pueden usar en los métodos y composiciones descritos en la presente memoria para el tratamiento o prevención del cáncer incluyen complejos de coordinación de platino (p. ej., cisplatino, carboplatino), antracenediona (p. ej., mitoxantrona), urea sustituida (p. ej., hidroxiourea), derivado de metil-hidrazina (p. ej., procarbазina), supresores adrenocorticales (p. ej., mitotana, aminoglutetimida).
- Los ejemplos de agentes antineoplásicos que actúan deteniendo las células en las fases G2-M debido a los microtúbulos estabilizados incluyen, sin limitación, los siguientes fármacos comercializados y fármacos en desarrollo: erbulozol, dolastatina 10, isetionato de mivobulina, vincristina, NSC-639829, discodermolida, ABT-751, altoritrinas (tales como altoritrina A y altoritrina C), espongiestatinas (tales como espongiestatina 1, espongiestatina 2, espongiestatina 3, espongiestatina 4, espongiestatina 5, espongiestatina 6, espongiestatina 7, espongiestatina 8, y espongiestatina 9), hidrocioruro de cemadotina, epotilonas (tales como epotilona A, epotilona B, epotilona C, epotilona D, epotilona E, epotilona F, N-óxido de epotilona B, N-óxido de epotilona A, 16-aza-epotilona B, 21-aminoepotilona B, 21-hidroxiopotilona D, 26-fluoroepotilona, auristatina PE, soblidotina, sulfato de vincristina, criptoficina 52, vitilevuamida, tubulisina A, canadensol, centaureidina, oncocidina A1 fijianolida B, laulimalida, narcosina, nascapina, hemiasterlina, vanadocena acetilacetato, indanocina eleuterobinas (tales como desmetileleuterobina, desaetileleuterobina, isoeleuherobina A, y z-eleuterobina), caribaeosida, caribaeolina, halicondrina B, diazonamida A, tacionalolida A, diozostatina, (-)-fenilhistina, mioseverina B, resverastatina-fosfato de sodio.
- En un aspecto, un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se coadministra con agentes trombolíticos (p. ej., alteplasa anistreplasa, estreptoquinasa, uroquinasa, o activador tisular del plasminógeno), heparina, tinzaparina, warfarina, dabigatran (p. ej., etexilato de dabigatran), inhibidores de factor Xa (p. ej., fondaparinux, draparinux, rivaroxaban, DX-9065a, otamixaban, LY517717, o YM150), ticlopidina, clopidogrel, CS-747 (prasugrel, LY640315), ximelagatran, o BIBR 1048.
- En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se usa en combinación con agente antieméticos para tratar náuseas o emesis, que pueden ser resultado del uso de un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, agente o agentes antineoplásicos y/o terapia con radiación.
- Los agentes antieméticos incluyen, pero no se limitan a: antagonistas del receptor de neuroquinina-1, antagonistas del receptor 5HT₃ (tales como ondansetrón, granisetrón, tropisetron, palonosetrón, y zatisetrón), agonistas del receptor GABA_B (tales como baclofeno), corticosteroides (tales como dexametasona, prednisona, prednisolona, u otros), antagonistas de dopamina (tales como, pero no limitado a domperidona, droperidol, haloperidol, clorpromazina, prometazina, proclorperazina, metoclopramida), antihistaminas (antagonistas del receptor de histamina H₁, tales como, pero no limitado a ciclizina, difenhidramina, dimenhidrinato, meclizina, prometazina, hidroxizina), cannabinoides (tales como, pero no limitados a cannabis, marinol, dronabinol), y otros (tales como, pero no limitados a trimetobenzamida; ginger, emetrol, propofol).
- En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se usa en combinación con un agente útil en el tratamiento de la anemia. Dicho agente de tratamiento de la anemia es, por ejemplo, un activador del receptor de eritropoyesis (tal como epoetina- α).
- En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se usa en combinación con un agente útil en el tratamiento de la neutropenia. Los ejemplos de agentes útiles en el tratamiento de la neutropenia incluyen, pero no se limitan a factor de crecimiento hematopoyético que

regula la producción y función de neutrófilos tales como un factor estimulador de la colonia de granulocitos humano, (G-CSF). Los ejemplos de un G-CSF incluyen filgrastim.

5 En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra con corticosteroides. Los corticosteroides incluyen, peso no se limitan a: betametasona, prednisona, alclometasona, aldosterona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, ciclesonida, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, cortisona, cortivazol, deflazacort, deoxicorticosterona, desonida, desoximetasona, desoxicortona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, flucorolona, fludrocortisona, fludroxicortida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina, fluocortolona, fluorometolona, fluperolona, fluprednideno, fluticasona, formocortal, halcinonida, halometasona, hidrocortisona/cortisol, aceponato de hidrocortisona, buteprato de hidrocortisona, butirato de hidrocortisona, loteprednol, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, aceponato de metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicartrato, prednisona/prednisolona, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, y ulobetasonol.

15 En una realización, un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se administra a un mamífero en combinación con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Los AINE incluyen, pero no se limitan a: aspirina, ácido salicílico, ácido genticónico, salicilato de colina y magnesio, salicilato de colina, salicilato de colina y magnesio, salicilato de calcio, flurobipirofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, nabutona, diflunisal, carprofeno, fenoprofeno, fenoprofeno de calcio, flurobipirofeno, ibuprofeno, ketoprofeno, nabutona, ketolorac, ketorolac trometamina, naproxeno, oxaprozina, diclofenaco, etodolaco, indometacina, sulindac, tolmetina, meclofenamato, meclofenamato de sodio, ácido mefenámico, piroxicam, meloxicam, inhibidores específicos de COX-2 (tales como, pero no limitado a celecoxib, rofecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib, lumiracoxib, CS-502, JTE-522, L-745,337 y NS398).

En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se coadministra con un analgésico.

25 En algunas realizaciones, un compuesto de fórmula (VI), (VIII), (IX) o (X), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se usa en combinación con terapia de radiación (o radioterapia). La terapia de radiación es el tratamiento del cáncer y otras enfermedades con radiación ionizante. La terapia de radiación se puede usar para tratar tumores sólidos localizados, tales como cánceres de la piel, lengua, laringe, cerebro, mama, próstata, colon, útero y/o cuello uterino. Se puede usar también para tratar la leucemia y linfomas (cánceres de células formadoras de sangre y sistema linfático, respectivamente).

30 Una técnica para suministrar radiación a células de cáncer es poner implantes radiactivos directamente en un tumor o cavidad corporal. Esto se llama radioterapia interna (la braquiterapia, irradiación intersticial e irradiación intracavitaria son tipos de radioterapia interna). En el uso de radioterapia interna, la dosis de radiación se concentra en una zona pequeña, y el paciente permanece en el hospital unos días. La radioterapia interna se usa con frecuencia en cánceres de la lengua, útero, próstata, colon y cuello uterino.

35 El término "radioterapia" o "radiación ionizante" incluye todas las formas de radiación, incluyendo, pero no limitado a la radiación α , β y γ y luz ultravioleta.

Kits/artículos manufacturados

40 Para usar en las aplicaciones terapéuticas descritas en la presente memoria, también se describen en la presente memoria kits y artículos manufacturados. Dichos kits pueden comprender un soporte, envase o recipiente que está compartimentalizado para recibir uno o más recipientes tales como viales, tubos y similares, comprendiendo cada uno de los recipientes uno de los elementos separados para usar en un método descrito en la presente memoria. Los recipientes adecuados incluyen, por ejemplo, frascos, viales, jeringas y tubos de ensayo. Los recipientes están formados de cualquier material aceptable, incluyendo, p. ej., vidrio o plástico.

45 Por ejemplo, el o los recipientes pueden comprender uno o más compuestos descritos en la presente memoria, opcionalmente en una composición o en combinación con otro agente como se describe en la presente memoria. El o los recipientes tienen opcionalmente un puerto de acceso estéril (por ejemplo, el recipiente puede ser una bolsa de disolución intravenosa o un vial que tiene un tapón perforable mediante una aguja de inyección hipodérmica. Dichos kits comprenden opcionalmente un compuesto con una descripción o etiqueta identificativa o instrucciones relacionadas con su uso en los usos médicos descritos en la presente memoria.

50 Un kit típicamente comprenderá uno o más recipientes adicionales, cada uno con uno o más de diferentes materiales (tales como reactivos, opcionalmente en forma concentrada y/o dispositivos) convenientes desde el punto de vista comercial y del usuario para usar un compuesto descrito en la presente memoria. Los ejemplos no limitantes de dichos materiales incluyen, pero no se limitan a tampones, diluyentes, filtros, agujas, jeringas; soporte, envase, recipiente, etiquetas de vial y/o tubo que citan el contenido y/o instrucciones de uso, y prospectos con instrucciones de uso. Típicamente también se incluirá un conjunto de instrucciones.

Puede haber o estar asociada con el recipiente una etiqueta. Una etiqueta puede estar sobre un recipiente cuando las letras, números u otros caracteres que forman la etiqueta están unidos, moldeados o grabados en el propio

recipiente; una etiqueta puede estar asociada con un recipiente cuando está presente dentro de un receptáculo o soporte que contiene también el recipiente, p. ej., como un prospecto. Una etiqueta se puede usar para indicar que los contenidos son para usar para una aplicación terapéutica específica. La etiqueta también puede indicar instrucciones de uso de los contenidos, tales como los usos médicos descritos en la presente memoria.

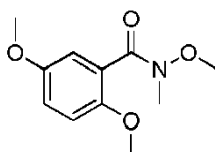
5 Ejemplos

Estos ejemplos se proporcionan para fines ilustrativos solo y no limitan el alcance de las reivindicaciones proporcionadas en la presente memoria. Los compuestos que no están dentro del alcance reivindicado son compuestos de referencia.

Síntesis de compuestos

10 Compuesto intermedio 1

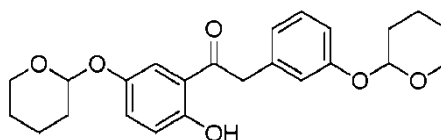
N,2,5-Trimetoxi-N-metilbenzamida



15 A una disolución de ácido 2,5-dimetoxibenzoico (6,00 g, 33,0 mmol) en DCM (100 ml) se añadió cloruro de oxalilo (3,6 ml, 41,3 mmol) y después DMF (0,2 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y el disolvente se separó a presión reducida. El material bruto se puso con vacío durante 30 min para separar todo el cloruro de oxalilo. A una mezcla del residuo e hidrócloruro de N,O-dimetilhidroxilamina (4,03 g, 41,32 mmol) en DCM (100 ml) a 0°C, se añadió gota a gota trietilamina (6,8 ml, 48,78 mmol). La disolución se agitó a 0°C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 30 min adicionales. La reacción se diluyó con DCM (50 ml), se lavó (2x100 ml de H₂O, 100 ml de salmuera), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó en una columna de gel de sílice para dar la N,2,5-trimetoxi-N-metilbenzamida (7,32 g, 99%) en forma de un aceite transparente que solidificó con el tiempo. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,90 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,58 (s an., 3H), 3,32 (s an., 3H).

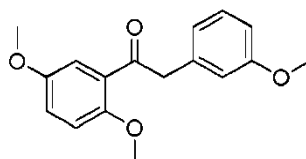
Compuesto intermedio 2

1-(2-Hidroxi-5-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)-2-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)etanona



25

Etapa 1: 1-(2,5-Dimetoxifenil)-2-(3-metoxifenil)etanona



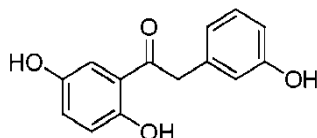
30 A una mezcla de magnesio (2,88 g, 118 mmol) y yodo (1 cristal) en THF (30 ml) se añadió una porción de 5 ml de una disolución de cloruro de 3-metoxibencilo (12,8 ml, 88,1 mmol) en THF (60 ml). La mezcla de reacción se agitó hasta desaparición del color y se añadió gota a gota la disolución que quedaba de cloruro de 3-metoxibencilo a lo largo de 45 min. La mezcla se calentó a 60°C durante 1 h, se enfrió a 0°C, y después se añadió a lo largo de 30 min a una disolución del compuesto intermedio 1 (6,65 g 29,6 mmol) en THF (70 ml) a 0°C. La reacción se agitó durante 30 min a 0°C y se inactivó con salmuera (50 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml), y los extractos orgánicos combinados se lavaron (50 ml de salmuera), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida para dar la 1-(2,5-dimetoxifenil)-2-(3-metoxifenil)etanona (7,99 g, 95%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,25 (m, 2H), 7,01 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,83 (m, 3H), 4,30 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).

35

Nota: Para otros compuestos sintetizados usando esta reacción, el tiempo, temperatura, disolvente, concentración y equivalentes pueden variar dependiendo del reactivo de Grignard usado. Esta reacción se puede inactivar con HCl y puede necesitar ser purificada por cromatografía en gel de sílice.

40

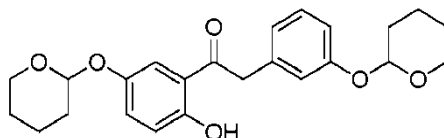
Etapa 2: 1-(2,5-Dihidroxifenil)-2-(3-hidroxifenil)etanona



5 A una disolución de 1-(2,5-dimetoxifenil)-2-(3-metoxifenil)etanona (3,35 g, 11,7 mmol) en DCM (50 ml) a -78°C , se añadió gota a gota BBr_3 (1 M en DCM, 48,0 ml, 48,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 0°C , se agitó durante 30 min, se volvió a enfriar a -78°C , y después se inactivó con metanol (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida y se purificó en una columna de gel de sílice para dar la 1-(2,5-dihidroxifenil)-2-(3-hidroxifenil)etanona (1,78 g, 62%) en forma de un sólido amarillo. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 11,24 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,10 (t, 1H), 6,98 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,70 (m, 3H), 4,24 (s, 2H).

10 Nota: Para este compuesto u otros compuestos sintetizados usando esta reacción, se puede usar un procedimiento de tratamiento alternativo: después de inactivar con metanol, la mezcla de reacción se lavó (disolución saturada de NaHCO_3 y salmuera), se secó sobre Na_2SO_4 , se concentró a presión reducida, y después se purificó en una columna de gel de sílice.

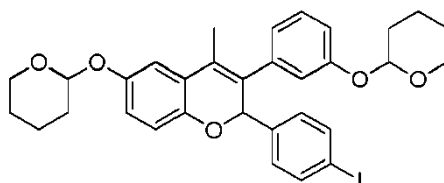
Etapa 3: 1-(2-Hidroxi-5-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)-2-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)etanona



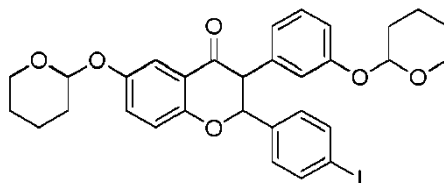
15 A una mezcla de 1-(2,5-dihidroxifenil)-2-(3-hidroxifenil)etanona (1,50 g, 6,15 mmol) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (320 mg, 1,27 mmol) en DCM (40 ml) se añadió 3,4-dihidro-2H-piran (2,65 g, 30,8 mmol) en DCM (6 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y se diluyó con DCM (100 ml). La disolución se lavó (2x50 ml de disolución saturada de NaHCO_3 , 50 ml de salmuera), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó en una columna de gel de sílice para dar la 1-(2-hidroxi-5-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)-2-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)etanona (2,42 g, 96%) en forma de un aceite amarillo que solidificó con el tiempo. RMN ^1H (CDCl_3): δ 11,88 (s, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,00 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 5,42 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,62 (m, 2H), 1,55-2,07 (m, 12H).

Compuesto intermedio 3

25 2-(4-Yodofenil)-4-metil-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)-2H-cromeno



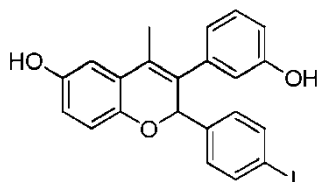
Etapa 1: 2-(4-Yodofenil)-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)croman-4-ona



30 Una disolución del compuesto intermedio 2 (2,41 g, 5,84 mmol), 4-yodobenzaldehído (1,37 g, 5,91 mmol), piperidina (166 mg, 1,95 mmol), y DBU (301 mg, 1,98 mmol) en *s*-butanol (10 ml) se calentó a reflujo. Usando una trampa de Dean-Stark se recogió la mitad (5 ml) del disolvente a lo largo de 45 min, y la reacción se mantuvo a reflujo sin más concentración durante 45 min adicionales. La mezcla de reacción se enfrió a 90°C , se añadió *i*-propanol (10 ml), y la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. El precipitado resultante se recogió por filtración para dar la 2-(4-yodofenil)-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)croman-4-ona (3,17 g, 87%) en forma de un sólido blanco. RMN ^1H (DMSO-d_6): δ 7,63 (d, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,21 (d, 2H), 7,07 (m, 2H), 6,79 (m, 3H), 5,88 (m, 1H), 5,48 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,60 (d, 1H), 3,40-3,80 (m, 4H), 1,55-1,90 (m, 12H).

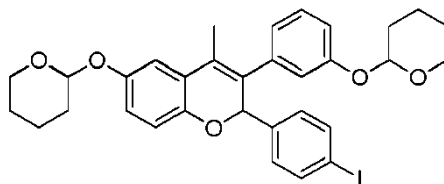
Nota: Para este compuesto y otros compuestos sintetizados usando esta reacción, i) el tiempo de reflujo puede ser más largo (1-6h), ii) se ha usado éter de petróleo en lugar de isopropanol, iii) el tiempo de agitación después de enfriar a temperatura ambiente puede ser más largo (2-3 días), y iv) el producto puede necesitar ser purificado por cromatografía en gel de sílice.

5 Etapa 2: 3-(3-Hidroxifenil)-2-(4-yodofenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol



10 A una disolución de 2-(4-yodofenil)-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)croman-4-ona (1,99 g, 3,18 mmol) en THF (40 ml) a 0°C, se añadió gota a gota cloruro de metilmagnesio (3 M en THF, 4,0 ml, 12 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 15 min y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, la disolución se enfrió a 0°C, se inactivó con disolución saturada de cloruro amónico, y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (100 ml) y H₂O (50 ml), y las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró a presión reducida, y se purificó en una columna de gel de sílice para dar una espuma blanca (1,75 g). Este material purificado se calentó en ácido acético/H₂O al 80% (50 ml) durante una noche a 90°C. La disolución se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó (50 ml de H₂O, 50 ml de disolución saturada de NaHCO₃, 50 ml de salmuera), y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se separó a presión reducida, y el material bruto se purificó en una columna de gel de sílice para dar el 3-(3-hidroxifenil)-2-(4-yodofenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol (0,99 g, 68 %) en forma de un sólido de color beige. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,46 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,70 (m, 4H), 6,51 (s, 2H), 5,90 (s, 1H), 2,03 (s, 3H).

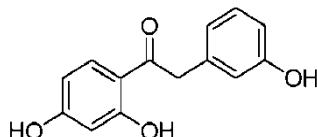
15 Etapa 3: 2-(4-Yodofenil)-4-metil-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)-2H-cromeno



20 A una disolución de 3-(3-hidroxifenil)-2-(4-yodofenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol (990 mg, 2,19 mmol) y *p*-toluenosulfonato de piridinio (115 mg, 0,458 mmol) en DCM (30 ml) se añadió 3,4-dihidro-2H-pirano (1,1 ml, 12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se diluyó con DCM (100 ml), se lavó (100 ml de disolución saturada de NaHCO₃, 2x50 ml de H₂O, 50 ml de salmuera), y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó en una columna de gel de sílice para dar el 2-(4-yodofenil)-4-metil-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)-2H-cromeno (1,30 g, 95%) en forma de una espuma blanca. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,62 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 7,10 (d, 2H), 6,92 (m, 4H), 6,81 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 6,04 (d, 1H), 5,43 (m, 1H), 5,36 (s, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,50-1,99 (m, 12H).

25 Compuesto intermedio 4

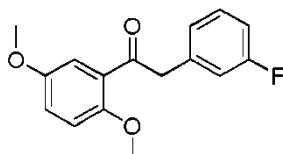
30 1-(2,4-Dihidroxifenil)-2-(3-hidroxifenil)etanona



35 Una disolución de resorcinol (3,56 g, 32,3 mmol), ácido 2-(3-hidroxifenil)acético (5,39 g, 35,4 mmol), y complejo de eterato de trifluoruro de boro (12 ml) en tolueno (10 ml) se calentó a 90°C durante 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se añadió una disolución de acetato sódico en H₂O al 12% (17 ml). Después de agitar durante 3 h, el precipitado resultante se recogió por filtración para dar la 1-(2,4-dihidroxifenil)-2-(3-hidroxifenil)etanona (4,47 g, 57%) en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 12,57 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,65 (m, 2H), 6,40 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 4,14 (s, 2H).

Compuesto intermedio 5

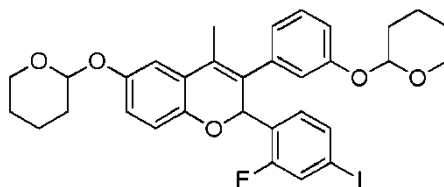
1-(2,5-Dimetoxifenil)-2-(3-fluorofenil)etanona



5 A una mezcla de magnesio (1,75 g, 72,0 mmol) en éter dietílico (7,8 ml) a 0°C se añadió una porción (0,5 ml) de una disolución de cloruro de 3-fluorobencilo (3,25 g, 22,5 mmol) en éter dietílico (30 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente para asegurar que la reacción se iniciaba, se volvió a enfriar a 0°C, y se añadió gota a gota el resto de disolución de cloruro de 3-fluorobencilo a lo largo de 2 h. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 2 h y después se añadió a una disolución del compuesto intermedio 1 (2,15 g, 9,56 mmol) en THF (20 ml) y éter dietílico (40 ml) a 0°C. La disolución se agitó durante 1 h a 0°C, se inactivó con disolución saturada de cloruro amónico (5 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (150 ml), se lavó (100 ml de salmuera), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó en una columna de gel de sílice para dar la 1-(2,5-dimetoxifenil)-2-(3-fluorofenil)etanona (2,43 g, 93%) en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,35 (m, 1H), 7,11 (m, 6H), 4,31 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

Compuesto intermedio 6

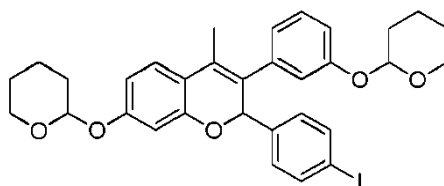
15 2-(2-Fluoro-4-yodofenil)-4-metil-6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)-2H-cromeno



20 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el compuesto intermedio 3 usando el compuesto intermedio 2 y 2-fluoro-4-yodobenzaldehído como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,61 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,85 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,45 (m, 1H), 5,37 (m, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,40-1,90 (m, 12H).

Compuesto intermedio 7

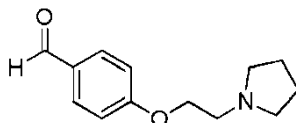
2-(4-Yodofenil)-4-metil-7-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)-2H-cromeno



25 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio 4 siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 2 (Etapa 3) y el compuesto intermedio 3. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,65 (d, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,12 (d, 2H), 6,90 (m, 3H), 6,63 (m, 1H), 6,38 (d, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,42 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,40-1,90 (m, 12H).

Compuesto intermedio 8

4-(2-(Pirrolidin-1-il)etoxi)benzaldehído

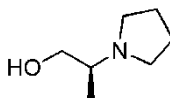


30 Una mezcla de 1-(2-cloroetil)pirrolidina (1,19 g, 8,83 mmol), 4-hidroxibenzaldehído (1,02 g, 8,33 mmol), y carbonato potásico (2,30 g, 16,7 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 60°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo (2x50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron (50 ml de salmuera), se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron. El material bruto se purificó en una columna de gel de sílice para dar

el 4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)benzaldehído (996 mg, 53%). RMN ¹H (CDCl₃): δ 9,90 (s, 1H), 7,85 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 4,22 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,69 (m, 4H), 1,82 (m, 4H).

Compuesto intermedio 9

(S)-2-(Pirrolidin-1-il)propan-1-ol



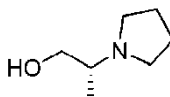
5

Una mezcla de (S)-2-aminopropan-1-ol (566 mg, 7,54 mmol), 1,4-dibromobutano, y carbonato potásico (2,09 g, 15,1 mmol) en acetonitrilo (70 ml) se calentó a reflujo durante la noche y se dejó enfriar a temperatura ambiente. El sólido insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (75 ml) y se lavó (25 ml de disolución saturada de K₂CO₃). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x25 ml) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄. El disolvente se separó a presión reducida y se purificó en una columna de gel de sílice para dar el (S)-2-(pirrolidin-1-il)propan-1-ol (630 mg, 65%) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,63 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,97 (s an., 1H), 2,69 (m, 1H), 2,60 (s an., 4H), 1,72 (s an., 4H), 1,06 (d, 3H).

10

Compuesto intermedio 10

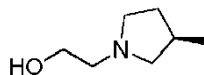
15 (R)-2-(Pirrolidin-1-il)propan-1-ol



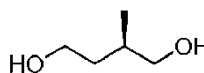
El compuesto del título se sintetizó como se describe en el compuesto intermedio 9 usando 1,4-dibromobutano y (R)-2-aminopropan-1-ol como materiales de partida. RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,61 (m, 1H), 3,38 (m, 1H), 2,97 (s an., 1H), 2,72 (m, 1H), 2,60 (s an., 4H), 1,78 (s an., 4H), 1,06 (d, 3H).

20 Compuesto intermedio 11

(R)-2-(3-Metilpirrolidin-1-il)etanol



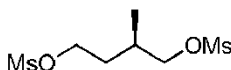
Etapa 1: (R)-2-Metilbutano-1,4-diol



25 Una disolución de (R)-2-metilsuccinato de dimetilo (25 g, 0,16 mol) en THF (200 ml) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de LAH (11,8 g, 0,31 mol) en THF (500 ml) a 0°C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó durante 17 h a temperatura ambiente. Después de completarse la reacción, la mezcla se enfrió a 0°C y el exceso de LAH se descompuso por adición sucesiva de agua (11,8 ml), disolución acuosa de NaOH al 10% (24 ml) y agua (36 ml). La mezcla después se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Después de filtrar la mezcla y lavar el sólido con éter dietílico, el filtrado y lavados combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron a vacío. El producto resultante (16,7 g, cuant.) se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,82-3,73 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,57 (dd, 1H), 3,43 (dd, 1H), 3,10 (ancho, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,64-1,56 (m, 2H), 0,93 (d, 3H).

30

Etapa 2: Dimetanosulfonato de (R)-2-metilbutano-1,4-diolo



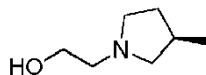
35

A una disolución de (R)-2-metilbutano-1,4-diol (30 g, 0,29 mol) en DCM (600 ml) se añadió trietilamina (100 ml, 0,72 mol). La disolución se enfrió a -20°C, y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (49 ml, 0,63 mol) a lo largo de 30 min con agitación enérgica. La mezcla resultante se agitó durante 1 h adicional mientras la temperatura se mantenía entre -20 y -15°C. La mezcla se dejó calentar a 0°C y después se vertió en disolución fría de HCl 1 N (100 ml). La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con disolución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto resultante (75,9 g, cuant.) se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (400

40

MHz, CDCl_3): δ 4,41-4,24 (m, 2H), 4,12 (dq, 2H), 3,02 (d, 6H), 2,13 (td, 1H), 1,95 (td, 1H), 1,80-1,65 (m, 1H), 1,07 (d, 3H).

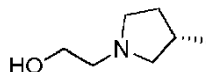
Etapa 3: (R)-2-(3-Metilpirrolidin-1-il)etanol



- 5 Una mezcla de dimetanosulfonato de (R)-2-metilbutano-1,4-diilo (30 g, 0,115 mol), 2-aminoetanol (7,0 g, 0,115 mol), y K_2CO_3 (31,7 g, 0,23 mol) en acetonitrilo (0,9 litros) se calentó a reflujo durante 20 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró con vacío para dar un residuo (una mezcla de aceite y sólido). Se añadieron DCM (300 ml) y disolución saturada de K_2CO_3 (300 ml) y se añadió justo el agua suficiente para disolver todo el sólido. La capa orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo más con DCM (2x300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida [EA/Hex/MeOH/TEA = 10:7:2:1] dio el (R)-2-(3-metilpirrolidin-1-il)etanol (4,19 g, 28%). RMN ^1H (CDCl_3): δ 3,61 (t, 2H), 2,84 (dd, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,65 (m, 1H), 2,62 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,11 (dd, 1H), 2,03 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,03 (d, 3H); MS: 130,2 (M+H) $^+$.

Compuesto intermedio 12

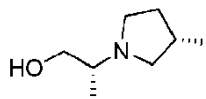
- 15 (S)-2-(3-Metilpirrolidin-1-il)etanol



- 20 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el compuesto intermedio 11 usando (S)-2-metilsuccinato de dimetilo y 2-aminoetanol como materiales de partida. RMN ^1H (CDCl_3): δ 3,66 (t, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,66 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,18 (dd, 2H), 2,05 (m, 1H), 1,40 (m, 1H), 1,04 (d, 3H); MS: 130,2 (M+H) $^+$.

Compuesto intermedio 13

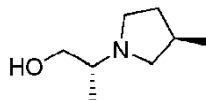
(R)-2-((S)-3-Metilpirrolidin-1-il)propan-1-ol



- 25 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el compuesto intermedio 11 usando (S)-2-metilsuccinato de dimetilo y (R)-2-aminopropan-1-ol como materiales de partida. RMN ^1H (CDCl_3): δ 3,60 (dd, 1H), 3,58 (s an., 1H), 3,40 (dd, 1H), 2,89 (dd, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,17 (dd, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,04 (m, 6H); MS: 144,3 (M+H) $^+$.

Compuesto intermedio 14

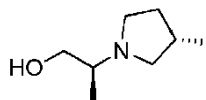
(R)-2-((R)-3-Metilpirrolidin-1-il)propan-1-ol



- 30 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el compuesto intermedio 11 usando (R)-2-metilsuccinato de dimetilo y (R)-2-aminopropan-1-ol como materiales de partida. RMN ^1H (CDCl_3): δ 3,57 (dd, 1H), 3,32 (dd, 1H), 3,02 (s an., 1H), 2,81 (dd, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,12 (dd, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,04 (m, 6H); MS: 144,3 (M+H) $^+$.

35 Compuesto intermedio 15

(S)-2-((S)-3-Metilpirrolidin-1-il)propan-1-ol

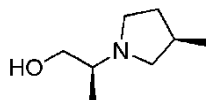


- 40 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el compuesto intermedio 11 usando (S)-2-metilsuccinato de dimetilo y (S)-2-aminopropan-1-ol como materiales de partida. RMN ^1H (CDCl_3): δ 3,57 (dd, 1H), 3,32 (dd, 1H), 3,02 (s an., 1H), 2,81 (dd, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,12 (dd, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,04

(m, 6H); MS: 144,3 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 16

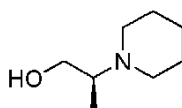
(S)-2-((R)-3-Metilpirrolidin-1-il)propan-1-ol



- 5 El dimetanosulfonato de (R)-2-metilbutano-1,4-diolo (37,5 g, 0,144 mol, de la etapa 2 del compuesto intermedio 11) se añadió a (S)-2-aminopropan-1-ol solo (54,8 g, 0,730 mol). La mezcla se agitó en un baño de agua a temperatura ambiente para minimizar la reacción exotérmica. Después de 24 h, la reacción se diluyó con DCM (150 ml), disolución saturada de K₂CO₃ (150 ml), y justo el agua suficiente (60 ml) para disolver el precipitado resultante. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con DCM (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en gel de sílice (10:7; acetato de etilo: hexanos → 10:7:2:1; acetato de etilo:hexanos:metanol:triethylamina) para dar el (S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propan-1-ol (17,9 g) en forma de un aceite amarillo. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4,33 (t, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,18 (m, 1H), 2,79 (dd, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,01 (dd, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 0,98 (d, 3H), 0,96 (d, 3H); LCMS: 144,3 (M+H)⁺.

- 15 Compuesto intermedio 17

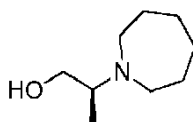
(S)-2-(Piperidin-1-il)propan-1-ol



- 20 Una mezcla de (S)-2-aminopropan-1-ol (2,0 ml, 26 mmol), 1,5-diyodopentano (4,7 ml), y carbonato de sodio (7,13 g, 67,3 mmol) en *i*-propanol (200 ml) se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se concentró, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y el sólido insoluble se separó por filtración. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice para dar el ((S)-2-(piperidin-1-il)propan-1-ol (2,0 g, 54%) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,37 (dd, 1H), 3,30 (t, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,40-1,70 (m, 6H), 0,86 (d, 3H).

Compuesto intermedio 18

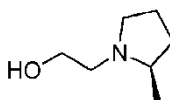
- 25 (S)-2-(Azepan-1-il)propan-1-ol



El compuesto del título se sintetizó como se describe en el compuesto intermedio 17 usando 1,6-yodohexano y (S)-2-aminopropan-1-ol como materiales de partida. RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,63 (s an., 1H), 3,34 (dd, 1H), 3,23 (t, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,75 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 1,50-1,80 (m, 8H), 0,86 (d, 3H).

- 30 Compuesto intermedio 19

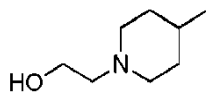
(R)-2-(2-Metilpirrolidin-1-il)etanol



- 35 Una mezcla de hidrocloreuro de (R)-2-metilpirrolidina (4 g, 0,03 mol), 2-bromoetanol (3,7 g, 0,029 mmol) y K₂CO₃ (8,28 g, 0,0618 mol) en acetonitrilo (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (100 ml). Los filtrados combinados se concentraron y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (MeOH/DCM = 1/50) para dar el (R)-2-(2-metilpirrolidin-1-il)etanol (0,9 g) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,63 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 2,24 (dt, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 1,38 (m, 1H), 1,07 (d, 3H); LCMS: 130 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 20

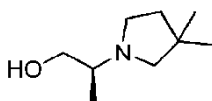
2-(4-Metilpiperidin-1-il)etanol



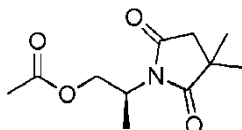
- 5 Una mezcla de 4-metilpiperidina (10 g, 0,10 mol), 2-bromoetanol (12,5 g, 0,10 mol), y trietilamina (15 g, 0,15 mol) en CHCl_3 (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. La mezcla se concentró, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con $\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O/MeOH/DCM} = 1/6/300$) para dar el 2-(4-metilpiperidin-1-il)etanol (3 g) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (CDCl_3): δ 3,57 (m, 2H), 3,24 (s an., 1H), 2,84 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 2,00 (dt, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,35 (m, 1H), 1,21 (dt, 2H), 0,89 (d, 3H); LCMS: 144 (M+H) $^+$.

Compuesto intermedio 21

- 10 (S)-2-(3,3-Dimetilpirrolidin-1-il)propan-1-ol

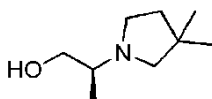


Etapa 1: Acetato de (S)-2-(3,3-dimetil-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propilo



- 15 Una suspensión de ácido 2,2-dimetilsuccínico (10,5 g, 71,7 mmol) en anhídrido acético (50 ml) se calentó a 85°C durante 30 minutos y después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en tolueno (150 ml) y se añadió (S)-2-aminopropan-1-ol (6,0 g, 80 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h en atmósfera de nitrógeno y se enfrió a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se calentó en anhídrido acético (50 ml) a 80°C en atmósfera de nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con PE/EA = 3/1) para dar el acetato de (S)-2-(3,3-dimetil-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propilo (10,1 g, 62,3%). RMN ^1H (CDCl_3) δ 4,41 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 2,50 (s, 2H), 1,97 (s, 3H), 1,37 (d, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).
- 20

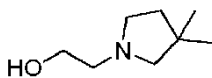
Etapa 2: (S)-2-(3,3-Dimetilpirrolidin-1-il)propan-1-ol



- 25 Una disolución de acetato de (S)-2-(3,3-dimetil-2,5-dioxopirrolidin-1-il)propilo (6,15 g, 27,1 mmol) en éter dietílico anhidro (20 ml) se añadió a una suspensión de LiAlH_4 (3,0 g, 79 mmol) en éter dietílico anhidro (250 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla de reacción se inactivó con H_2O (3 ml). La suspensión resultante se filtró, y la torta de filtración se lavó con acetato de etilo (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con $\text{DCM/MeOH} = 20/1$) para dar el (S)-2-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)propan-1-ol (2,37 g, 59%). RMN ^1H (CDCl_3): δ 3,53 (dd, 1H), 3,27 (dd, 1H), 2,70 (m, 3H), 2,37 (s, 2H), 1,55 (m, 2H), 1,07 (s, 3H), 1,06 (s, 3H), 0,94 (d, 3H); LCMS: 158 (M+H) $^+$.
- 30

Compuesto intermedio 22

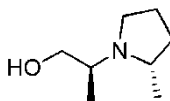
2-(3,3-Dimetilpirrolidin-1-il)etanol



- 35 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el compuesto intermedio 21 usando ácido 2,2-dimetilsuccínico y 2-aminoetanol como materiales de partida. RMN ^1H (CDCl_3): δ 3,55 (t, 2H), 3,35 (s an., 1H), 2,60 (m, 4H), 2,33 (s, 2H), 1,55 (t, 2H), 1,43 (s, 6H).

Compuesto intermedio 23

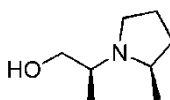
(S)-2-((S)-2-Metilpirrolidin-1-il)propan-1-ol



- 5 Una mezcla de (S)-2-aminopropan-1-ol (12,5 g, 0,166 mol), 1,4-dibromopentano (42 g, 0,18 mol) y Na₂CO₃ (53 g, 0,51 mol) en EtOH (800 ml) se calentó a 100°C durante 24 h. La mezcla se filtró y la torta de filtración se lavó con EtOH (50 ml). Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida, y el producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice (NH₄OH/MeOH/DCM = 1/6/300) para dar el (S)-2-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)propan-1-ol (2,1 g) en forma de un aceite incoloro y una mezcla bruta que contenía (S)-2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)propan-1-ol. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,22 (s an., 1H), 3,36 (dd, 1H), 3,22 (dd, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,42 (q, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,25 (m, 1H), 0,95 (d, 3H), 0,84 (d, 3H); LCMS: 144(M+H)⁺.

Compuesto intermedio 24

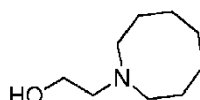
(S)-2-((R)-2-Metilpirrolidin-1-il)propan-1-ol



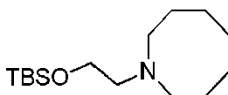
- 15 La mezcla bruta que contenía (S)-2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)propan-1-ol de la purificación del compuesto intermedio 23 se purificó más (tres veces) en una columna de gel de sílice (NH₄OH/MeOH/DCM = 1/6/300) para dar el (S)-2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)propan-1-ol (2,0 g) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,30 (s an., 1H), 3,50 (dd, 1H), 3,24 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,53 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,60 (m, 2H), 1,27 (m, 1H), 1,00 (d, 3H), 0,94 (d, 3H); LCMS: 144(M+H)⁺.

Compuesto intermedio 25

- 20 2-(Azocan-1-il)etanol

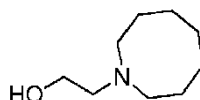


Etapa 1: 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)azocano



- 25 A una disolución de azocano (5,59 g, 49,4 mmol) y trietilamina (6,53 g, 64,7 mmol) en DCM (50 ml) a temperatura ambiente se añadió (2-bromoetoxi)(terc-butil)dimetilsilano (13,0 g, 54,4 mmol). La mezcla se agitó durante la noche, y el disolvente se separó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó (salmuera (2x)), se secó sobre Na₂SO₄ y se filtró. El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con PE/EA = 10/1) para dar el 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)azocano (11,8 g, 88%). LCMS: 272 (M+H)⁺.

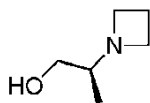
- 30 Etapa 2: 2-(Azocan-1-il)etanol



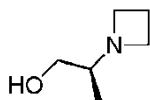
- 35 Una disolución de 1-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)azocano (9,13 g, 33,7 mmol) y TBAF (1 M en THF, 36 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró y se purificó en una columna de gel de sílice (eluyendo con DCM/MeOH = 30/1~50/1) para dar el 2-(azocan-1-il)etanol (1,96 g, 37%). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,33 (s an., 1H), 3,45 (t, 2H), 2,53 (m, 6H), 1,54 (m, 10H); LCMS: 158 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 26

(S)-2-(Azetidín-1-il)propan-1-ol



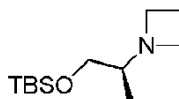
Etapa 1: (S)-2-(Azetidín-1-il)propan-1-ol



5

Una mezcla de 1,3-dibromopropano (21,1 g, 104,5 mmol), (S)-2-aminopropan-1-ol (7,48 g, 99,7 mmol), y NaHCO₃ (18,98 g, 226,0 mmol) en tolueno anhidro (150 ml) se desgasificó y se burbujeó con nitrógeno durante 10 min. La mezcla se calentó a 130°C y se agitó durante 22 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS: 116 (M+H)⁺.

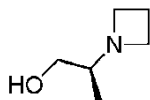
10 Etapa 2: (S)-1-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)azetidina



15

Una mezcla de (S)-2-(azetidín-1-il)propan-1-ol (99,7 mmol), TBSCl (15,8 g, 105 mmol), DMAP (1,22 g, 10 mmol), y TEA (30,3 g, 0,30 mol) en tolueno (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se separó a presión reducida. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/éter de petróleo 1:5 y después MeOH/DCM 1:10, para dar el compuesto del título (2,92 g). RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,54-3,49 (m, 1H), 3,29-3,16 (m, 5H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,87 (d, 3H), 0,03 (s, 6H); LCMS: 230 (M+H)⁺.

Etapa 3: (S)-2-(Azetidín-1-il)propan-1-ol



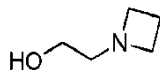
20

En un matraz de fondo redondo de 100 ml, la (S)-1-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)azetidina (10,8 g, 47,2 mmol) se disolvió en CHCl₃ (50 ml) y CH₃CN (50 ml) a temperatura ambiente. A esta disolución se añadió BF₃·Et₂O (45 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se inactivó con MeOH (50 ml), y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice. El filtrado se concentró para dar el producto bruto se purificó en una columna de gel de sílice eluida con MeOH/DCM (que contenía NH₃) 1:10, para dar el compuesto del título (3,75 g). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,36 (s an., 1H), 3,28-3,24 (m, 1H), 3,10-3,01 (m, 5H), 2,18-2,11 (m, 1H), 1,92-1,83 (m, 2H), 0,78 (d, 3H); LCMS: 116 (M+H)⁺.

25

Compuesto intermedio 27

2-(Azetidín-1-il)etanol

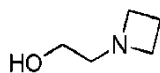


30 Etapa 1: Azetidina



Una mezcla de hidrócloruro de azetidina (40 g, 0,43 mol) y NaOH (20 g, 0,50 mol) en H₂O (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La fase orgánica se formó lentamente y se separó de la fase acuosa. La capa orgánica se destiló para dar el compuesto del título (18 g). pe: 60°C (bibl.: 61-62°C).

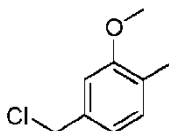
35 Etapa 2: 2-(Azetidín-1-il)etanol



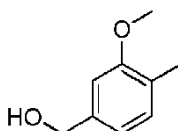
5 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se disolvió azetidina (8,22 g, 144,4 mmol) en CH₃CN (200 ml) a temperatura ambiente. A esta disolución se añadieron lentamente Cs₂CO₃ (47,1 g, 144,5 mmol) y 2-bromoetanol (18,3 g, 146 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. La mezcla se filtró, y el sólido se lavó con CH₃CN. Los filtrados combinados se concentraron, y el residuo se destiló con vacío mediante una bomba de aceite. La fracción con punto de ebullición 84°C se recogió y se purificó más mediante una columna de gel de sílice eluida con MeOH/DCM (que contenía NH₃) 1:10, para dar el compuesto del título (1,5 g). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,30 (ancho, 1H), 3,30-3,25 (m, 2H), 3,06 (t, 4H), 2,36 (t, 2H), 1,90 (pent, 2H); LCMS: 102 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 28

10 4-(Clorometil)-2-metoxi-1-metilbenceno

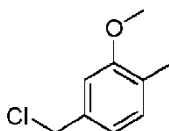


Etapa 1: (3-Metoxi-4-metilfenil)metanol



15 A una disolución de ácido 3-metoxi-4-metilbenzoico (20,0 g, 0,12 mol) en THF seco (200 ml) a 0°C, se añadió lentamente LiAlH₄ (6,9 g). La reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Se añadió lentamente agua (20 ml) a 0°C, y después se añadió disolución acuosa de NaOH al 15% (50 ml). La mezcla se filtró, y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido (16,0 g). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,13 (d, 1H), 6,85-6,79 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

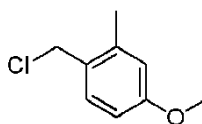
20 Etapa 2: 4-(Clorometil)-2-metoxi-1-metilbenceno



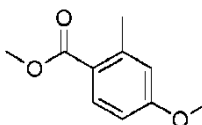
25 A una disolución de (3-metoxi-4-metilfenil)metanol (2,0 g, 13,0 mmol) en DCM seco (20 ml) a 0°C, se añadió lentamente SOCl₂ (3,1 g, 26,0 mmol). La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. La mezcla se evaporó, y el residuo se disolvió en DCM (20 ml). La mezcla se lavó con disolución saturada de NaHCO₃ (3 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título en forma de aceite marrón (2,1 g).

Compuesto intermedio 29

1-(Clorometil)-4-metoxi-2-metilbenceno



Etapa 1: 4-Metoxi-2-metilbenzoato de metilo

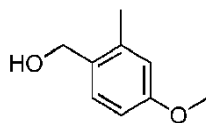


30 A una suspensión de ácido 4-hidroxi-2-metilbenzoico (10,0 g, 65,7 mmol) y carbonato de cesio (53,5 g, 164,3 mmol) en DMF (70 ml) a 0°C, se añadió yodometano (10,3 ml, 164,3 mmol) en DMF (10 ml) a lo largo de 20 min. La reacción se calentó de 0°C a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y se lavó con éter. El filtrado se lavó con agua y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con éter (3 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con H₂O y después salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida para dar el 4-metoxi-2-metilbenzoato de metilo (11,4 g) en forma de un aceite amarillo. RMN ¹H

35

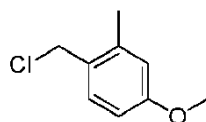
(300 MHz, CDCl₃): δ 7,95 (m, 1H), 6,76 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,62 (s, 3H).

Etapa 2: (4-Metoxi-2-metilfenil)metanol



5 A una disolución de 4-metoxi-2-metilbenzoato de metilo (11,4 g, 63,3 mmol) en THF (65 ml) a 0°C, se añadió LiAlH₄ (1 M en éter, 76,0 ml, 75,9 mmol) mediante un embudo de adición a lo largo de 50 min. Se retiró el baño de agua y hielo, y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 min. Tras completarse, la reacción se enfrió a 0°C y se añadió sulfato de sodio decahidrato en porciones hasta cesar el burbujeo. La reacción después se diluyó con éter y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para dar el (4-metoxi-2-metilfenil)metanol (8,2 g) en forma de un aceite transparente. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,23 (d, 1H), 6,72 (m, 2H), 4,63 (d, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,42 (t, 1H).

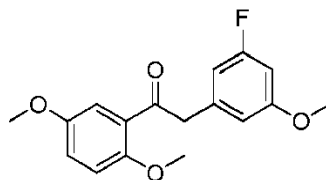
Etapa 3: 1-(Clorometil)-4-metoxi-2-metilbenceno



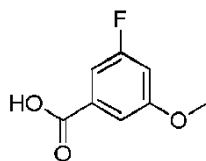
15 A una disolución de (4-metoxi-2-metilfenil)metanol (8,2 g, 54,0 mmol) y trietilamina (9,1 ml, 65,0 mmol) en tolueno (100 ml) a 0°C, se añadió cloruro de metanosulfonilo (5,1 ml, 65,0 mmol) mediante una jeringa a lo largo de 20 min. Se retiró el baño de agua y hielo y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se calentó a 80°C durante 3 días, y después se concentró. La reacción se diluyó con DCM, se lavó con H₂O (3 x 100 ml) y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida para dar el 1-(clorometil)-4-metoxi-2-metilbenceno (8,1 g) en forma de un aceite marrón oscuro. RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,25 (d, 1H), 6,75 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,43 (s, 3H).

20 Compuesto intermedio 30

1-(2,5-Dimetoxifenil)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)etanona

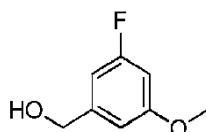


Etapa 1: Ácido 3-fluoro-5-metoxibenzoico



25 A una disolución de ácido 3,5-difluoro-benzoico (6,38 g, 40,3 mmol) en DMF (10 ml), se añadió NaOMe (6,48 g, 121 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 120°C durante 12 h, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El sólido obtenido se disolvió en H₂O y el pH se ajustó a 3~4 con disolución acuosa de HCl 4 M. La mezcla se filtró de nuevo y el sólido blanco se lavó con agua (3 x 10 ml) para dar 5,1 g de ácido 3-fluoro-5-metoxibenzoico. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,37-7,43 (m, 2H), 6,83-6,88 (m, 1H), 3,86 (s, 3H).

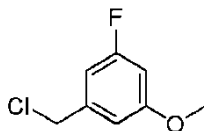
30 Etapa 2: (3-Fluoro-5-metoxifenil)metanol



A una disolución de ácido 3-fluoro-5-metoxibenzoico (5,1 g, 30 mmol) en éter seco a 0°C, se añadió lentamente LiAlH₄ (3,44 g, 90 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y se inactivó por

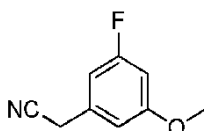
adición lenta de disolución acuosa de HCl 1 M (30 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar 4,9 g de (3-fluoro-5-metoxifenil)metanol. RMN ¹H (CDCl₃): δ 6,67-6,70 (m, 2H), 6,50-6,55 (m, 1H), 4,64 (d, 2H), 3,79 (s, 3H).

Etapa 3: 1-(Clorometil)-3-fluoro-5-metoxibenceno



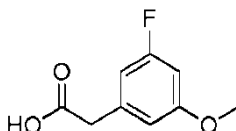
5 A una disolución de (3-fluoro-5-metoxifenil)metanol (4,9 g, 30 mmol) en CCl₄ (50 ml), se añadió PCl₅ (13 g, 60 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A esta mezcla se añadió lentamente disolución acuosa saturada de Na₂CO₃ hasta ajustar el pH a 7~8. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 15 ml), y la fase orgánica se concentró para dar un aceite incoloro, que se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (100% de éter de petróleo) para dar 2,9 g de 1-(clorometil)-3-fluoro-5-metoxibenceno. RMN ¹H (CDCl₃): δ 6,68-6,72 (m, 2H), 6,54-6,59 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,81 (s, 3H).

Etapa 4: 2-(3-Fluoro-5-metoxifenil)acetonitrilo



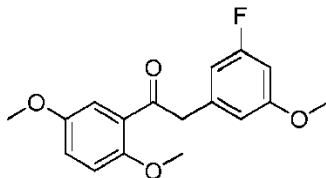
15 A una disolución de 1-(clorometil)-3-fluoro-5-metoxibenceno (2,9 g, 17 mmol) en DMSO (20 ml), se añadió una disolución de KCN (2,2 g, 34 mmol) y KI (5,6 g, 34 mmol) en H₂O (10 ml). La mezcla se agitó a 45°C durante 6 h, se vertió en H₂O (20 ml), y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 10 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para dar 2,62 g de 2-(3-fluoro-5-metoxifenil)acetonitrilo. RMN ¹H (CDCl₃): δ 6,62-6,68 (m, 2H), 6,56-6,60 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (s, 2H).

Etapa 5: Ácido 2-(3-fluoro-5-metoxifenil)acético



20 A una disolución de 2-(3-fluoro-5-metoxifenil)acetonitrilo (2,62 g, 16 mmol) en MeOH:H₂O (1:1; 15 ml), se añadió NaOH (1,28 g, 32 mmol). Después la mezcla se agitó a 65°C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió disolución acuosa de HCl 4 M hasta ajustar el pH a 4~5. La mezcla se filtró y el sólido obtenido se lavó con H₂O (2 x 5 ml) para dar 2,33 g de ácido 2-(3-fluoro-5-metoxifenil)acético. RMN ¹H (CDCl₃): δ 6,52-6,62 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,59 (s, 2H).

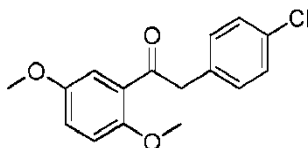
Etapa 6: 1-(2,5-Dimetoxifenil)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)etanona



30 A una disolución de 1,4-dimetoxibenceno (2,62 g, 19 mmol) en PPA (10 ml) a temperatura ambiente, se añadió ácido 2-(3-fluoro-5-metoxifenil)acético (2,33 g, 12,6 mmol). La mezcla se agitó a 80°C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, y después se añadió H₂O (100 ml). Después de extracción con acetato de etilo (3 x 50 ml), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se concentró, y el producto bruto se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1/4) para dar 1,0 g de 1-(2,5-dimetoxifenil)-2-(3-fluoro-5-metoxifenil)etanona. LCMS: 305,1 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 31

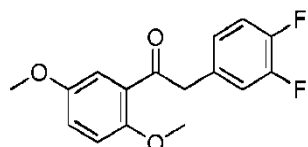
2-(4-Clorofenil)-1-(2,5-dimetoxifenil)etanona



- 5 A una disolución del compuesto intermedio 1 (3,0 g, 13,3 mmol) en THF (24 ml) a 0°C, se añadió cloruro de 4-clorobencilmagnesio (0,25 M en éter, 100 ml, 24,9 mmol) mediante jeringa a lo largo de 30 min. La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y después se calentó a temperatura ambiente a lo largo de 1 h. La mezcla se enfrió a 0°C y se neutralizó con 1,0 M disolución acuosa de HCl. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con éter (100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con H₂O (200 ml) y después salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó en una columna de gel de sílice para dar la 2-(4-clorofenil)-1-(2,5-dimetoxifenil)etanona (3,1 g) en forma de un aceite amarillo. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,38-7,33 (m, 2H), 7,22 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

Compuesto intermedio 32

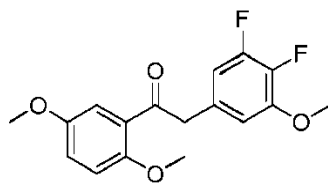
2-(3,4-Difluorofenil)-1-(2,5-dimetoxifenil)etanona



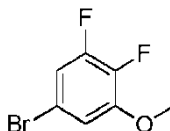
- 15 Se calentaron ácido 3,4-difluorofenilacético (3,0 g, 17,4 mmol) y 1,4-dimetoxibenceno (3,6 g, 26,1 mmol) en ácido polifosfórico (50 g) a 72°C durante 3 h. La reacción se enfrió a 50°C, y se añadió H₂O (70 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron a presión reducida. El material bruto se purificó en una columna de gel de sílice para dar la 2-(3,4-difluorofenil)-1-(2,5-dimetoxifenil)etanona (1,3 g) en forma de un sólido amarillo pálido. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,40-7,25 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 3H), 7,08-7,7,03 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

Compuesto intermedio 33

2-(3,4-Difluoro-5-metoxifenil)-1-(2,5-dimetoxifenil)etanona

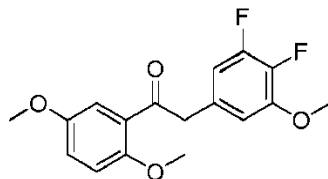


- 25 Etapa 1: 5-Bromo-1,2-difluoro-3-metoxibenceno



- 30 A una disolución de 5-bromo-2,3-difluorofenol (19 g, 90 mmol) en acetona (180 ml), se añadieron K₂CO₃ (18 g, 0,13 mol) y yodometano (25,8 g, 0,18 mol). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h. Tras completarse, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró y el filtrado se evaporó para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 80/1 ~ 40/1) para dar un líquido amarillo, 5-bromo-1,2-difluoro-3-metoxibenceno (19 g). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,00-6,88 (m, 2H), 3,89 (s, 3H).

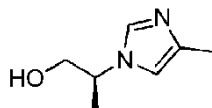
Etapa 2: 2-(3,4-Difluoro-5-metoxifenil)-1-(2,5-dimetoxifenil)etanona



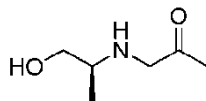
5 Un matraz de fondo redondo de 100 ml cargado con Pd₂dba₃ (69 mg, 0,075 mmol), BINAP (112 mg, 0,18 mmol), y NaO^tBu (650 mg, 6,5 mmol) se desgasicó y se llenó con N₂. Se añadió THF (20 ml), seguido de una disolución de 5-bromo-1,2-difluoro-3-metoxibenceno (1,1 g, 5 mmol) y 1-(2,5-dimetoxifenil)etanona (1,08 g, 6 mmol) en THF (10 ml). La mezcla resultante se calentó a 70°C durante 16 h. Se añadió agua (30 ml), y la mezcla se extrajo con éter (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo/acetato de etilo = 80/1 ~ 40/1) para dar la 2-(3,4-difluoro-5-metoxifenil)-1-(2,5-dimetoxifenil)etanona (0,4 g) en forma de un sólido amarillo claro. RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,24 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,68-6,61 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,78 (s, 3H); LCMS: 323 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 34

(S)-2-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-ol

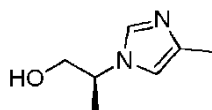


15 Etapa 1: (S)-1-((1-Hidroxipropan-2-il)amino)propan-2-ona



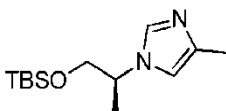
20 Una disolución de 1-bromopropan-2-ona (7,8 ml, 102 mmol) en DCM (15 ml) se añadió gota a gota a una disolución de (S)-2-aminopropan-1-ol (18,2 g, 0,243 mol) y DCM anhidro (150 ml) a 0°C. La reacción se agitó a 0°C durante 2 h. Se añadió agua (150 ml) y la fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 40 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto 19,5 g, que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS: 132 (M+H)⁺.

Etapa 2: (S)-2-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-ol



25 A un matraz de fondo redondo de 100 ml, equipado con un refrigerante enfriado con aire, se añadió gota a gota (S)-1-((1-hidroxipropan-2-il)amino)propan-2-ona (16 g) a formamida (30 ml) que se calentó a 180°C. La mezcla resultante se calentó a 200°C durante 3,5 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mayor parte de la formamida se eliminó con vacío. El residuo se purificó dos veces en una columna de gel de sílice eluida con MeOH/DCM (que contenía algo de NH₃) 1/20~1/12. El producto bruto obtenido (12,0 g) estaba contaminado con formamida y otra impureza desconocida. LCMS: 141 (M+H)⁺.

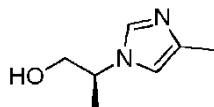
30 Etapa 3: (S)-1-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-4-metil-1H-imidazol



35 En un matraz de fondo redondo de 500 ml, se disolvieron (S)-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-ol (12,0 g) y TEA (12 ml) en DCM a temperatura ambiente. A esta disolución se añadió TBSCl (21,3 g, 0,141 mol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se lavó con H₂O, se separó la fase orgánica y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice eluida con MeOH/DCM 1/30~1/9, dando una muestra (1,20 g), que se purificó más por prep-HPLC, para dar el compuesto del título (0,557 g). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,41 (d, 1H), 6,67-6,65 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,73-3,62 (m, 2H), 2,20 (d,

3H), 1,44 (d, 3H), 0,86 (s, 9H), -0,04 (s, 6H); LCMS: 255 (M+H)⁺.

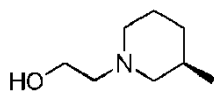
Etapa 4: (S)-2-(4-Metil-1H-imidazol-1-il)propan-1-ol



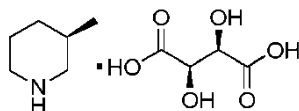
5 A una disolución de (S)-1-(1-((terc-butildimetilsilil)oxi)propan-2-il)-4-metil-1H-imidazol (0,425 g, 1,67 mmol) en DCM (5 ml) se añadió HCl 3 M en éter (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró con vacío. El residuo se disolvió en MeOH, y se añadió NaHCO₃ sólido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se filtró y se lavó con MeOH. Las capas orgánicas combinadas se concentraron para dar el compuesto del título (0,212 g). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,33 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,78-3,47 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,42 (d, 3H); LCMS: 141 (M+H)⁺.

10 Compuesto intermedio 35

(R)-2-(3-Metilpiperidin-1-il)etanol

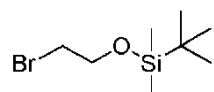


Etapa 1: L-(+)-tartrato de (R)-3-metilpiperidinio



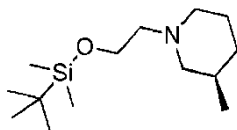
15 A una disolución de ácido L-(+)-tartárico (37,9 g, 0,253 mol) en H₂O (40 ml), se añadió lentamente 3-metil-piperidina racémica (25 g, 0,252 mol). La mezcla se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido deseado se cristalizó en agua y se recogió por filtración. El sólido obtenido se recrystalizó tres veces en MeOH/EtOH/H₂O = 50/25/2 (154 ml) para dar el producto deseado (13,5 g) en forma de un sólido blanco (99,6% ee). [El exceso enantiomérico (%ee) se determinó por HPLC después de derivatización con Cbz-Val].

20 Etapa 2: (2-Bromo-etoxi)-terc-butil-dimetil-silano



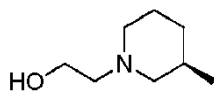
25 A una mezcla de 2-bromo-etanol (12,5 g, 0,1 mol) y TEA (11,2 g, 0,11 mol) en CH₂Cl₂ (40 ml), se añadieron TBSCl (15,8 g, 0,105 mol) y DMAP (0,122 g, 1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h, se lavó (10 ml de HCl 2 M, 10 ml de H₂O) se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el producto deseado en forma de aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,88 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Etapa 3: (R)-1-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-3-metil-piperidina



30 A una disolución de (2-bromo-etoxi)-terc-butil-dimetil-silano (6,2 g, 26 mmol) y TEA (10,4 g, 104 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml), se añadió L-(+)-tartrato de (R)-3-metilpiperidinio (6,5 g, 26 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40°C durante 48 h. La disolución se lavó (3x 20 ml de H₂O), se secó (Na₂SO₄), y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/CH₂Cl₂ = 1/50) para dar la(R)-1-[2-(terc-butil-dimetil-silaniloxi)-etil]-3-metil-piperidina (4,9 g) en forma de un aceite amarillo. RMN ¹H (CDCl₃): δ 3,83 (t, 2H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,61 (t, 2H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,82-1,64 (m, 5H), 0,90-0,80 (m, 13H), 0,05 (s, 6H); LCMS: 258,2 (M+H)⁺.

Etapa 4: (R)-2-(3-Metil-piperidin-1-il)-etanol

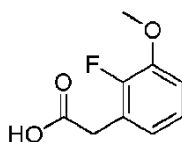


35

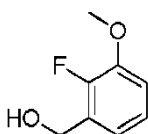
- 5 A una disolución de (R)-1-[2-(terc-butil-dimetil-silanilo)-etil]-3-metil-piperidina (500 mg, 1,9 mmol) en THF (5 ml) a 0°C, se añadió lentamente TBAF (1 M en THF, 2,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH/ CH₂Cl₂ = 1/50) para dar el (R)-2-(3-metil-piperidin-1-il)-etanol (0,23 g) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,39 (s an., 1H), 3,48 (t, 2H), 2,80-2,77 (m, 2H), 2,38 (t, 2H), 1,88-1,86 (m, 1H), 1,65-1,47 (m, 5H), 0,81 (d, 3H), 0,82-0,78 (m, 1H); LCMS: 144,1 [M+H]⁺.

Compuesto intermedio 36

Ácido 2-(2-Fluoro-3-metoxifenil)acético

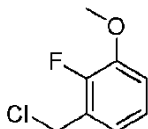


- 10 Etapa 1: (2-Fluoro-3-metoxifenil)metanol



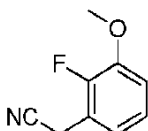
- 15 A una mezcla de ácido 2-fluoro-3-metoxibenzoico (14,5 g, 85,2 mmol) en éter etílico seco (300 ml) a 0°C, se añadió LiAlH₄ (9,3 g, 245 mmol) a lo largo de un periodo de 20 minutos. La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 20 min y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se inactivó con cuidado con NaOH al 15% (10 ml) a 0°C, y se añadió agua (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x100 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (13,5 g).

Etapa 2: 1-(Clorometil)-2-fluoro-3-metoxibenceno



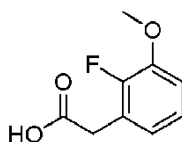
- 20 A una disolución de (2-fluoro-3-metoxifenil)metanol (13 g, 83,2 mmol) en CCl₄ (75 ml), se añadió PCl₅ (26 g, 128,7 mmol). La mezcla resultante se calentó a 90°C durante 30 min y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (160 ml) y se extrajo con diclorometano (2x150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 1:15) para dar el compuesto del título (11,5 g). RMN ¹H (CDCl₃): ~ 7,10-6,91 (m, 3H), 4,63 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

- 25 Etapa 3: 2-(2-Fluoro-3-metoxifenil)acetónitrilo



- 30 A una disolución de 1-(clorometil)-2-fluoro-3-metoxibenceno (8,6 g, 49,3 mmol) en etanol (60 ml) y agua (10 ml), se añadió cianuro sódico (4,8 g, 98,5 mmol). La disolución resultante se calentó a 70°C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la disolución se vertió en agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron (salmuera), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (6,7 g). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,13-7,07 (m, 1H), 7,02-6,92 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,81 (s, 2H).

Etapa 4: Ácido 2-(2-fluoro-3-metoxifenil)acético

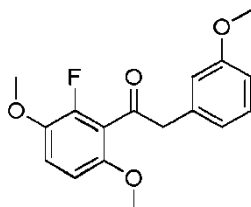


A una mezcla de 2-(2-fluoro-3-metoxifenil)acetónitrilo (6,7 g, 40,6 mmol) en agua (40 ml) y metanol (40 ml), se

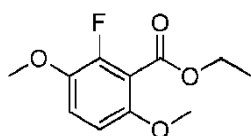
añadió hidróxido sódico (3,2 g, 81,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 5 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se evaporó el metanol a presión reducida. El residuo se acidificó con HCl al 10% hasta pH 5. El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del título (6,3 g).

Compuesto intermedio 37

5 1-(2-Fluoro-3,6-dimetoxifenil)-2-(3-metoxifenil)etanona



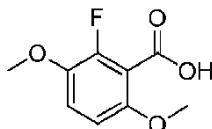
Etapa 1: 2-Fluoro-3,6-dimetoxibenzoato de etilo



10 A una disolución de 2-fluoro-1,4-dimetoxibenceno (8,1 g, 52,0 mmol) en THF anhidro a -78°C, se añadió gota a gota n-BuLi (2,5 M en hexano, 22 ml, 55 mmol). La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 1 h, y después se añadió gota a gota clorofornato de etilo (5 ml, 52,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h adicionales y se inactivó con agua (200 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x180 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 1:5) para dar el 2-fluoro-3,6-

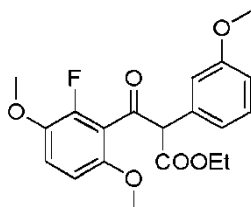
15 dimetoxibenzoato de etilo (8,1 g).

Etapa 2: Ácido 2-fluoro-3,6-dimetoxibenzoico



20 A una mezcla de 2-fluoro-3,6-dimetoxibenzoato de etilo (8,1 g, 35,5 mmol) en metanol (150 ml) y agua (50 ml), se añadió hidróxido de litio (7,5 g, 178 mmol). La mezcla resultante se calentó a 80°C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró para separar el metanol, se acidificó con HCl 2 M hasta pH 4, y se extrajo con diclorometano (4x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (6,98 g). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 13,39 (s an., 1H), 7,19 (t, 1H), 6,82 (dd, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,75 (s, 3H).

Etapa 3: 3-(2-Fluoro-3,6-dimetoxifenil)-2-(3-metoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo

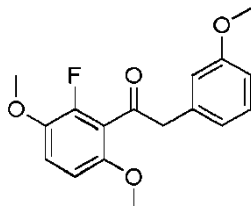


25 A una mezcla de ácido 2-fluoro-3,6-dimetoxibenzoico (4,8 g, 24 mmol) en diclorometano anhidro (75 ml) a 0°C, se añadió lentamente SOCl₂ (14,2 g, 120 mmol) seguido de DMF (0,1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se concentraron a vacío para dar el cloruro de 2-fluoro-3,6-dimetoxibenzoilo (5,2 g). A una disolución de 2-(3-metoxifenil)acetato de etilo (4,7 g, 24 mmol) en THF anhidro (40 ml) a -78°C, se añadió gota a gota LiHMDS (1,0 M en THF, 36 ml). La disolución resultante se agitó a -78°C durante 30 min y se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 2-fluoro-3,6-dimetoxibenzoilo (5,2 g, 24 mmol) en THF anhidro (60 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h adicionales a -78°C y se inactivó con disolución saturada de NH₄Cl. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3x200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto del título (7,8 g).

30

35

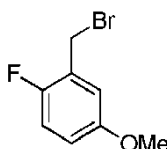
Etapa 4: 1-(2-Fluoro-3,6-dimetoxifenil)-2-(3-metoxifenil)etanona



5 Una mezcla de 3-(2-fluoro-3,6-dimetoxifenil)-2-(3-metoxifenil)-3-oxopropanoato de etilo (7,8 g, 20,7 mmol) en DMSO (75 ml) y salmuera (7,5 ml) se agitó a 150°C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 1:10) para dar el compuesto del título (3,6 g). RMN ¹H (CDCl₃): δ 7,24-7,15 (m, 1H), 6,90 (t, 1H), 6,84-6,75 (m, 3H), 6,56 (dd, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,76 (s, 3H).

Compuesto intermedio 38

2-(Bromometil)-1-fluoro-4-metoxibenceno

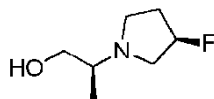


10 A una disolución de 1-fluoro-4-metoxi-2-metilbenceno (2,0 g, 14,29 mmol) en CCl₄, se añadieron NBS (2,55 g, 14,29 mmol) y PhCO₃H (80 mg). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió a temperatura ambiente, y el sólido se separó por filtración. El filtrado se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con PE/EA = 20/1) para dar el compuesto objetivo (3,0 g) en forma de un aceite. RMN ¹H (CDCl₃): δ 6,97-6,83 (m, 3H), 4,48 (s, 2H), 3,78 (s, 3H).

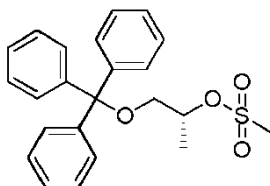
15

Compuesto intermedio 39

(S)-2-((R)-3-Fluoropirrolidin-1-il)propan-1-ol



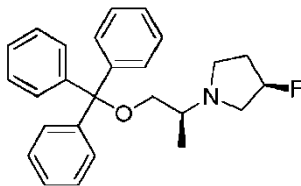
Etapa 1: Metanosulfonato de (R)-1-(tritoloxi)propan-2-ilo



20 A una disolución de (R)-propano-1,2-diol (2,82 g, 37,1 mmol) y cloruro de tritilo (10,5 g, 37,7 mmol) en DCM (100 ml) a 0°C, se añadió dimetilaminopiridina (53 mg, 0,43 mmol) seguido de la adición gota a gota de trietilamina (13,0 ml, 93,3 mmol). La disolución se dejó calentar a temperatura ambiente, se agitó durante la noche, y volvió a enfriar a 0°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (3,2 ml, 41,2 mmol) se añadió a la reacción, y la mezcla se agitó durante 25 4 h a 0°C. La reacción se inactivó (50 ml HCl 1 N), y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó (50 ml HCl 1 N y 50 ml de salmuera), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó en una columna de gel de sílice para dar metanosulfonato de (R)-1-(tritoloxi)propan-2-ilo (13,1 g) en forma de un aceite espeso que solidificó con el tiempo. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,50-7,20 (m, 15H), 4,85 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 1,28 (d, 3H).

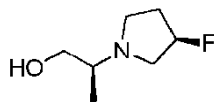
30

Etapa 2: (R)-3-Fluoro-1-((S)-1-(tritoloxi)propan-2-il)pirrolidina



Una mezcla de metanosulfonato de (R)-1-(tritoloxi)propan-2-ilo (1,25g, 3,15 mmol), hidrocloreto de(R)-3-fluoropirrolidina (480 mg, 3,52 mmol), y K_2CO_3 (1,31 g, 9,48 mmol) en acetonitrilo (40 ml) se calentó a reflujo durante 4 días. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, y se diluyó con DCM (100 ml). La disolución se lavó (50 ml de disolución saturada de $NaHCO_3$), se secó (Na_2SO_4), y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó en una columna de gel de sílice para dar la (R)-3-fluoro-1-((S)-1-(tritoloxi)propan-2-il)pirrolidina (725 mg) en forma de un aceite marrón pálido. RMN 1H ($CDCl_3$): δ 7,60-7,20 (m, 15H), 5,40-4,95 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,05-2,50 (m, 5H), 2,29 (m, 1H), 2,06-1,70 (m, 2H), 1,07 (d, 3H).

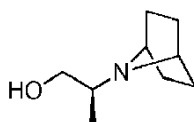
Etapa 3: (S)-2-((R)-3-Fluoropirrolidin-1-il)propan-1-ol



Se agitaron (R)-3-fluoro-1-((S)-1-(tritoloxi)propan-2-il)pirrolidina (732 mg, 1,87 mmol) y HCl (2 N en Et_2O , 1,4 ml, 2,8 mmol) a temperatura ambiente durante 5 h. El disolvente se separó por decantación, y el sólido se disolvió en DCM (30 ml). La disolución se lavó (disolución saturada de K_2CO_3), se secó (Na_2SO_4), y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó en una columna de gel de sílice para dar el (S)-2-((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)propan-1-ol (115 mg) en forma de un aceite transparente. RMN 1H ($DMSO-d_6$): δ 5,26-5,00 (m, 1H), 4,42 (t, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,22 (m, 1H), 2,90-2,65 (m, 3H), 2,45-2,20 (m, 2H), 2,15-1,75 (m, 2H), 1,00 (d, 3H).

Compuesto intermedio 40

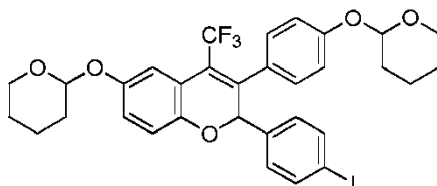
(S)-2-(7-Azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)propan-1-ol



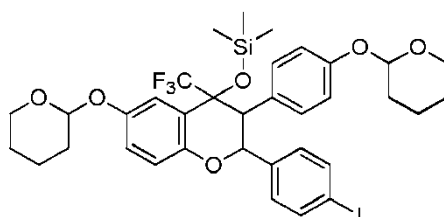
El compuesto del título se sintetizó como se describe en el compuesto intermedio 39 (etapas 2-3) usando metanosulfonato de (R)-1-(tritoloxi)propan-2-ilo y el hidrocloreto de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano como materiales de partida. RMN 1H ($DMSO-d_6$): δ 4,36 (t, 1H), 3,42 (m, 3H), 3,07 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 1,54 (m, 4H), 1,18 (m, 4H), 0,96 (d, 3H).

Compuesto intermedio 41

2-(4-Yodofenil)-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(4-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)-4-(trifluorometil)-2H-cromeno



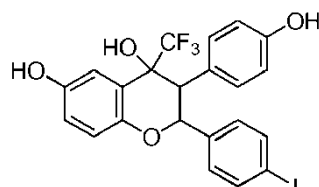
Etapa 1: {2-(4-Yodo-fenil)-6-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-3-[4-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-fenil]-4-trifluorometil-croman-4-iloxi}-trimetil-silano



30

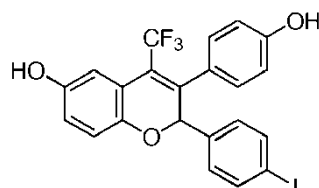
- 5 A una disolución de 2-(4-yodo-fenil)-6-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-3-[4-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-fenil]-croman-4-ona (16,5 g, 26,36 mmol) en DME (160 ml), se añadieron CsF (450 mg, 2,96 mmol) y CF₃TMS (16 ml, 0,11 mol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y se diluyó con H₂O (200 ml). La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (4x150 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto deseado (15 g). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,64-7,54 (m, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,35 (dd, 1H), 6,99-6,97 (m, 1H), 6,90-6,88 (m, 6H), 5,43-5,13 (m, 3H), 4,04 (dd, 1H), 3,91-3,55(m, 4H), 1,97-1,57 (m, 12H), 0,04 (s, 9H).

Etapa 2: 3-(4-Hidroxifenil)-2-(4-yodofenil)-4-(trifluorometil)croman-4,6-diol



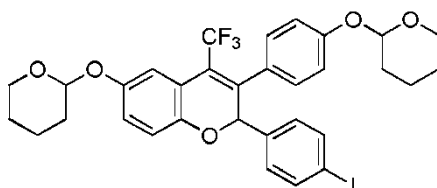
- 10 A una disolución de {2-(4-yodo-fenil)-6-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-3-[4-(tetrahidropiran-2-iloxi)-fenil]-4-trifluorometil-croman-4-iloxi}-trimetil-silano (15 g, 73 mmol) en MeOH (400 ml), se añadió HCl concentrado (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se concentró, y se volvió a disolver en DCM (150 ml). La disolución se lavó (3x100ml de salmuera), se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA=10/1) para dar el producto deseado (10 g). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,17 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,10 (d, 2H), 7,06-6,99 (m, 3H), 6,76-6,65 (m, 2H), 6,55-6,48 (m, 3H), 5,77 (d, 1H), 3,55 (d, 1H); LCMS: 527 (M-H).

Etapa 3: 3-(4-Hidroxi-fenil)-2-(4-yodo-fenil)-4-trifluorometil-2H-cromen-6-ol



- 20 Una mezcla de 2-(4-yodo-fenil)-6-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-3-[4-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-fenil]-4-trifluorometil-croman-4-ol (3,0 g, 5,7 mmol) y TsOH (0,6 g, 3,18 mmol) en tolueno (60 ml) se calentó a reflujo durante 18 h, separando el agua con una trampa Dean Stark. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (PE/EA=10/1~4/1) para dar un sólido blanco (1,5 g). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,17 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 7,56-7,54 (m, 2H), 7,35-6,95 (m, 5H), 6,67-6,50 (m, 4H), 5,73 (s, 1H). LCMS: 509 (M-H).

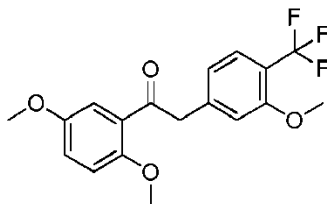
- 25 Etapa 4: 2-(4-Yodo-fenil)-6-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-3-[4-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-fenil]-4-trifluorometil-2H-cromeno



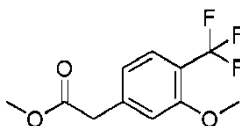
- 30 A una disolución de 3-(4-hidroxi-fenil)-2-(4-yodo-fenil)-4-trifluorometil-2H-cromen-6-ol (1,5 g, 2,94 mmol) en DCM (50 ml), se añadieron DHP (1,45 g, 17,65 mmol) y PPTS (370 mg, 1,47 mmol). La mezcla se agitó a 30°C durante 16 h, se lavó (2x100 ml de H₂O, salmuera 100 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice para dar el compuesto del título (1,5 g). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,62 (d, 2H), 7,33 (dt, 2H), 7,04-6,99 (m, 5H), 6,90 (dt, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,20 (s an., 1H), 5,45 (s an., 1H), 5,32-5,29 (m, 1H), 3,83-3,31 (m, 4H), 1,86-1,42 (m, 12H).

Compuesto intermedio 42

1-(2,5-Dimetoxifenil)-2-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)etanona



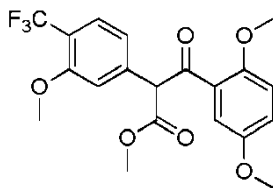
Etapa 1: 2-(3-Metoxi-4-(trifluorometil)fenil)acetato de metilo



5

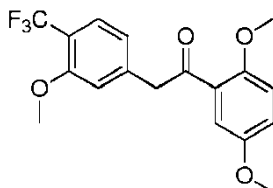
A una disolución de ácido 2-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)acético (17,0 g, 72,6 mmol) en MeOH (200 ml), se añadió gota a gota cloruro de tionilo (10 ml, 141 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró a vacío para dar el compuesto del título (18,8 g). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 7,49 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,64-3,58 (m, 2H).

10 Etapa 2: 3-(2,5-Dimetoxifenil)-2-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-3-oxopropanoato de metilo



15 A una disolución de 2-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)acetato de metilo (18,6 g, 75 mmol) en THF anhidro (250 ml) a -78°C , se añadió gota a gota LiHMDS (1,0 M en THF, 79 ml, 79 mmol) en atmósfera de N_2 . La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos, y se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 2,5-dimetoxibenzoilo (15,9 g, 78 mmol; compuesto intermedio en el compuesto intermedio 1) en THF anhidro (50 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h más a -78°C , se inactivó con disolución acuosa saturada de NH_4Cl (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron a vacío para dar el compuesto del título (30,1 g). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 7,50 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,94-6,87 (m, 3H), 5,71 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,65 (s, 3H).

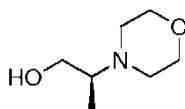
20 Etapa 3: 1-(2,5-Dimetoxifenil)-2-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)etanona



25 A una disolución de 3-(2,5-dimetoxifenil)-2-(3-metoxi-4-(trifluorometil)fenil)-3-oxopropanoato de metilo (30,1 g, 73 mmol) en EtOH (400 ml), se añadió HCl concentrado (100 ml). La mezcla de reacción se calentó a 130°C durante 3 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano (150 ml) y se lavó con salmuera (3x100 ml). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4), se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo 1:10) para dar el compuesto del título (27,7 g). RMN ^1H (DMSO- d_6): δ 7,48 (d, 1H), 7,26-7,25 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,93-6,84 (m, 3H), 4,33 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,77 (s, 3H).

Compuesto intermedio 43

(S)-2-Morfolinopropan-1-ol

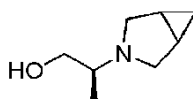


30

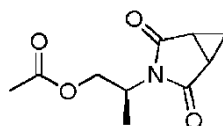
Se añadió éter de bis(2-bromoetilo) (2,3 g, 10 mmol) a (S)-2-aminopropan-1-ol (3,8 g, 50 mmol) t.a. con agitación enérgica. Se produjo lentamente reacción exotérmica y la temperatura interna alcanzó 42°C después de 19 min. Después de 24h, la reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y se inactivó con disolución saturada de carbonato potásico (10 ml). Se añadió agua (~2,5 ml) a la mezcla heterogénea hasta que se disolvieron los sólidos, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (10 ml × 2). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (MgSO₄), se filtraron, se concentraron, y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (10:7; acetato de etilo: hexanos → 10:7:2:1; acetato de etilo:hexanos:metanol:triethylamina) para dar 1,27 g de (S)-2-morfolinopropan-1-ol. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,29 (dd, 1H), 3,54 (t, 4H), 3,45 (ddd, 1H), 3,25 (ddd, 1H), 2,54-2,40 (m, 5H), 0,92 (d, 3H); MS: 146,1 (M+H)⁺.

10 Compuesto intermedio 44

(2S)-2-(3-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)propan-1-ol



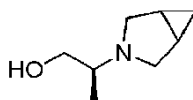
Etapa 1: Acetato de (2S)-2-(2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)propilo



15 Una disolución de 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (1,0 g, 8,9 mmol), (S)-2-aminopropan-1-ol (1,5 g, 20 mmol), y tolueno (20 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de N₂ durante 1,75 h, se dejó enfriar a t.a., y se concentró. Se añadió anhídrido acético (10 ml) al residuo, y la reacción se calentó a 80°C durante 18,5 h, se dejó enfriar a t.a., y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (hexanos:acetato de etilo 9:1→0:1) para dar 0,97 g de acetato de (2S)-2-(2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)propilo. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,25-4,16 (m, 1H), 4,14-4,05 (m, 2H), 2,56 (dd, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,52 (m, 1H), 1,34 (m, 1H), 1,21 (d, 3H).

20

Etapa 2: (2S)-2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)propan-1-ol

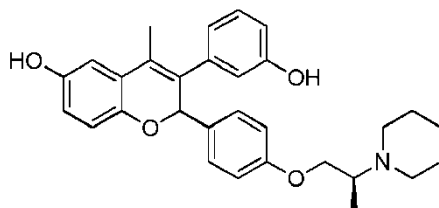


25 Una disolución de acetato de (2S)-2-(2,4-dioxo-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)propilo (485 mg, 2,3 mmol) y éter dietílico anhidro (3 ml) se añadió a lo largo de 5 min a una suspensión de LiAlH₄ (262 mg, 6,9 mmol) y éter dietílico anhidro (20 ml) a t.a. en atmósfera de N₂ (se usó un baño de agua para controlar la reacción exotérmica). Después de ~9h, se añadió éter dietílico anhidro (10 ml). Después de 24h, se añadió un cristal de Na₂SO₄·10H₂O de una vez hasta que cesó el burbujeo. La mezcla se diluyó con éter dietílico (50 ml) y se filtró a través de Celite con éter dietílico adicional (100 ml). El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice (10:7; acetato de etilo:hexanos → 10:7:2:1; acetato de etilo:hexanos:metanol:triethylamina) para dar 220 mg de (2S)-2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)propan-1-ol. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 4,26 (t, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,13 (ddd, 1H), 2,91 (d, 1H), 2,85 (d, 1H), 2,39-2,28 (m, 3H), 1,31 (m, 2H), 0,93 (d, 3H), 0,54 (m, 1H), 0,25 (m, 1H); MS: 142,2 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 1

3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-(piperidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



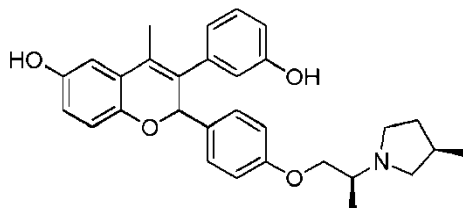
35 Una mezcla del compuesto intermedio 3 (180 mg, 0,288 mmol), el compuesto intermedio 17 (0,3 ml), yoduro de cobre (55 mg, 0,29 mmol), 2,2'-bipiridina (54 mg, 0,35 mmol) y carbonato potásico (130 mg, 0,942 mmol) se desgasificó mediante burbujeo de nitrógeno durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 140°C durante la noche, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo (75 ml). El material insoluble se separó por filtración pasando la disolución a través de Celite, y la Celite se lavó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se lavó (50 ml de H₂O, 2x50 ml de sulfato de cobre 0,1 M, y 50 ml de salmuera), se secó sobre Na₂SO₄, y se

40

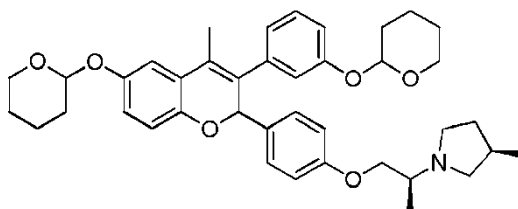
concentró a presión reducida. El material bruto se purificó en una columna de gel de sílice para dar la 1-((2S)-1-(4-(4-metil-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)-2H-cromen-2-il)fenoxi)propan-2-il)piperidina en forma de una espuma blanca (130 mg). La espuma blanca se disolvió en ácido acético/H₂O al 80% (2 ml) y se calentó a 90°C durante 15 min. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo, H₂O, TFA) para dar el 3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-(piperidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol como la sal de TFA (79 mg). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,46 (s, 1H), 9,03 (s an., 1H), 8,97 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,69 (m, 4H), 6,48 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,01 (m, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,83 (m, 5H), 1,40 (m, 1H), 1,33 (d, 3H); LCMS: 472,7(M+H)⁺.

Ejemplo 2

10 3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



Etapa 1: (3R)-3-Metil-1-((2S)-1-(4-(4-metil-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)-2H-cromen-2-il)fenoxi)propan-2-il)pirrolidina



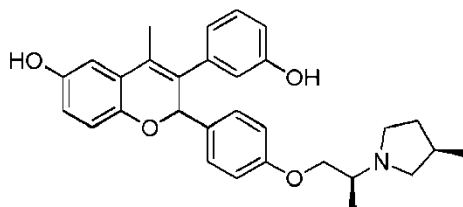
15 Una mezcla del compuesto intermedio 3 (242 mg, 0,388 mmol), el compuesto intermedio 16 (115 mg, 0,804 mmol), yoduro de cobre (8 mg, 0,04 mmol), y carbonato de cesio (255 mg, 0,785 mmol) en butironitrilo (0,4 ml) se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 125°C durante la noche, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo (50 ml). El material insoluble se separó por filtración pasándolo a través de Celite, y la Celite se lavó con acetato de etilo (25 ml). El filtrado se lavó (50 ml H₂O, 50 ml de salmuera), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó en una columna de gel de sílice para dar la (3R)-3-metil-1-((2S)-1-(4-(4-metil-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)-2H-cromen-2-il)fenoxi)propan-2-il)pirrolidina (155 mg, 63%) en forma de una espuma blanca. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,25 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,92 (m, 3H), 6,78 (m, 3H), 6,60 (d, 1H), 5,98 (d, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,35 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,75 (m, 3H), 3,55 (m, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,60 (m, 3H), 2,07 (m, 4H), 1,50-1,99 (m, 13H), 1,25 (m, 2H), 1,19 (d, 3H), 0,95 (d, 3H).

20

25

Note: Para este compuesto y otros compuestos sintetizados usando esta reacción, i) el tiempo de reacción varió dependiendo del aminoalcohol (de una noche a 3 días; el avance se siguió por LCMS), y ii) se puede usar carbonato potásico con tiempo de reacción más largos (5-7 días).

Etapa 2: 3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



30 Una disolución de (3R)-3-metil-1-((2S)-1-(4-(4-metil-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)-2H-cromen-2-il)fenoxi)propan-2-il)pirrolidina (360 mg, 0,560 mmol) en ácido acético/H₂O al 80% (6 ml) se calentó a 90°C durante 15 min. La reacción se concentró a presión reducida, y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo, H₂O, TFA) para dar el compuesto deseado en forma de una sal de TFA. Se formó la base libre del compuesto con bicarbonato de sodio extrayendo con acetato de etilo para dar el 3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol (210 mg, 74%) en forma de una espuma blanca. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,94 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,15 (t, 1H), 6,78 (d, 2H), 6,70 (m, 4H), 6,48 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,82 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,90 (m, 1H), 1,55 (m, 1H),

35

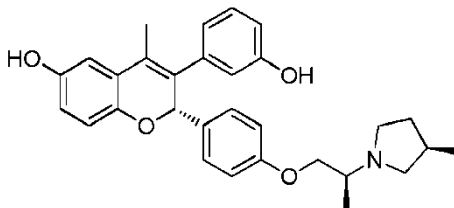
1,35 (m, 1H), 1,25(m, 1H), 1,19 (d, 3H), 0,94 (d, 3H); LCMS: 472,7(M+H)⁺.

Nota: Para este compuesto y otros compuestos sintetizados usando esta reacción, i) la reacción se puede llevar a cabo a temperatura ambiente durante un periodo de tiempo prolongado (2 h-una noche), y ii) el compuesto se puede convertir en la sal de hidrocloreto por el siguiente método general: El compuesto se suspendió en éter dietílico, y se añadió metanol hasta que la disolución se hizo transparente. Se añadió cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2 N) y el disolvente se separó a presión reducida.

5

Ejemplo 2a

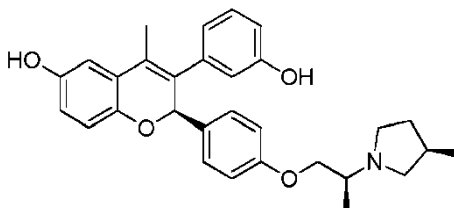
(S)-3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



10 El compuesto del título es el primer diastereoisómero que eluye cuando el compuesto del ejemplo 2 se separa en una columna CHIRALPAK[®] IA [hexanos/etanol/tetrahidrofurano/dietilamina (22:2:1:0,009)]. LCMS: 472,7 (M+H)⁺; Relación de diastereoisómeros: >99:1.

Ejemplo 2b

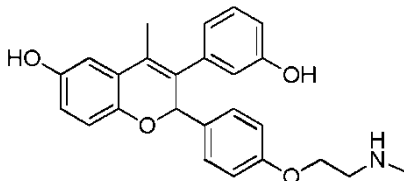
(R)-3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



15 El compuesto del título es el 2º diastereoisómero que eluye cuando el compuesto del ejemplo 2 se separa en una columna CHIRALPAK[®] IA [hexanos/etanol/tetrahidrofurano/dietilamina (22:2:1:0,009)]. LCMS: 472,7 (M+H)⁺; Relación de diastereoisómeros: 99:1.

Ejemplo 3

20 3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-(metilamino)etoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol

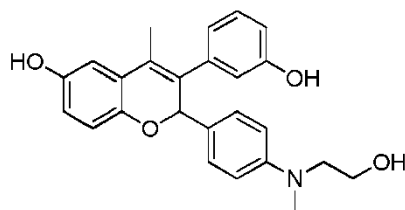


Una mezcla del compuesto intermedio 3 (115 mg, 0,184 mmol), 2-(metilamino)etanol (71 mg, 0,95 mmol), yoduro de cobre (19 mg, 0,099 mmol), y carbonato de cesio (122 mg, 0,375 mmol) en butironitrilo (0,4 ml) se desgasificó por burbujeo de nitrógeno durante 15 min. La mezcla de reacción se calentó a 125°C durante 4 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con acetato de etilo (15 ml). El material insoluble se separó por filtración pasándolo a través de Celite, y la Celite se lavó con acetato de etilo (10 ml). El filtrado se lavó (2x5 ml de H₂O, 5 ml de salmuera), se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó en una columna de gel de sílice para dar la N-metil-2-(4-(4-metil-6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)-2H-cromen-2-il)fenoxi)etanamina. El compuesto intermedio aislado se disolvió en ácido acético/H₂O al 80% (1 ml) y se calentó a 90°C durante 15 min. El disolvente se separó a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo, H₂O, TFA) para dar el 3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-(metilamino)etoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol como una sal de TFA (79 mg). RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,45 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,53 (s an., 2H), 7,24 (d, 2H), 7,16 (t, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,70 (m, 3H), 6,48 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,14 (t, 2H), 3,37 (s an., 2H), 2,60 (m, 3H), 2,04 (s, 3H); LCMS: 404,6 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 4

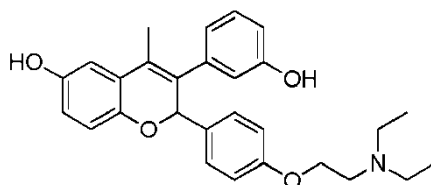
2-(4-((2-Hidroxietyl)(metil)amino)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol



5 Durante la purificación en gel de sílice descrita en el ejemplo 3, se aisló el precursor bis-THP del ejemplo 4. Este precursor se desprotegió siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 3 para dar el compuesto del ejemplo 4. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,34 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,17 (m, 3H), 6,87 (d, 2H), 6,48 (m, 4H), 5,63 (s, 1H), 3,66 (m, 3H), 3,43 (t, 2H), 2,92 (s an., 5H), 2,10 (s, 3H); LCMS: 404,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

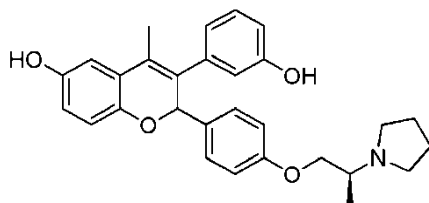
2-(4-(2-(Dietilamino)etoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol



10 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 1 usando el compuesto intermedio 3 y 2-(dietilamino)etanol como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,44 (s an., 1H), 9,25 (s an., 1H), 8,95 (s an., 1H), 7,25 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,71 (m, 3H), 6,49 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,23 (t, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,20 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,19 (t, 6H); LCMS: 446,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

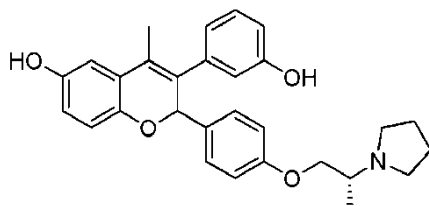
3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-(pirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



20 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 1 usando el compuesto intermedio 3 y el compuesto intermedio 9 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,58 (s an., 1H), 9,45 (s an., 1H), 8,96 (s an., 1H), 7,25 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,71 (m, 3H), 6,49 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,70 (m, 3H), 3,17 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,34 (d, 3H); LCMS: 458,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

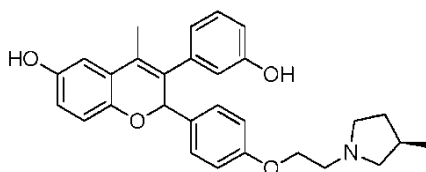
3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((R)-2-(pirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



25 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 1 usando el compuesto intermedio 3 y el compuesto intermedio 10 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,56 (s an., 1H), 9,45 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,68 (m, 3H), 6,49 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,10 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,34 (d, 3H); LCMS: 458,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

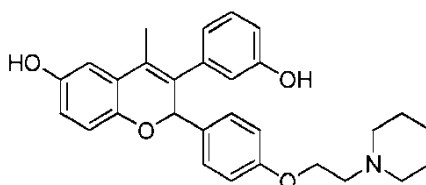
3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



- 5 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 1 usando el compuesto intermedio 3 y el compuesto intermedio 11 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,72 (s an., 1H), 9,45 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,68 (m, 3H), 6,48 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,65 (m, 1H), 3,54 (m, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,07 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,03 (t, 3H); LCMS: 458,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 9

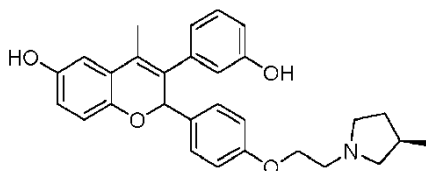
- 10 3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-piperidiletotoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



- 15 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 1 usando el compuesto intermedio 3 y 2-(piperidin-1-il)etanol como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,45 (s, 1H), 9,25 (s an., 1H), 8,96 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,71 (m, 3H), 6,49 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,45 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,66 (m, 3H), 1,38 (m, 1H); LCMS: 458,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 10

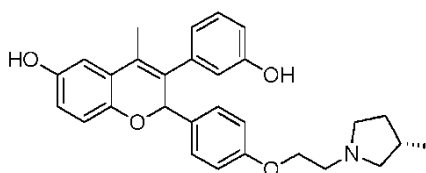
3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((R)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



- 20 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 1 usando el compuesto intermedio 3 y el compuesto intermedio 14 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,65 (s an., 1H), 9,45 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,65 (m, 3H), 6,48 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 1,02 (t, 3H); LCMS: 472,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 11

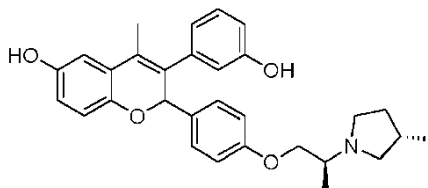
- 25 3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



- 30 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 1 usando el compuesto intermedio 3 y el compuesto intermedio 12 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,71 (s an., 1H), 9,45 (s an., 1H), 8,96 (s an., 1H), 7,25 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,68 (m, 3H), 6,48 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,65 (m, 4H), 3,30 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,60 (m, 1H), 1,03 (t, 3H); LCMS: 458,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 12

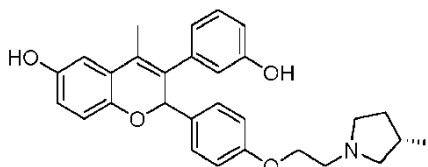
3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



- 5 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 1 usando el compuesto intermedio 3 y el compuesto intermedio 15 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,68 (s an., 1H), 9,45 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,65 (m, 3H), 6,48 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,28 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,33 (d, 3H), 1,02 (m, 3H); LCMS: 472,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 13

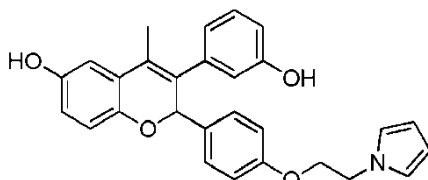
10 3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((R)-2-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



- 15 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 1 usando el compuesto intermedio 3 y el compuesto intermedio 13 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,68 (s an., 1H), 9,45 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,65 (m, 3H), 6,48 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,33 (m, 3H), 1,03 (d, 3H); LCMS: 472,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

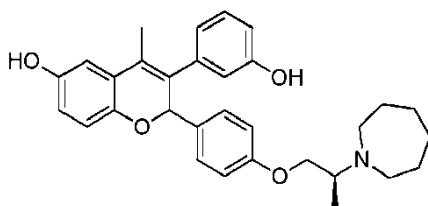
3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-pirroliletoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



- 20 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 1 usando el compuesto intermedio 3 y 2-(1H-pirrol-1-il)etanol como materiales de partida. RMN ¹H (acetona-d₆): δ 8,34 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 6,77 (m, 8H), 6,60 (m, 2H), 6,00 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 4,26 (m, 4H), 2,81 (s, 3H); LCMS: 440,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

2-(4-((S)-2-(Azepan-1-il)propoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol

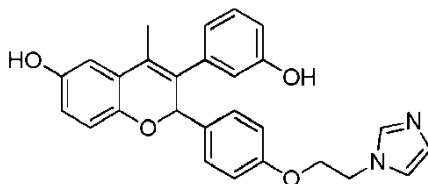


- 25 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 1 usando el compuesto intermedio 3 y el compuesto intermedio 18 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,47 (s, 1H), 9,07 (s an., 1H), 8,97 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,69 (m, 3H), 6,48 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,80 (m, 1H), 3,36 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,59 (m, 4H), 1,33 (d, 3H); LCMS: 486,8 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 16

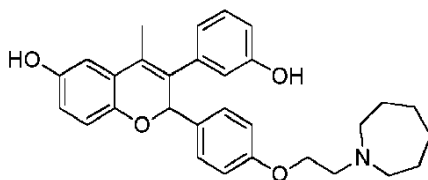
3-(3-Hidroxifenil)-2-(4-(2-imidazoliletoksi)fenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol



5 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 1 usando el compuesto intermedio 3 y 2-(1H-imidazol-1-il)etanol como materiales de partida. RMN ¹H (MeOD-d₃; sal de TFA): δ 9,00 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,80 (m, 3H), 6,67 (d, 2H), 6,62 (d, 1H), 6,52 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,63 (t, 2H), 4,33 (t, 2H), 2,07 (s, 3H); LCMS: 441,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

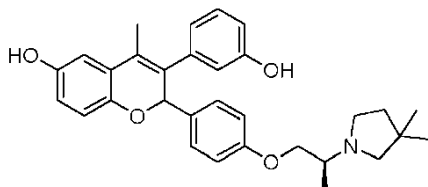
2-(4-(2-(Azepan-1-il)etoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol



10 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 2 usando el compuesto intermedio 3 y 2-(azepan-1-il)etanol como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,46 (s, 1H), 9,37 (s an., 1H), 8,97 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,69 (m, 3H), 6,48 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,80 (m, 4H), 1,59 (m, 4H); LCMS: 472,7 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 18

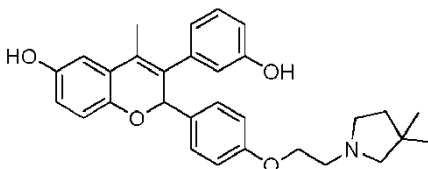
2-(4-((S)-2-(3,3-Dimetilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol



20 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 2 usando el compuesto intermedio 3 y el compuesto intermedio 21 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,68 (s an., 1H), 9,46 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,69 (m, 3H), 6,48 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,69 (m, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,24 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,33 (dd, 3H), 1,13 (m, 6H); LCMS: 486,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 19

2-(4-(2-(3,3-Dimetilpirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol

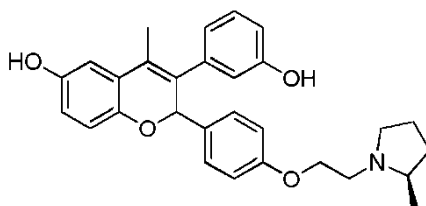


25 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 2 usando el compuesto intermedio 3 y el compuesto intermedio 22 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,77 (s an., 1H), 9,46 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,69 (m, 3H), 6,48 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,54 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,85 (m, 2H), 1,13 (s, 3H), 1,08 (s, 3H); LCMS: 472,7 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 20

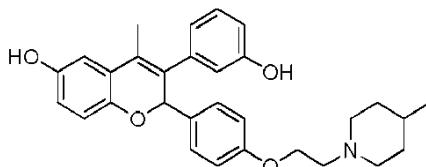
3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



- 5 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 2 usando el compuesto intermedio 3 y el compuesto intermedio 19 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,46 (s, 1H), 9,22 (s an., 1H), 8,97 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,69 (m, 3H), 6,48 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,65 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,32 (d, 3H); LCMS: 458,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 21

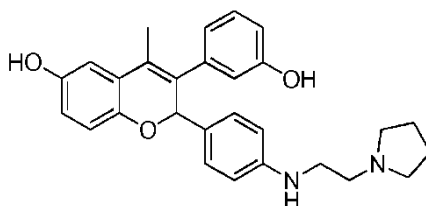
10 3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-(4-metilpiperidin-1-il)etoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



- 15 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 2 usando el compuesto intermedio 3 y el compuesto intermedio 20 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,46 (s, 1H), 9,15 (s an., 1H), 8,97 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,71 (m, 3H), 6,49 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,45 (m, 4H), 2,90 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,80 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,38 (m, 1H), 0,89 (d, 3H); LCMS: 472,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 22

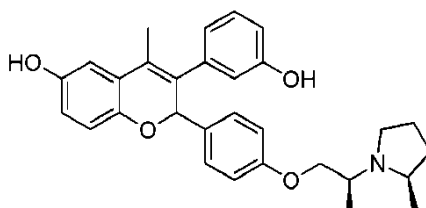
3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((2-(pirrolidin-1-il)etil)amino)fenil)-2H-cromen-6-ol



- 20 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 2 usando el compuesto intermedio 3 y 2-(pirrolidin-1-il)etanamina como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,44 (s, 1H), 9,35 (s an., 1H), 8,92 (s, 1H), 7,13 (t, 1H), 7,05 (d, 2H), 6,70 (m, 4H), 6,46 (m, 4H), 5,88 (s ancho, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,52 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,01 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,98 (m, 2H), 1,83 (m, 2H); LCMS: 443,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 23

25 3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol

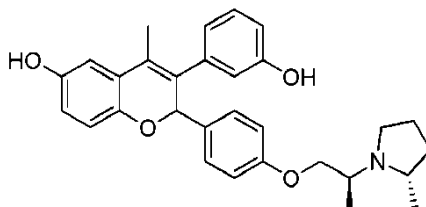


- El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 2 usando el compuesto intermedio 3 y el compuesto intermedio 24 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,05 (s an., 1H), 9,49 (s an., 1H), 8,96 (s an., 1H), 7,25 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,68 (m, 3H), 6,45 (m, 2H), 5,87 (s,

1H), 4,19 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,36 (m, 6H); LCMS: 472,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 24

3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



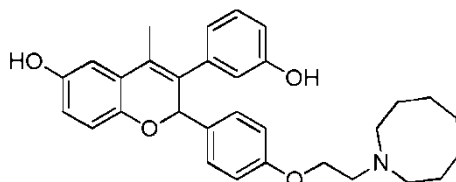
5

El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 2 usando el compuesto intermedio 3 y el compuesto intermedio 23 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de HCl): δ 9,78 (s an., 1H), 9,48 (s an., 1H), 8,99 (s an., 1H), 7,25 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,68 (m, 3H), 6,45 (m, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,83 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 2,13 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,88 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,36 (m, 6H); LCMS: 472,7 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 25

2-(4-(2-(Azocan-1-il)etoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol

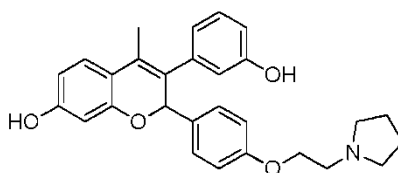


15

El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 2 usando el compuesto intermedio 3 y el compuesto intermedio 25 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,46 (s, 1H), 9,22 (s an., 1H), 8,97 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,69 (m, 3H), 6,48 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,36 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,89 (m, 2H), 1,63 (m, 8H); LCMS: 486,8 (M+H)⁺.

Ejemplo 26

3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-2H-cromen-7-ol



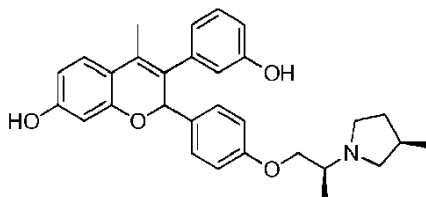
20

El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 1 usando el compuesto intermedio 7 y 2-(pirrolidin-1-il)etanol como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,63 (s an., 1H), 9,50 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,65 (m, 3H), 6,34 (dd, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 3,54 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,00 (m, 2H), 1,87 (m, 2H); LCMS: 444,7 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 27

3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-7-ol

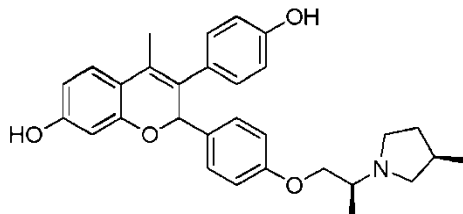


El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 1 usando el compuesto intermedio 7 y el compuesto intermedio 16 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,67 (s an., 1H), 9,50 (s

an., 1H), 9,40 (s an., 1H), 7,27 (d, 2H), 7,16 (m, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,61 (m, 3H), 6,34 (dd, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,13 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 3,32 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,62 (m, 1H), 1,34 (m, 3H), 1,03 (d, 3H); LCMS: 472,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 28

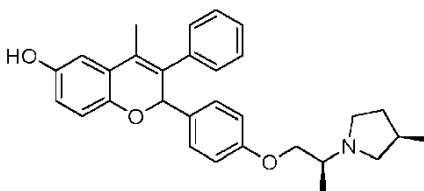
5 3-(4-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-7-ol



10 El compuesto del título se preparó a partir de resorcinol y 4-hidroxifenilacético siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 4, compuesto intermedio 7, y ejemplo 27. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,66 (s an., 1H), 9,46 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,10 (m, 3H), 6,88 (d, 2H), 6,71 (d, 2H), 6,34 (dd, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,33 (m, 3H), 1,03 (d, 3H); LCMS: 472,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 29

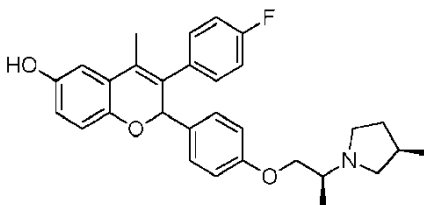
4-Metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-3-fenil-2H-cromen-6-ol



15 El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de bencilo y el compuesto intermedio 1 siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 2, compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,00 (s an., 1H), 8,99 (s, 1H), 7,30 (m, 7H), 6,86 (d, 2H), 6,77 (m, 1H), 6,50 (m, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,71 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,37 (m, 3H), 1,03 (m, 3H); LCMS: 456,7 (M+H)⁺.

20 Ejemplo 30

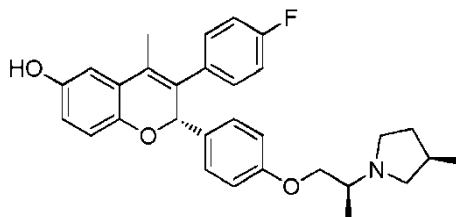
3-(4-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



25 El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 4-fluorobencilo y el compuesto intermedio 1 siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 2, compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,30 (ancho, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,19 (m, 4H), 6,86 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,50 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,35 (m, 3H), 1,03 (m, 3H); LCMS: 474,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 30a

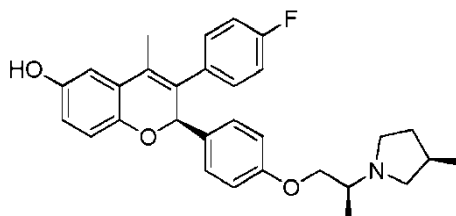
(S)-3-(4-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



- 5 El compuesto del título es el primer diastereoisómero que eluye cuando el compuesto del ejemplo 30 se separa en una columna CHIRALPAK® IA [hexanos/etanol/tetrahidrofurano/dietilamina (47:2:1:0,009)]. LCMS: 474,1 (M+H)⁺; Relación de diastereoisómeros: >99:1.

Ejemplo 30b

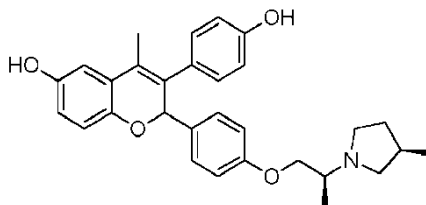
(R)-3-(4-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



- 10 El compuesto del título es el 2º diastereoisómero que eluye cuando el compuesto del ejemplo 30 se separa en una columna CHIRALPAK® IA [hexanos/etanol/tetrahidrofurano/dietilamina (47:2:1:0,009)]. LCMS: 474,1 (M+H)⁺; Relación de diastereoisómeros: 98:2.

Ejemplo 31

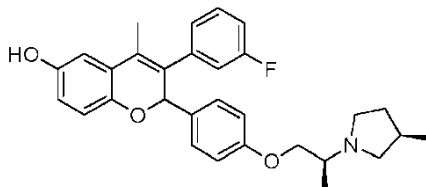
3-(4-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



- 15 El compuesto del título se preparó a partir de 4-metoxibencilo cloruro de y el compuesto intermedio 1 siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 2, compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,30 (ancho, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,11 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,73 (m, 3H), 6,47 (d, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,33 (m, 3H), 1,03 (m, 3H); LCMS: 472,7 (M+H)⁺.
- 20

Ejemplo 32

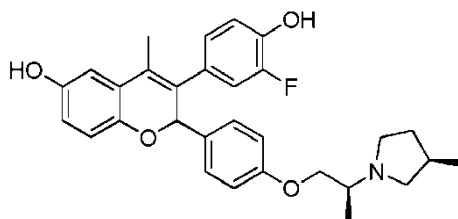
3-(3-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



- 25 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio 5 siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 2, compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,30 (ancho, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (m, 3H), 6,88 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,50 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,34 (m, 3H), 1,02 (m, 3H); LCMS: 474,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 33

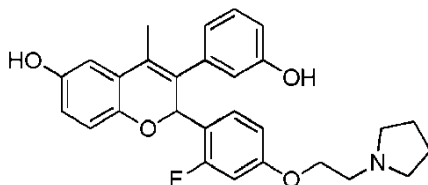
3-(3-Fluoro-4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



5 El compuesto del título se preparó a partir de cloruro de 3-fluoro-4-metoxibencilo y el compuesto intermedio 1 siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 2, compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,30 (ancho, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,10 (dd, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,73 (m, 1H), 6,47 (m, 2H), 5,94 (s, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,37 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,33 (m, 3H), 1,03 (m, 3H); LCMS: 490,7 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 34

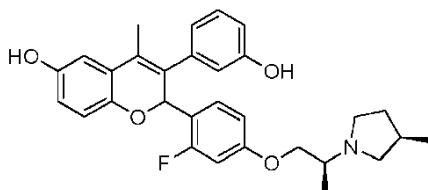
2-(2-Fluoro-4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol



15 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 1 usando el compuesto intermedio 6 y 2-(pirrolidin-1-il)etanol como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,90 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,85 (dd, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,60 (m, 4H), 6,52 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,26 (t, 2H), 3,53 (m, 4H), 3,17 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,86 (m, 2H); LCMS: 462,6 (M+H)⁺.

Ejemplo 35

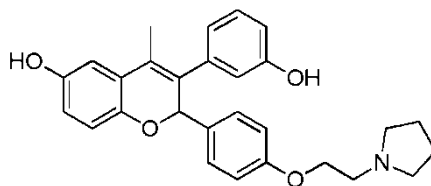
2-(2-Fluoro-4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol



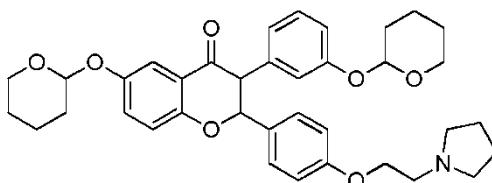
20 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 1 usando el compuesto intermedio 6 y el compuesto intermedio 16 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,30 (ancho, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,68 (m, 4H), 6,50 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,53 (m, 1H), 1,32 (m, 3H), 1,06 (m, 3H); LCMS: 490,7 (M+H)⁺.

25 Ejemplo 36

3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol

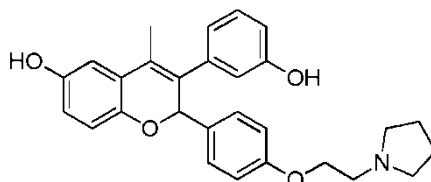


Etapa 1: 2-(4-(2-(Pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)croman-4-ona



5 Una disolución del compuesto intermedio 2 (475 mg, 1,15 mmol), compuesto intermedio 8 (262 mg, 1,19 mmol), piperidina (30 mg, 0,35 mmol), y DBU (54 mg, 0,36 mmol) en *s*-butanol (6 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. La disolución se enfrió a 90°C, se añadió *i*-propanol (10 ml), y la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. El disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se purificó en una columna de gel de sílice para dar la 2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)croman-4-ona (312 mg, 44%) en forma de una espuma amarilla. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 7,41 (m, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,80 (m, 5H), 6,52 (m, 1H), 5,80 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,31 (m, 1H), 4,60 (d, 1H), 3,97 (t, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 2,72 (t, 2H), 2,50 (m, 4H), 1,50-1,90 (m, 16H).

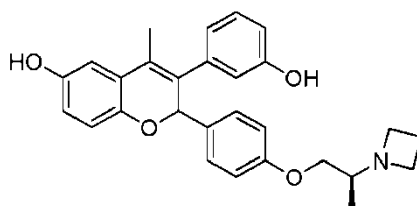
Etapa 2: 3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



15 A una disolución de 2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(3-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)croman-4-ona (30 mg, 0,049 mmol) en THF (40 ml) a -78°C se añadió metil-litio (1,6 M en éter dietílico, 0,09 ml, 0,14 mmol). La disolución se agitó a -78°C durante 30 min y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h, la reacción se enfrió a -78°C, se inactivó con disolución saturada de cloruro amónico (0,5 ml), y después se calentó a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó (2x5 ml disolución saturada de NaHCO₃), y se secó sobre Na₂SO₄. El disolvente se separó a presión reducida y el material bruto se calentó en ácido acético/H₂O al 80% (1 ml) a 90°C durante la noche. El disolvente se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo, H₂O, TFA) para dar el 3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol (7,8 mg) como una sal de TFA. RMN ¹H (MeOD-d₃): δ 7,28 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,67 (m, 3H), 6,53 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,67 (m, 2H), 3,62 (t, 2H), 3,31(m, 2H), 2,08 (m, 7H).

25 Ejemplo 37

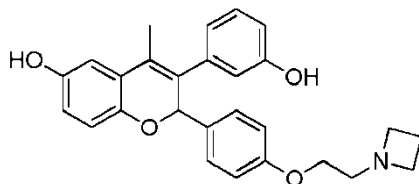
2-(4-((S)-2-(Azetidín-1-il)propoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol



30 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 2 usando el compuesto intermedio 3 y el compuesto intermedio 26 como materiales de partida. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,44 (s an., 1H), 8,99 (s an., 1H), 7,20-7,10 (m, 3H), 6,87-6,74 (m, 3H), 6,70-6,62 (m, 3H), 6,44 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,11 (m, 4H), 2,03 (s, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,21 (m, 2H), 0,87 (d, 3H); LCMS: 444,7 (M+H)⁺.

Ejemplo 38

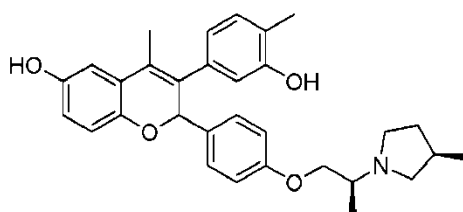
2-(4-(2-(Azetidín-1-il)etoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol



5 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 2 usando el compuesto intermedio 3 y el compuesto intermedio 27 como materiales de partida. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,44 (s an., 1H), 8,94 (s an., 1H), 7,20-7,10 (m, 3H), 6,78-6,74(m, 3H), 6,70-6,62 (m, 3H), 6,48 (m, 2H), 5,83 (s, 1H), 3,81 (t, 2H), 3,71 (m, 1H), 3,15 (t, 3H), 2,65 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,93 (m, 2H); LCMS: 430 (M+H)⁺.

Ejemplo 39

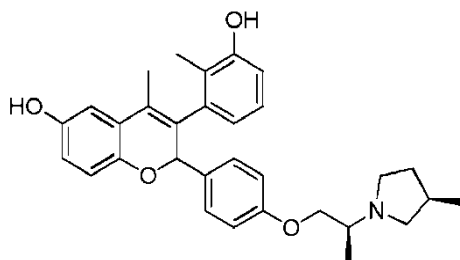
3-(3-Hidroxi-4-metilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



10 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio 28 y el compuesto intermedio 1 siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 2, compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,10 (s an., 1H), 9,31 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,48 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,50 (m, 2H), 3,22-2,94 (m, 2H), 2,74 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,44 (m, 1H), 1,33 (m, 3H), 1,03 (m, 3H); LCMS: 486,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 40

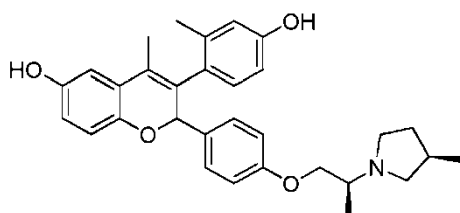
3-(3-Hidroxi-2-metilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



20 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 3-metoxi-2-metilbenzoico siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 28, compuesto intermedio 2, compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,26 (d ancho), 9,40 (s), 9,33 (s), 8,99 (d), 7,28 (d), 7,10-7,00 (m), 6,90-6,78 (m), 6,75-6,68 (m), 6,55-6,44 (m), 6,17 (d), 5,85 (s), 5,56 (s), 4,16 (m), 3,67 (m), 3,50-3,27 (m), 3,15 (m), 3,08-2,95 (m), 2,73 (m), 2,27 (m), 2,14 (m), 1,82 (s), 1,73 (s), 1,64 (s), 1,56 (m), 1,36 (m), 1,04 (m). LCMS: 486,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 41

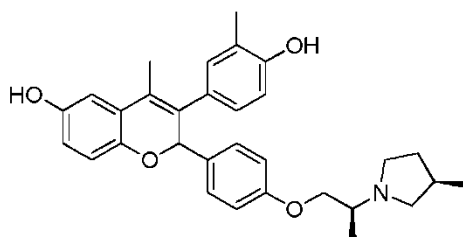
3-(4-Hidroxi-2-metilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio 29 y el compuesto intermedio 1 siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 2, compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,32 (d ancho), 9,35 (s), 9,31 (s), 8,96 (d), 7,27 (d), 7,15-7,06 (m), 6,90-6,81 (m), 6,73-6,62 (m), 6,53-6,36 (m), 5,78 (s), 5,54 (s), 4,18 (m), 3,68 (m), 3,47 (m), 3,16 (m), 3,00 (m), 2,72 (m), 2,25 (s), 2,07 (m), 1,74 (m), 1,50 (m), 1,35 (m), 1,04 (m). LCMS: 486,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 42

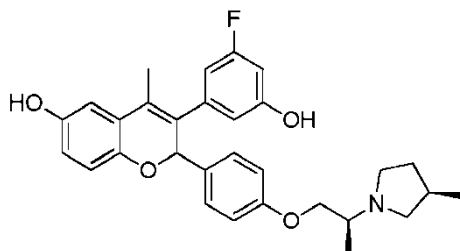
3-(4-Hidroxi-3-metilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



10 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 3-metoxi-3-metilbenzoico siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 28, compuesto intermedio 2, compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,31 (s an., 1H), 9,43 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,74 (m, 2H), 6,46 (s, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,55-3,26 (m, 2H), 3,22-2,94 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,33 (m, 3H), 1,03 (m, 3H); LCMS: 486,9 (M+H)⁺.

15 Ejemplo 43

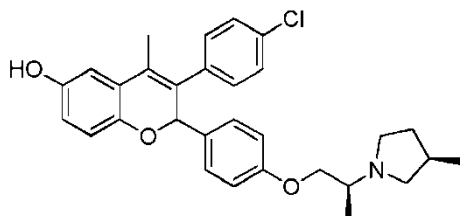
3-(3-Fluoro-5-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



20 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio 30 siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 2 (etapas 2-3), compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,35 (d ancho, 1H), 10,02 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,57-6,45 (m, 5H), 5,89 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,58-3,27 (m, 2H), 3,22-2,94 (m, 1H), 2,74 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,05 (s, 4H), 1,50 (m, 1H), 1,35 (m, 3H), 1,03 (m, 3H); LCMS: 490,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 44

3-(4-Clorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol

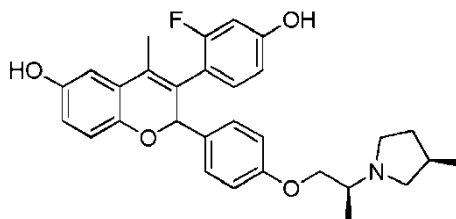


25 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio 31 siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 2 (etapas 2-3), compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,40 (d ancho, 1H), 9,02 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,25 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,51 (m, 2H), 5,96 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,54-3,27 (m, 2H), 3,22-2,94 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,04 (m, 4H), 1,50 (m, 1H), 1,35 (m, 3H), 1,03 (m, 3H); LCMS: 490,1 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 45

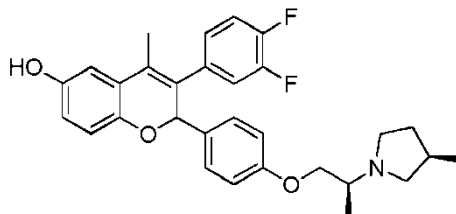
3-(2-Fluoro-4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-fluoro-4-metoxibenzoico siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 30 (etapas 2-6), compuesto intermedio 2 (etapas 2-3), compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,35 (s an., 1H), 10,03 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,10 (t, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,61-6,46 (m, 4H), 5,83 (s, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,55-3,22 (m, 2H), 3,21-2,92 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,35 (m, 3H), 1,05 (m, 3H); LCMS: 490,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 46

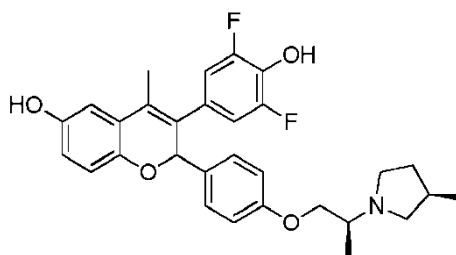
3-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



15 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio 32 siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 2 (etapas 2-3), compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,40 (d ancho, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,49-7,37 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,17-7,14 (m, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,55-6,48 (m, 2H), 5,99 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,55-3,27 (m, 1H), 3,16-2,96 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,47-2,21 (m, 2H), 2,11 (m, 4H), 1,55 (m, 1H), 1,33 (m, 3H), 1,03 (m, 3H); LCMS: 492,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 47

3-(3,5-Difluoro-4-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol

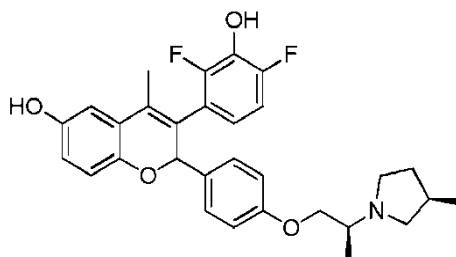


20 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 3,5-difluoro-4-metoxifenilacético siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 32, compuesto intermedio 2 (etapas 2-3), compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,31 (s, 1H), 10,10 (s an., 1H), 8,99 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,03 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,49 (d, 2H), 5,97 (s, 1H), 4,12 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,47 (m, 2H), 3,21-2,96 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,07 (m, 4H), 1,51 (m, 1H), 1,34 (m, 3H), 1,01 (m, 3H); LCMS: 508,1 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 48

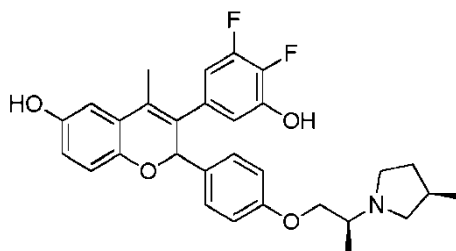
3-(2,4-Difluoro-3-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



5 El compuesto del título se preparó a partir de 2,4-difluoro-3-metoxifenilacético ácido siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 32, compuesto intermedio 2 (etapas 2-3), compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,37 (ancho, 1H), 10,23 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,01 (dt, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,71 (s an., 1H), 6,56-6,42 (m, 2H), 5,84 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,68 (m, 1H), 3,54-3,22 (m, 2H), 3,20-2,94 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,45-2,22 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,55 (m, 1H), 1,36 (m, 3H), 1,03 (m, 3H); LCMS: 508,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 49

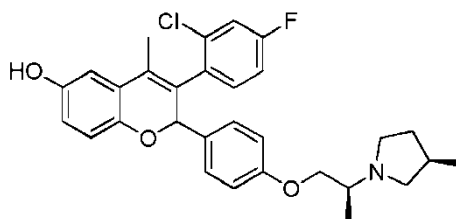
3-(3,4-Difluoro-5-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



15 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio 33 siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 2 (etapas 2-3), compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,50 (s, 1H), 10,17 (s an., 1H), 9,02 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 6,89 (d, 2H), 6,82-6,76 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 6,54-6,47 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,77-3,41 (m, 2H), 3,00 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,04 (m, 4H), 1,50 (m, 2H), 1,34 (m, 3H), 1,03 (m, 3H); LCMS: 508,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 50

3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol

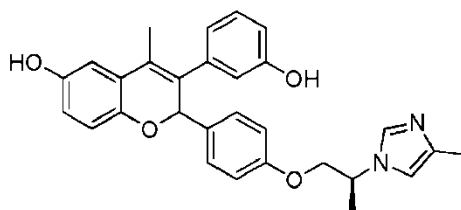


20 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-cloro-4-fluorofenilacético siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 32, compuesto intermedio 2 (etapas 2-3), compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,38 (ancho), 9,05 (s), 7,64-7,53 (m), 7,39-7,26 (m), 7,23-7,11 (m), 6,99-6,87 (m), 6,86-6,77 (m), 6,59-6,48 (m), 5,91 (s), 5,71 (s), 4,16 (m), 3,67 (m), 3,53-3,26 (m), 3,15 (m), 3,01 (m), 2,73 (m), 2,45-2,12 (m), 2,11 (m), 1,83 (s), 1,52 (m), 1,34 (m), 1,04 (m). LCMS: 508,1 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 51

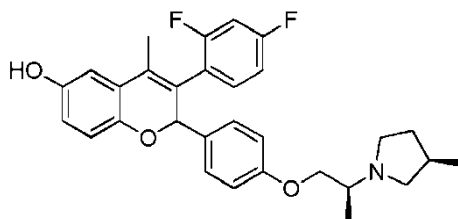
3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



Una mezcla del compuesto intermedio 3 (80 mg, 0,128 mmol), compuesto intermedio 34, 1,10-fenantrolina (5,2 mg, 0,030 mmol), yoduro de cobre (3,6 mg, 0,018 mmol), y carbonato de cesio (84 mg, 0,256 mmol) se desgasificó evacuando y volviendo a llenar con nitrógeno 3 veces. La reacción se calentó a 110°C durante 2 días, se dejó enfriar a t.a., se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de una almohadilla de Celite, y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó en una columna de gel de sílice para dar el 4-metil-1-((2S)-1-(4-(4-metil-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)-2H-cromen-2-il)fenoxi)propan-2-il)-1H-imidazol en forma de una espuma amarilla (44 mg). La espuma amarilla se disolvió en ácido acético/H₂O al 80% (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se neutralizó con disolución saturada de NaHCO₃ y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo, H₂O, TFA) para dar el 3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-(4-metil-1H-imidazol-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol (13,8 mg). RMN ¹H 300 MHz, (DMSO-d₆): δ 9,52 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,79-6,74 (m, 3H), 6,66 (dt, 2H), 6,58 (m, 1H), 6,47 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 4,07 (d, 2H), 2,03 (s, 4H), 1,41 (d, 3H), 1,24 (s, 3H); LCMS: 469,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 52

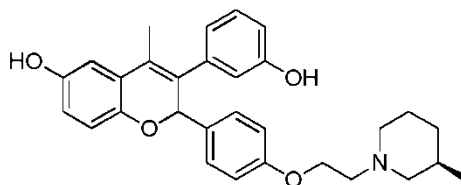
3-(2,4-Difluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2,4-difluorofenilacético siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 32, compuesto intermedio 2 (etapas 2-3), compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,22 (d ancho, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,28 (ancho, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,04-6,98 (m, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,44 (m, 2H), 5,78 (s, 1H), 4,07 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 2H), 3,15-2,87 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,45 (m, 1H), 1,25 (m, 3H), 0,96 (m, 3H); LCMS: 492,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 53

3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-((R)-3-metilpiperidin-1-il)etoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol

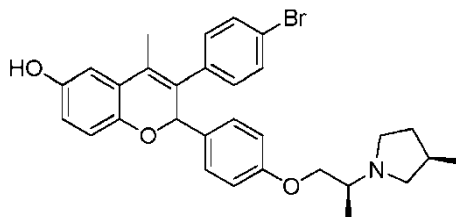


El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 2 usando el compuesto intermedio 3 y el compuesto intermedio 35 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,47 (s an., 1H), 9,36 (s an., 1H), 8,98 (s an., 1H), 7,26 (d, 2H), 7,14 (t, 1H), 6,87 (d, 2H), 6,72 (m, 1H), 6,68 (m, 3H), 6,48 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,27 (t, 2H), 3,44 (m, 4H), 2,80 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,73 (m, 4H), 1,02 (m, 1H), 0,88 (d, 3H); LCMS: 472,7 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 54

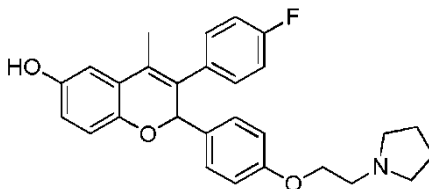
3-(4-Bromofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



5 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(4-bromofenil)acético y 1,4-dimetoxibenceno siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 32, compuesto intermedio 2 (etapas 2-3), compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,40 (s an., 1H), 9,02 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,23 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,51 (m, 2H), 5,96 (s, 1H), 4,16 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,00 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,50 (m, 1H), 1,34 (m, 3H), 1,03 (m, 3H); LCMS: 534,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 55

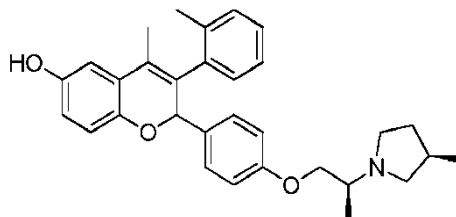
3-(4-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



15 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 30 usando 3-(4-fluorofenil)-2-(4-yodofenil)-4-metil-6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2H-cromeno y 2-(pirrolidin-1-il)etanol como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,65 (s an., 1H), 8,99 (s an., 1H), 7,32 (m, 2H), 7,22 (m, 4H), 6,86 (d, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,50 (m, 2H), 5,96 (s, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,54 (m, 4H), 3,08 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,99 (m, 2H), 1,84 (m, 2H); LCMS: 446 (M+H)⁺.

Ejemplo 56

4-Metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-3-(o-tolil)-2H-cromen-6-ol

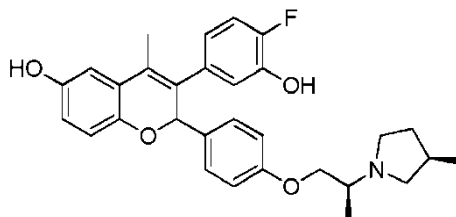


20 El compuesto del título se preparó a partir de 1-(clorometil)-2-metilbenceno y el compuesto intermedio 1 siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 2, compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,00 (s), 8,97 (s), 7,40-7,00 (m), 6,83 (d), 6,78-6,70 (m), 6,57 (s), 6,52 (m), 5,82 (s), 5,58 (s), 4,07-3,91 (m), 3,80-3,68 (m), 2,83 (m), 2,64 (m), 2,50 (s), 2,35 (s), 2,08 (m), 1,90 (m), 1,80 (s), 1,74 (s), 1,22 (m), 1,07 (m), 0,91 (m). El número de protones (n^oH) no se dio debido a la complejidad del RMN resultante, seguramente por la rotación restringida. LCMS: 470,1 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 57

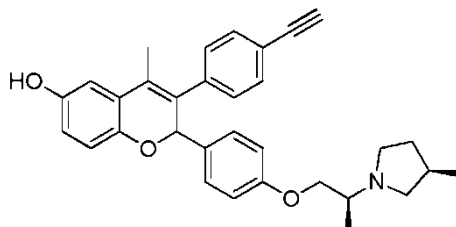
3-(4-Fluoro-3-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



El compuesto del título se preparó a partir del ácido 2-(4-fluoro-3-metoxifenil)acético y 1,4-dimetoxibenceno siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 32, compuesto intermedio 2 (etapas 2-3), compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,20 (ancho, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,24 (d, 2H), 7,10 (dd, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,83 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,49 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,15-2,90 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,52 (m, 1H), 1,34 (m, 3H), 1,03 (m, 3H); LCMS: 490 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 58

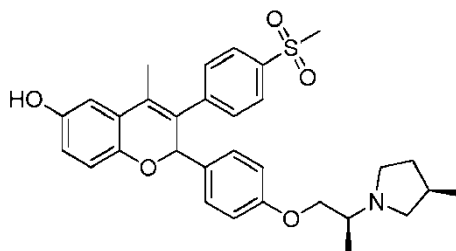
3-(4-Etínilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



Una disolución de (3R)-1-((2S)-1-(4-(3-(4-bromofenil)-4-metil-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-2H-cromen-2-il)fenoxi)propan-2-il)-3-metilpirrolidina (150 mg, 0,243mmol); compuesto intermedio de la síntesis del ejemplo 54), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (150 mg, 0,214 mmol), yoduro de cobre (100 mg, 0,525 mmol), y trietilamina (1,0 ml, 7,17 mmol) en THF (2 ml) se desgasificó burbujeando con nitrógeno durante 15 min. Después de añadir etiniltrimetilsilano, la mezcla de reacción se calentó a 70°C durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo (75 ml), se filtró a través de Celite, y la Celite se lavó con acetato de etilo adicional (50 ml). El filtrado se lavó (50 ml de disolución saturada de NaHCO₃, 50 ml de salmuera), se secó (Na₂SO₄), y se concentró a presión reducida. El material bruto se purificó en una columna de gel de sílice para dar la (3R)-3-metil-1-((2S)-1-(4-(4-metil-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(4-((trimetilsilil)etinil)fenil)-2H-cromen-2-il)fenoxi)propan-2-il)pirrolidina en forma de una espuma marrón (150 mg). La espuma y carbonato potásico (150 mg, 1,09 mmol) en metanol (10 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 3,5 h. El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se disolvió en acetato de etilo (100 ml). La mezcla se lavó (50 ml de disolución saturada de NaHCO₃, 50 ml de salmuera), se secó (Na₂SO₄), y se concentró a presión reducida. El material bruto se disolvió en AcOH/agua al 80% (2 ml) y se agitó toda la noche a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el 3-(4-etínilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 8,98 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,31 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 6,79 (d, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,50 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,48-3,25 (m, 2H), 2,83 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,88 (m, 1H), 1,22 (m, 1H), 1,06 (d, 3H), 0,85 (d, 3H); LCMS: 480 (M+H)⁺.

Ejemplo 59

4-Metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-3-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2H-cromen-6-ol

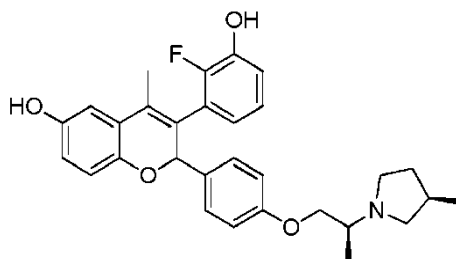


Una mezcla de (3R)-1-((2S)-1-(4-(3-(4-bromofenil)-4-metil-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-2H-cromen-2-il)fenoxi)propan-2-il)-3-metilpirrolidina (32 mg, 0,052mmol); compuesto intermedio de la síntesis del ejemplo 54),

metanosulfonato de sodio (12 mg, 0,118 mmol), yoduro de cobre (11 mg, 0,058 mmol), DL-prolina (12 mg, 0,104 mmol), e hidróxido de sodio (5 mg, 0,125 mmol) en DMSO (0,5 ml) se calentó a 95°C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), se lavó (50 ml de disolución saturada de NaHCO₃, 50 ml de salmuera), y se secó (Na₂SO₄). El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se agitó en AcOH/agua al 80% (0,5 ml) durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se separó a presión reducida, y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa para dar el 4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)-2H-cromen-6-ol. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 11,60 (ancho, 1H), 7,93 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,83 (d, 2H), 6,64 (dd, 1H), 6,60 (ancho, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,00 (s, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,36 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,93 (m, 1H), 2,50 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,70 (m, 1H), 1,54 (m, 3H), 1,11 (m, 3H); LCMS: 534,9 (M+H)⁺.

Ejemplo 60

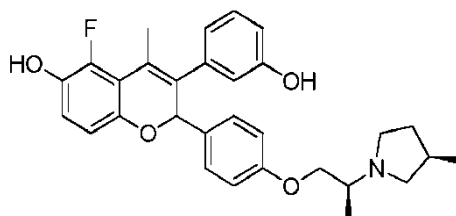
3-(2-Fluoro-3-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio 36 y 1,4-dimetoxibenceno siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 32, compuesto intermedio 2 (etapas 2-3), compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,87 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,19 (d, 2H), 6,91 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,51 (m, 2H), 5,82 (s, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,08 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,84 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 1,06 (d, 3H), 0,85 (d, 3H); LCMS: 490,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 61

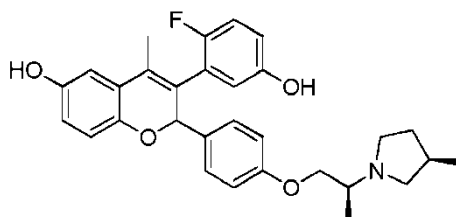
5-Fluoro-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio 37 siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 2 (etapas 2-3), compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,49 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,17 (t, 1H), 6,80 (m, 3H), 6,67 (m, 3H), 6,37 (d, 1H), 5,88 (s, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 3,32 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,15 (d, 3H), 2,08 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,18 (m, 1H), 1,07 (m, 3H), 0,95 (m, 3H); LCMS: 490,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 62

3-(2-Fluoro-5-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol

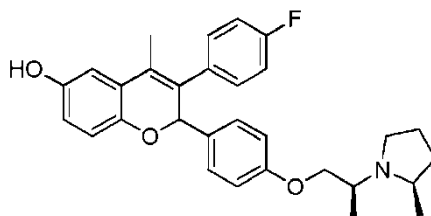


El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio 38 siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 36 (etapas 3-4), compuesto intermedio 32, compuesto intermedio 2 (etapas 2-3), compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,52 (ancho, 1H), 9,48 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 7,26 (d, 2H), 7,00 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,52 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 3,17

(m, 2H), 3,66 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,20-2,93 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,48-2,20 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,53 (m, 1H), 1,35 (m, 3H), 1,06 (m, 3H); LCMS: 490,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 63

3-(4-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



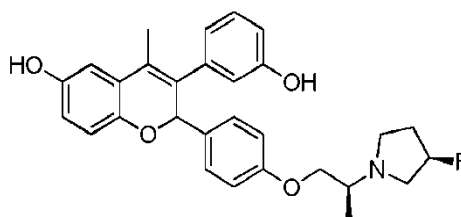
5

El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 30 usando 3-(4-fluorofenil)-2-(4-yodofenil)-4-metil-6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2H-cromeno y el compuesto intermedio 24 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,02 (ancho, 1H), 9,03 (s an., 1H), 7,36 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,77 (d, 1H), 6,50 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 4,18 (m, 2H), 3,85 (m, 1H), 3,70 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,27 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,02 (d, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 1,35 (m, 6H); LCMS: 474,1 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 64

2-(4-((S)-2-((R)-3-Fluoropirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol



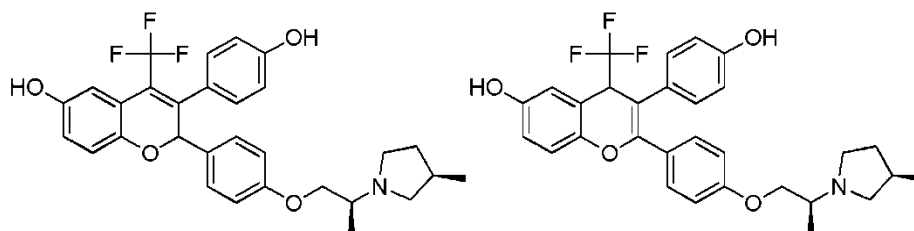
El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 2 usando el compuesto intermedio 3 y el compuesto intermedio 39 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 9,31 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,06 (d, 2H), 7,01 (t, 1H), 6,68 (d, 2H), 6,61 (m, 1H), 6,61-6,47 (m, 3H), 6,35 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 3,87 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 2,80-2,52 (m, 4H), 2,30 (m, 2H), 2,03-1,60 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 0,96 (d, 3H); LCMS: 476,1 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 65

3-(4-Hidroxifenil)-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-4-(trifluorometil)-2H-cromen-6-ol y 3-(4-hidroxifenil)-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-4-(trifluorometil)-4H-cromen-6-ol

20

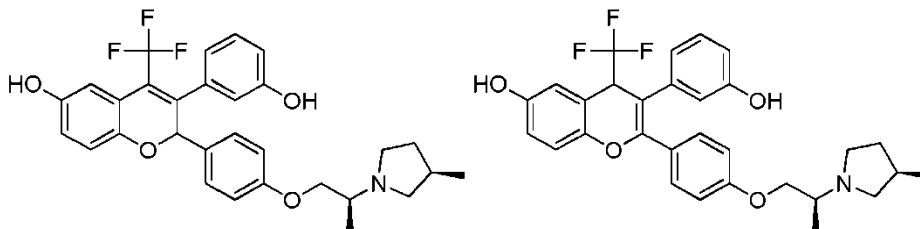


Los compuestos del título se sintetizaron como se describe en el ejemplo 2 usando el compuesto intermedio 41 y el compuesto intermedio 16 como materiales de partida. Los compuestos se aislaron como una mezcla porque se produjo la isomerización del doble enlace durante la síntesis y los isómeros no se podían separar por HPLC de fase inversa. LCMS: 526,1 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 66

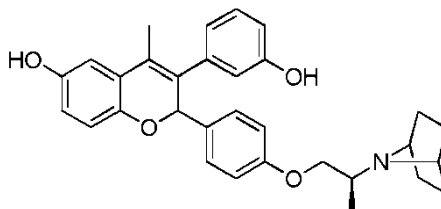
3-(3-Hidroxifenil)-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-4-(trifluorometil)-2H-cromen-6-ol y 3-(3-hidroxifenil)-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-4-(trifluorometil)-4H-cromen-6-ol



- 5 Los compuestos del título se prepararon a partir de 2-(4-yodofenil)-6-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)-3-(3-((tetrahydro-2H-piran-2-il)oxi)fenil)croman-4-ona (compuesto intermedio en la síntesis del compuesto intermedio 3) siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 41 y ejemplo 2. Los compuestos se aislaron como una mezcla porque se produjo la isomerización del doble enlace durante la síntesis y los isómeros no se podían separar por HPLC de fase inversa. LCMS: 526,1 (M+H)⁺.

10 Ejemplo 67

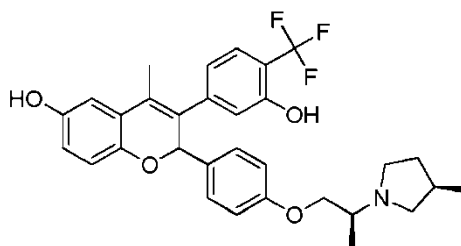
2-(4-((S)-2-(7-Azabicyclo[2,2,1]heptan-7-il)propoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol



- 15 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 2 usando el compuesto intermedio 3 y el compuesto intermedio 40 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de HCl): δ 9,72 (ancho, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 6,88 (d, 2H), 6,75 (m, 1H), 6,71-6,62 (m, 3H), 6,48 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 3,54 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,95 (m, 4H), 1,66 (m, 4H), 1,31 (d, 3H); LCMS: 484,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 68

3-(3-Hidroxi-4-(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol

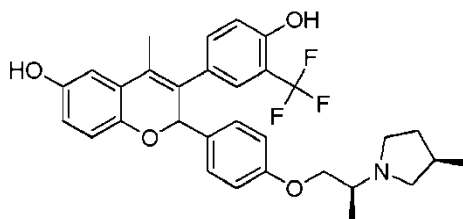


- 20 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto intermedio 42 siguiendo la secuencia sintética indicada para el compuesto intermedio 2 (etapas 2-3), compuesto intermedio 3, y ejemplo 2. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,65 (s, 1H), 10,25 (ancho, 1H), 9,04 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,40 (m, 3H), 6,83 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,52 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,20-2,90 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,45-2,20 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,34 (m, 3H), 1,03 (m, 3H); LCMS: 540,1 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 69

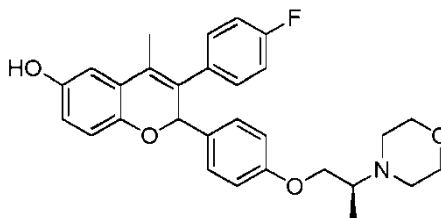
3-(4-Hidroxi-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



- 5 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 68 usando el ácido 2-(4-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)acético como material de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de HCl): δ 10,73 (s, 1H), 10,15 (ancho, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,25 (d, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,46 (m, 2H), 5,96 (s, 1H), 4,17 (m, 2H), 3,67 (m, 1H), 3,48 (m, 2H), 3,20-2,90 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 2,45-2,20 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,34 (m, 3H), 1,04 (m, 3H); LCMS: 540,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 70

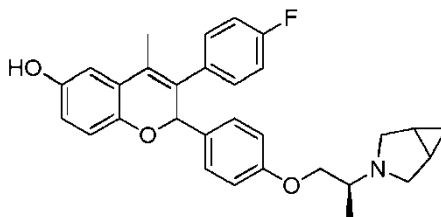
- 10 3-(4-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-morfolinopropoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol



- 15 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 30 usando 3-(4-fluorofenil)-2-(4-yodofenil)-4-metil-6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2H-cromeno y el compuesto intermedio 43 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆; sal de TFA): δ 9,85 (s an., 1H), 8,99 (s an., 1H), 7,34 (m, 2H), 7,25 (d, 2H), 7,18 (t, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,49 (m, 2H), 5,95 (s, 1H), 4,11-4,26 (m, 2H), 3,91-4,01 (m, 2H), 3,63-3,78 (m, 3H), 3,33-3,47 (m, 2H), 3,12-3,29 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,36 (d, 3H); LCMS: 476,1 (M+H)⁺.

Ejemplo 71

2-(4-((2S)-2-(3-Azabicyclo [3,1,0] hexan-3-il)propoxi)fenil)-3-(4-fluorofenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol



- 20 El compuesto del título se sintetizó como se describe en el ejemplo 30 usando 3-(4-fluorofenil)-2-(4-yodofenil)-4-metil-6-((tetrahidro-2H-piran-2-il)oxi)-2H-cromeno y el compuesto intermedio 44 como materiales de partida. RMN ¹H (DMSO-d₆): δ 8,96 (s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,14-7,20 (m, 4H), 6,75-6,79 (m, 3H), 6,50 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 3,91 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 2,92 (d, 1H), 2,88 (d, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,31 (m, 2H), 1,02 (d, 3H), 0,50 (m, 1H); LCMS: 472,1 (M+H)⁺.

- 25 Ejemplo 72: Ensayo de indicador en MCF-7 3x ERE

- Células MCF7 se mantuvieron en RPMI 1640 complementado con FCS al 10%. Se llevaron a cabo ensayos de transcripción sembrando 100 µl de células con una densidad de 250.000 células/ml en placas de cultivo celular de 96 pocillos en RPMI 1640 complementado con suero con bandas de carbón al 10% y se dejó que se unieran durante la noche. Las células se transfectaron transitoriamente usando lipofectina (Life Technologies) de acuerdo con el protocolo del fabricante. Se llevaron a cabo transfecciones por triplicado usando 300 ng 3X ERE-TK-Luc (vector indicador), 50 ng de CMVpRL (vector de normalización), y 130 ng de pCMX (ADN de carga). Las células transfectadas se incubaron durante la noche y después se trataron con ligando. Para los ensayos de agonista del ER, se llevaron a cabo diluciones seriadas de los compuestos y se añadieron a las células 50 µl de compuesto más RPMI 1640 complementado con suero con bandas de carbón. Para los ensayos de antagonistas del ER, se llevaron a cabo diluciones seriadas de los compuestos y se añadieron a las células 50 µl de compuesto con RPMI más 17β-

5 estradiol complementado con suero con bandas de carbón. La concentración final de 17β-estradiol usada en los ensayos de antagonista era 0,1 nM. Después de 24 horas de incubación se separó el medio y las células se lisaron en 40 µl de tampón de lisis (Tris Fosfato 25 mM, CDTA 2 mM, glicerol al 10%, Triton X-100 al 0,5%, DTT 2 mM). La actividad de la luciferasa de luciérnaga se midió inmediatamente después de la adición de 40 µl de tampón de luciferasa (tricina 20 mM, EDTA 0,1 mM, (MgCO₃)₄ Mg(OH)₂ • 5H₂O 1,07 mM, MgSO₄ 2,67 mM, DTT 33,3 mM, coenzima A 270 µM, luciferina 470 µM, ATP 530 µM). Se midió la luciferasa de renilla después de la adición de 40 µl de tampón de coelenterazina (NaCl 1,1 M, Na₂EDTA 2,2 mM, K_xPO₄ 0,22 M (pH 5,1), BSA 0,44 mg/ml, NaN₃ 1,3 mM, coelenterazina 1,43 µM, pH final ajustado a 5,0).

Ejemplo 73: Ensayos de viabilidad de células de cáncer de mama

10 Células MCF-7 se ajustaron a una concentración de 20.000 células por ml en RPMI que contenía FBS al 10% y HEPES 20 mM, se añadieron 16 microlitros de la suspensión celular (320 células) a cada pocillo de una placa de 384 pocillos, y las células se incubaron durante la noche para dejar que las células se adhirieran. Al día siguiente se añadió una dilución seriada semilogarítmica de 11 puntos de cada compuesto a las células en 16 µl a una concentración final en el intervalo de 0,3-0,000003 µM. Después de exposición del compuesto de 5 días, se añadieron 16 µl de CellTiter-Glo (Promega, Madison WI) a las células y se determinaron las unidades relativas de luminiscencia (URL) de cada pocillo. Se añadió CellTiter-Glo a 32 µl de medio sin células y se usó para obtener el valor de fondo. El porcentaje de viabilidad de cada muestra se determinó como sigue: (URL de la muestra - URL de fondo/ URL de células no tratadas - URL de fondo) x 100=% de viabilidad.

20 Se pueden determinar los perfiles de efectos de viabilidad en líneas de células de cáncer de mama ER+ adicionales, que incluyen BT474, CAMA1, MDA-MB-361, ZR-75-1, T47D, en ensayos similares al ejemplo 73.

En la siguiente tabla se presentan datos biológicos ilustrativos para los compuestos representativos descritos en la presente memoria:

Ejemplo	Ensayo de viabilidad de MCF7	
	Cl ₅₀	Respuesta máxima
1	A	++
2	A	++
2a	A	++
2b	B	++
3	A	++
4	B	+
5	A	++
6	A	++
7	A	+
8	A	++
9	A	++
10	A	+
11	A	++
12	A	++
13	A	++
14	A	+
15	A	++
16	A	+
17	A	+

Ejemplo	Ensayo de viabilidad de MCF7	
	CI ₅₀	Respuesta máxima
18	A	++
19	A	++
20	A	++
21	A	++
22	A	+
23	A	++
24	A	+
25	A	+
26	A	++
27	A	++
28	A	++
29	A	++
30	A	++
30a	A	++
30b	B	++
31	A	++
32	A	+
33	A	++
34	A	++
35	A	++
36	A	++
37	A	++
38	A	++
39	B	++
40	A	++
41	A	++
42	A	++
43	A	++
44	B	++
45	A	++
46	B	++
47	A	++
48	B	++

Ejemplo	Ensayo de viabilidad de MCF7	
	Cl ₅₀	Respuesta máxima
49	A	++
50	A	++
51	A	++
52	A	++
53	A	++
54	B	++
55	B	++
56	A	++
57	A	++
58	B	++
59	B	++
60	A	++
61	A	++
62	A	++
63	A	++
64	A	++
65	A	++
66	A	++
67	A	++
68	B	++
69	B	++
70	B	++
71	B	++

A = Cl₅₀ solo ≤1 nM; B = Cl₅₀ solo >1 nM;
+ = un valor de % solo < 50%; ++ = un valor de % solo ≥ 50%

Ejemplo 74: Ensayo Western de ER-α en células (ER1D5)

5 Células MCF-7 se ajustaron a una concentración de 200.000 células por ml en RPMI que contenía FBS con bandas de carbón al 10% y HEPES 20 mM. Se añadieron 16 microlitros de la suspensión celular (3200 células) a cada pocillo de una placa de 384 pocillos con poli-D-lisina, y las células se incubaron durante la noche para dejar que las células se adhirieran. Al día siguiente se añadió una dilución seriada semilogarítmica de 11 puntos de cada compuesto a las células en 16 µl a una concentración final en el intervalo de 0,3-0,000003 µM. Al las 4 o 24 h después de la adición del compuesto, las células se fijaron (formalina al 10% en PBS) durante 20 minutos. Las células se permeabilizaron en Triton en PBS al 0,1% y se bloquearon con tampón de bloqueo LICOR (50 µl/pocillo, 90 min). Después los pocillos se incubaron a 4°C con ER1D5 (Santa Cruz Biotechnology) diluido 1:100 en tampón de bloqueo LICOR/Tween-20 al 0,1%. Los pocillos que se trataron con tampón de bloqueo con Tween pero no con anticuerpo, se usaron como un control de fondo. Los pocillos se lavaron con Tween-20/PBS al 0,1% y después se incubaron con anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón IRDye™ 800CW (LICOR Inc.; 1:1000) y colorante DRAQ5 DNA (1:2000 para disolución madre 2 mM) diluido en tampón de bloqueo LICOR que contenía Tween-20 al 0,1% y SDS al

ES 2 627 692 T3

- 0,01% durante 60 minutos. Las células se lavaron (50 µl/pocillo, 5 min cada uno) en Tween-20/PBS al 0,1%. Se hizo un barrido de las placas en un sistema de generación de imágenes de infrarrojo LICOR Odyssey. Se midieron las intensidades integradas en el canal de 800 nm y el canal de 700 nm para determinar, respectivamente, los niveles de ER y ADN. Los niveles de ER en porcentaje se determinaron como sigue: (intensidad integrada a 800 nm de la muestra/intensidad integrada a 700 nm de la muestra)/(intensidad integrada a 800 nm de células no tratadas/intensidad integrada a 700 nm de células no tratadas) x 100=% niveles de ER.

Se pueden determinar los perfiles de los efectos en los niveles en estado estacionario de ER-α en líneas de células de cáncer de mama ER + adicionales, que incluyen BT474, CAMA1, MDA-MB-361, ZR-75-1, T47D, en ensayos similares a los ejemplos 74 y 75.

- 10 En la siguiente tabla se presentan datos biológicos ilustrativos para los compuestos representativos descritos en la presente memoria:

Ejemplo	Ensayo Western de ER en células (ER1D5); CI ₅₀	Ensayo Western de ER en células (ER1D5); Respuesta máxima
1	A	++
2	A	+++
2a	A	+++
2b	B	+++
3	A	+
4	B	+
5	B	+
6	A	+++
7	B	+
8	A	+++
9	A	++
10	A	+
11	A	++
12	A	++
13	A	+
14	A	++
15	A	++
16	B	+
17	A	++
18	A	+++
19	A	+++
20	A	++
21	A	++
22	B	++
23	A	+++
24	A	++

ES 2 627 692 T3

Ejemplo	Ensayo Western de ER en células (ER1D5); CI ₅₀	Ensayo Western de ER en células (ER1D5); Respuesta máxima
25	A	+
26	A	++
27	A	+++
28	A	+++
29	A	+++
30	A	+++
30a	-	-
30b	-	-
31	A	+++
32	A	+++
33	A	+++
34	A	++
35	A	+++
36	A	++
37	A	++
38	A	++
39	B	+++
40	-	-
41	-	-
42	-	-
43	-	-
44	-	-
45	-	-
46	-	-
47	-	-
48	-	-
49	-	-
50	-	-
51	-	-
52	-	-
53	A	++
54	B	+++
55	B	++

Ejemplo	Ensayo Western de ER en células (ER1D5); CI ₅₀	Ensayo Western de ER en células (ER1D5); Respuesta máxima
56	A	+++
57	A	+++
58	B	+++
59	B	++
60	-	-
61	-	-
62	-	-
63	-	-
64	-	-
65	-	-
66	-	-
67	-	-
68	-	-
69	-	-
70	-	-
71	-	-

A = CI₅₀ solo ≤1 nM; B = CI₅₀ solo >1 nM
 + = un valor de % solo que es <40%; ++ = un valor de % solo que es % ≥40% a <65%;
 +++ = un valor de % solo que es ≥65%.

Ejemplo 75: Ensayo Western de ER-α en células (SP1)

5 Células MCF-7 se ajustaron a una concentración de 200.000 células por ml en RPMI que contenía FBS con bandas de carbón al 10% y HEPES 20 mM. Se añadieron 16 microlitros de la suspensión celular (3200 células) a cada pocillo de una placa de 384 pocillos con poli-D-lisina, y las células se incubaron durante la noche para dejar que las células se adhirieran. Al día siguiente se añadió una dilución seriada semilogarítmica de 11 puntos de cada compuesto a las células en 16 µl a una concentración final en el intervalo de 0,3-0,000003 µM. Al las 4 o 24 h después de la adición del compuesto, las células se fijaron (formalina al 10% en PBS) durante 20 minutos. Las células se permeabilizaron en Triton en PBS al 0,1% y se bloquearon con tampón de bloqueo LICOR (50 µl/pocillo, 90 min). Después los pocillos se incubaron a 4°C con anticuerpo monoclonal de conejo SP1 (Thermo Scientific) diluido 1:1000 en tampón de bloqueo LICOR/Tween-20 al 0,1%. Los pocillos que se trataron con tampón de bloqueo con Tween pero no con anticuerpo, se usaron como un control de fondo. Los pocillos se lavaron con Tween-20/PBS al 0,1% y después se incubaron con anticuerpo de cabra anti-IgG de conejo IRDye™ 800CW (LICOR Inc.; 1:1000) y colorante DRAQ5 DNA (1:2000 para disolución madre 2 mM) diluido en tampón de bloqueo LICOR que contenía Tween-20 al 0,1% y SDS al 0,01% durante 60 minutos. Las células se lavaron (50 µl/pocillo, 5 min cada uno) en Tween-20/PBS al 0,1%. Se hizo un barrido de las placas en un sistema de generación de imágenes de infrarrojo LICOR Odyssey. Se midieron las intensidades integradas en el canal de 800 nm y el canal de 700 nm para determinar, respectivamente, los niveles de ER y ADN. Los niveles de ER en porcentaje se determinaron como sigue:

10

15

20 $(\text{intensidad integrada a 800 nm de la muestra} / \text{intensidad integrada a 700 nm de la muestra}) / (\text{intensidad integrada a 800 nm de células no tratadas} / \text{intensidad integrada a 700 nm de células no tratadas}) \times 100 = \% \text{ niveles de ER.}$

En la siguiente tabla se presentan datos biológicos ilustrativos para los compuestos representativos descritos en la presente memoria:

ES 2 627 692 T3

Ejemplo	Ensayo Western de ER en células (SP1); CI ₅₀	Ensayo Western de ER en células (SP1); Respuesta máxima
1	A	++
2	A	+++
2a	A	+++
2b	B	+++
3	A	+
4	B	+
5	A	+
6	A	++
7	A	+
8	A	+++
9	A	++
10	A	++
11	A	++
12	A	++
13	A	+
14	A	++
15	A	++
16	A	+
17	A	++
18	A	++
19	A	++
20	A	++
21	A	++
22	A	++
23	A	+++
24	A	+
25	A	+
26	A	++
27	A	+++
28	A	+++
29	A	++
30	A	++
30a	A	++

ES 2 627 692 T3

Ejemplo	Ensayo Western de ER en células (SP1); CI ₅₀	Ensayo Western de ER en células (SP1); Respuesta máxima
30b	B	++
31	A	+++
32	A	+++
33	A	+++
34	A	++
35	A	+++
36	A	++
37	A	++
38	A	++
39	B	++
40	A	++
41	A	++
42	A	+++
43	A	+++
44	B	++
45	A	+++
46	B	++
47	A	+++
48	A	+++
49	A	+++
50	A	++
51	A	++
52	A	++
53	A	++
54	B	++
55	A	++
56	A	++
57	A	+++
58	A	++
59	B	++
60	A	+++
61	A	+++
62	A	+++

Ejemplo	Ensayo Western de ER en células (SP1); CI ₅₀	Ensayo Western de ER en células (SP1); Respuesta máxima
63	A	++
64	A	+++
65	A	++
66	A	+++
67	A	+
68	B	++
69	A	++
70	A	++
71	A	++

A = CI₅₀ solo ≤1 nM; B = CI₅₀ solo >1 nM
 + = un valor de % solo que es <60%; ++ = un valor de % solo que es % ≥60% a <85%;
 +++ = un valor de % solo que es ≥85%.

Ejemplo 76: Ensayo de fosfatasa alcalina en células uterinas de Ishikawa

5 Células de Ishikawa subconfluentes en un T225 se incubaron 24 horas en un medio basal exento de estrógenos (EFBM) que consistía en DMEM:Ham's F-12 50:50, medio basal exento de rojo fenol que contenía FBS tratado con dextrano-carbón al 5% y HEPES 20 mM. Las células se ponen en placas al día siguiente en EFBM en placas de 384 pocillos transparentes en una concentración de $2,5 \times 10^5$ células por ml, 16 µl por pocillo (4000 células por pocillo).
 10 Se lleva a cabo una dilución semilogarítmica de 12 puntos de cada pocillo en DMSO y posteriormente se diluye en EFBM. Se añade un volumen igual de compuesto en EFBM inmediatamente después de sembrar las células en placas y las células se incuban durante 3 días. Las células se fijan con formalina al 5%, y se lavan con PBS. Se
 15 añade sustrato de fosfatasa alcalina, sal disódica de 4-nitrofenil-fosfato hexahidrato, a una disolución que contiene MgCl₂ 2 mM, dietanolamina 1 M, y se ajusta a pH 9,0. Se añade la disolución de sustrato a los cultivos celulares (16 µl por pocillo), y se mide la DO405 en un espectrofotómetro de placa de multipocillos cuando la densidad óptica a la longitud de onda de 405 nm de las células tratadas con 17β-estradiol en el intervalo de concentración de 1-30 nM, alcanza 1,0-1,2 unidades de absorbancia. Las células tratadas solo con DMSO sirven como control de fondo. El porcentaje de actividad en las muestras con el valor de fondo restado, se mide como sigue: % de actividad = DO405 de la muestra/DO405 máximo en células tratadas con 17β-estradiol x 100.

Ejemplo 77: Ensayos de viabilidad de células de cáncer de ovario

20 Células BG-1 se ajustaron a una concentración de 20.000 células por ml en RPMI que contenía FBS al 10% y HEPES 20 mM. Se añadieron 16 microlitros de la suspensión celular (320 células) a cada pocillo de una placa de 384 pocillos, y las células se incubaron durante la noche para dejar que las células se adhirieran. Al día siguiente se añadió una dilución seriada semilogarítmica de 11 puntos de cada compuesto a las células en 16 µl a una concentración final en el intervalo de 0,3-0,000003 µM. Después de exposición al compuesto de 5 días, se añadieron 16 µl de CellTiter-Glo (Promega, Madison WI) a las células y se determinaron las unidades relativas de luminiscencia (URL) de cada pocillo. Se añadió CellTiter-Glo a 32 µl de medio sin células y se usó para obtener el
 25 valor de fondo. El porcentaje de viabilidad de cada muestra se determinó como sigue: (URL de la muestra - URL de fondo/ URL de células no tratadas - URL de fondo) x 100=% de viabilidad.

Se pueden determinar los perfiles de efectos de viabilidad en líneas de células de cáncer de ovario ER+ adicionales, que incluyen A1847, SKOV3, SW626, A2780, en ensayos similares al ejemplo 77.

Ejemplo 78: Ensayo Western de ER-α en células en células de cáncer de ovario

30 Células BG-1 se ajustaron a una concentración de 200.000 células por ml en RPMI que contenía FBS con bandas de carbón al 10% y HEPES 20 mM. Se añadieron 16 microlitros de la suspensión celular (3200 células) a cada pocillo de una placa de 384 pocillos con poli-D-lisina, y las células se incubaron durante la noche para dejar que las células se adhirieran. Al día siguiente se añadió una dilución seriada semilogarítmica de 11 puntos de cada compuesto a las células en 16 µl a una concentración final en el intervalo de 0,3-0,000003 µM. Al las 4 o 24 h

después de la adición del compuesto, las células se fijaron (formalina al 10% en PBS) durante 20 minutos. Las células se permeabilizaron en Triton en PBS al 0,1% y se bloquearon con tampón de bloqueo LICOR (50 µl/pocillo, 90 min). Después los pocillos se incubaron a 4°C con ER1D5 (Santa Cruz Biotechnology) diluido 1:100 en tampón de bloqueo LICOR/Tween-20 al 0,1%. Los pocillos que se trataron con tampón de bloqueo con Tween pero no con anticuerpo, se usaron como un control de fondo. Los pocillos se lavaron con Tween-20/PBS al 0,1% y después se incubaron con anticuerpo de cabra anti-IgG de ratón IRDye™ 800CW (LICOR Inc.; 1:1000) y colorante DRAQ5 DNA (1:2000 para disolución madre 2 mM) diluido en tampón de bloqueo LICOR que contenía Tween-20 al 0,1% y SDS al 0,01% durante 60 minutos. Las células se lavaron (50 µl/pocillo, 5 min cada uno) en Tween-20/PBS al 0,1%. Se hizo un barrido de las placas en un sistema de generación de imágenes de infrarrojo LICOR Odyssey. Se midieron las intensidades integradas en el canal de 800 nm y el canal de 700 nm para determinar, respectivamente, los niveles de ER y ADN. Los niveles de ER en porcentaje se determinaron como sigue:

$$\frac{(\text{intensidad integrada a 800 nm de la muestra}/\text{intensidad integrada a 700 nm de la muestra})/(\text{intensidad integrada a 800 nm de células no tratadas}/\text{intensidad integrada a 700 nm de células no tratadas}) \times 100 = \% \text{ niveles de ER.}$$

Se pueden determinar los perfiles de los efectos en los niveles en estado estacionario de ER-α en líneas de células de cáncer de ovario ER+ adicionales, que incluyen A1847, SKOV3, SW626, A2780, en ensayos similares al ejemplo 78.

Otras líneas de células de cáncer contempladas para ensayar los compuestos descritos en la presente memoria incluyen: líneas de células endometriales ER-positivas (Ishikawa, ECC1, HEC-1, EnCa-101) y líneas de células de cuello uterino ER-positivas (Caski, HeLa, SiHa).

Ejemplo 79: Ensayo de xenoinjerto (MCF-7)

Se implantaron por vía subcutánea microgránulos de liberación con el tiempo que contenían 0,72 mg de 17-β estradiol en ratones nu/nu. Se cultivaron células MCF-7 en RPMI que contenía FBS al 10% con 5% de CO₂, a 37°C. Las células se centrifugaron y se volvieron a suspender en RPMI al 50% (exento de suero) y Matrigel al 50% con 1X10⁷ células/ml. Se inyectaron por vía subcutánea células MCF-7 (100 µl/animal) en el flanco derecho 2-3 días después del implante. Se controló el volumen tumoral cada dos semanas (longitud x anchura²/2). Cuando los tumores alcanzaron un volumen medio de ~200 mm³ los animales se dividieron aleatoriamente y se inició el tratamiento. Los animales se trataron con vehículo o compuesto de ensayo diariamente durante 4 semanas. Se controlaron el volumen tumoral y el peso corporal cada dos semanas durante todo el estudio. Al finalizar el periodo de tratamiento, se tomaron muestras de plasma y tumor para los análisis farmacocinético y farmacodinámico, respectivamente.

Ejemplo 80: Ensayo de xenoinjerto (MCF-7 derivadas)

Ratones hembra nu/nu (con microgránulos de 17-β estradiol complementarios; 0,72 mg; liberación lenta de 60 días) que llevaban tumores MCF-7 (volumen tumoral medio 200 mm³) se trataron con tamoxifeno (citrate) por alimentación oral con sonda. Se controlaron el volumen tumoral (longitud x anchura²/2) y el peso corporal cada dos veces por semana. Después de una respuesta antitumoral significativa en la que el volumen tumoral permanecía estático, se observó primero crecimiento tumoral evidente aproximadamente a los 100 días de tratamiento. A los 120 días de tratamiento, se aumentó la dosis de tamoxifeno. Los tumores que crecían rápidamente se consideraron resistentes al tamoxifeno y se seleccionaron para el paso in vivo a nuevos animales hospedantes. Se implantaron por vía subcutánea fragmentos de tumor (~100 mm³/animal) de los tumores resistentes al tamoxifeno en el flanco derecho de ratones hembra nu/nu (con microgránulos de 17-β estradiol (0,72 mg; liberación lenta de 60 días)). Los tumores sometidos a pases se mantuvieron con selección de tamoxifeno constante y el volumen tumoral (longitud x anchura²/2) se controló semanalmente. Cuando el tumor alcanzó ~150-250 mm³, los animales se dividieron aleatoriamente en grupos de tratamiento (volumen tumoral medio 200 mm³) y se terminó el tratamiento con tamoxifeno (excepto para un grupo de control de tamoxifeno). Los animales se trataron con vehículo o compuesto de ensayo diariamente durante 4 semanas. Se controlaron el volumen tumoral y el peso corporal cada dos veces por semana durante todo el estudio. Al finalizar el periodo de tratamiento, se tomaron muestras de plasma y tumor para los análisis farmacocinético y farmacodinámico, respectivamente.

Ejemplo 81: Ensayo de xenoinjerto (BG-1)

Se implantaron por vía subcutánea microgránulos de liberación con el tiempo (0,72 mg de 17-β estradiol/60 días) en ratones hembra nu/nu. Se cultivaron células BG-1 en DMEM Ham's F-12 50/50 que contenía FBS al 10%, piruvato sódico 10 mM, aminoácidos no esenciales 10 mM con 5% de CO₂, a 37°C. Las células se centrifugaron y se volvieron a suspender en DMEM Ham's F-12 al 50% (exento de suero) y Matrigel al 50% con 5X10⁷ células/ml. Se inyectaron por vía subcutánea células BG-1 (100 µl/animal) en el flanco derecho 2-3 días después del implante. Se controló el volumen tumoral cada dos semanas (longitud x anchura²/2). Cuando los tumores alcanzaron un volumen medio de ~250 mm³, los animales se dividieron aleatoriamente y se inició el tratamiento. Los animales se trataron con vehículo o compuesto de ensayo diariamente durante 4 semanas. Se controlaron el volumen tumoral y el peso corporal cada dos semanas durante todo el estudio. Al finalizar el periodo de tratamiento, se tomaron muestras de plasma y tumor para los análisis farmacocinético y farmacodinámico, respectivamente.

Ejemplo 82: Peso de útero inmaduro húmedo - Modo antagonista

5 Ratas hembra inmaduras CD-IGS (21 días de edad cuando llegan) se trataron durante tres días. Se administró a los animales diariamente durante tres días. Se administró vehículo o compuesto de ensayo por vía oral por alimentación con sonda después de 15 minutos una dosis oral de etinil-estradiol 0,1 mg/kg. El cuarto día 24 horas después de la dosis, se recogió plasma para el análisis farmacocinético. Inmediatamente después de recoger el plasma, los animales se sacrificaron y se retiró el útero y se pesó.

Ejemplo 83: Peso de útero inmaduro húmedo - Modo agonista

10 Ratas hembra inmaduras CD-IGS (21 días de edad cuando llegan) se trataron durante tres días. Se administró a los animales diariamente durante tres días. Se administró vehículo o compuesto de ensayo por vía oral por alimentación con sonda después de 15 minutos tras una segunda dosis oral de vehículo. El cuarto día 24 horas después de la dosis, se recogió plasma para el análisis farmacocinético. Inmediatamente después de recoger el plasma, los animales se sacrificaron y se retiró el útero y se pesó.

Ejemplo 84: Composición farmacéutica parenteral

15 Para preparar una composición farmacéutica parenteral adecuada para inyección (subcutánea, intravenosa), se disuelven 100 mg de un compuesto o una sal soluble en agua de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII) en agua estéril y después se mezclan con 10 ml de disolución salina estéril al 0,9%. La mezcla se incorpora en una forma farmacéutica unitaria para la administración por inyección.

20 En otra realización, se mezclan los siguientes ingredientes para formar una formulación inyectable: 1,2 g de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, 2,0 ml de disolución tampón de acetato sódico (0,4 M), HCl (1 N) o NaOH (1 M) (c.s. para el pH adecuado), agua (destilada estéril) (c.s. para 20 ml). Todos los ingredientes anteriores, excepto el agua, se combinaron y agitaron si era necesario, con ligero calentamiento si era necesario. Después se añadió una cantidad suficiente de agua.

Ejemplo 85: Solución oral

25 Para preparar una composición farmacéutica para suministro oral, se prepara una solución acuosa de propilenglicol al 20%. A esta se añade una cantidad suficiente del compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para proporcionar una solución de 20 mg/ml.

Ejemplo 86: Cápsula oral

30 Para preparar una composición farmacéutica para suministro oral, se mezclan 100-500 mg de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con almidón. La mezcla se incorpora en una unidad de dosificación oral como una cápsula de gelatina dura, que es adecuada para administración oral.

35 En otra realización, 100-500 mg de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, se ponen en una cápsula de tamaño 4, o cápsula de tamaño 1 (hipromelosa o gelatina dura) y se cierra la cápsula.

Ejemplo 87: Comprimido oral

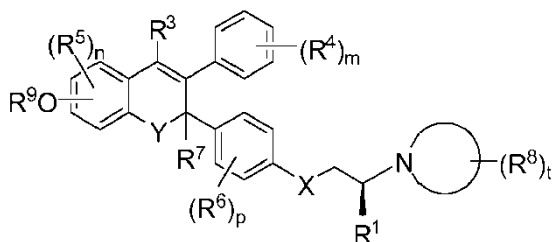
40 Se prepara un comprimido mezclando 48% en peso de un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, 45% en peso de celulosa microcristalina, 5% en peso de hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, y 2% en peso de estearato magnésico. Los comprimidos se preparan por compresión directa. El peso total de los comprimidos por compresión se mantiene en 250-500 mg.

Ejemplo 88: Composición en gel tópica

45 Para preparar una composición farmacéutica en gel tópica, se mezcla un compuesto de fórmula (I), (II), (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) o (XIII), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, con hidroxipropilcelulosa, propilenglicol, miristato de isopropilo y alcohol purificado USP. Después, la mezcla de gel resultante se incorpora en recipientes, tales como tubos, que son adecuados para la administración tópica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (VI), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



Fórmula (VI)

en donde,

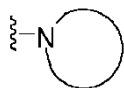
5 R^1 es H, F, alquilo C_1-C_4 , o fluoroalquilo C_1-C_4 ;

R^3 es H, halógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , o fluoroalquilo C_1-C_4 ;

10 cada R^4 se selecciona independientemente de H, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, $-C(=O)R^{10}$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)NHR^{10}$, $-C(=O)N(R^{10})_2$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido;

cada R^5 se selecciona independientemente de H, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido;

15 cada R^6 se selecciona independientemente de H, halógeno, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido;



es azetidínilo o pirrolidínilo;

R^7 es H o alquilo C_1-C_4 ;

20 cada R^8 se selecciona independientemente de F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-OR^9$, $-SR^9$, $-S(=O)R^{10}$, $-S(=O)_2R^{10}$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido o no sustituido, y heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido;

o 1 R^8 se considera con R^1 junto con los átomos intermedios que unen R^8 a R^1 para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros;

25 cada R^9 se selecciona independientemente de H, $-C(=O)R^{10}$, $-C(=O)OR^{10}$, $-C(=O)NHR^{10}$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, $-alquilenC_1-C_2$ -(cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido), $-alquilenC_1-C_2$ -(heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido), $-alquilenC_1-C_2$ -(arilo sustituido o no sustituido), y $-alquilenC_1-C_2$ -(heteroarilo sustituido o no sustituido); o

30 cada R^{10} se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, $-alquilenC_1-C_2$ -(cicloalquilo C_3-C_{10} sustituido o no sustituido), $-alquilenC_1-C_2$ -(heterocicloalquilo C_2-C_{10} sustituido o no sustituido), $-alquilenC_1-C_2$ -(arilo sustituido o no sustituido), y $-alquilenC_1-C_2$ -(heteroarilo sustituido o no sustituido);

35 Y es $-O-$, $-S-$, o $-NR^{11}-$; R^{11} es H, $-C(=O)R^{10}$, alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, fluoroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, o heteroalquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido;

X es $-O-$, $-S-$, $-CH_2-$, $-NH-$ o $-N$ (alquilo C_1-C_6)-;

m es 0, 1, 2, 3 o 4;

40 n es 0, 1, 2, o 3;

p es 0, 1, 2, 3 o 4;

t es 1, 2, 3 o 4.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde:

R¹ es H o alquilo C₁-C₄;

5 R³ es alquilo C₁-C₄ o fluoroalquilo C₁-C₄;

cada R⁴ se selecciona independientemente de H, halógeno, -CN, -OH, -OR⁹, -SR⁹, -S(=O)R¹⁰, -S(=O)₂R¹⁰, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y heteroalquilo C₁-C₄;

cada R⁵ se selecciona independientemente de H, F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ y -OCH₃;

cada R⁶ se selecciona independientemente de H, F, Cl, -OH, -CH₃, -CF₃, -OCF₃ y -OCH₃;

10 R⁷ es H;

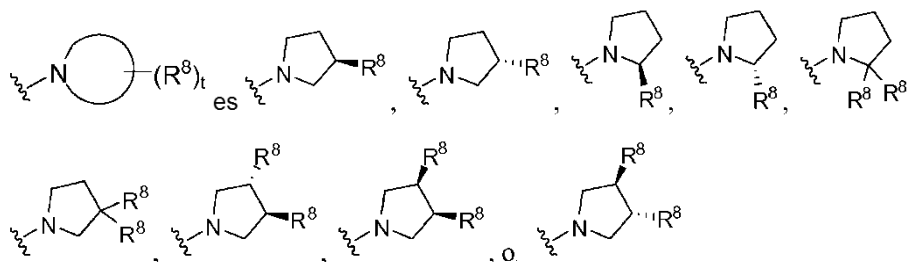
cada R⁸ se selecciona independientemente de F, Cl, -OH, alquilo C₁-C₄, fluoroalquilo C₁-C₄, fluoroalcoxi C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y heteroalquilo C₁-C₄;

Y es -O- o -S-;

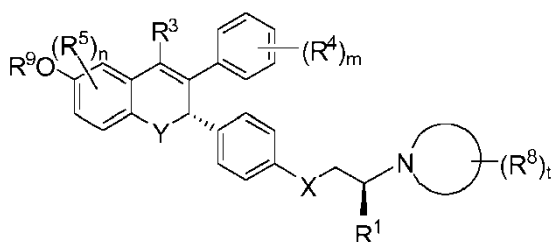
X es -O-, -S-, -CH₂-, -NH- o -N(CH₃)-

15 p es 0, 1, o 2.

3. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde:

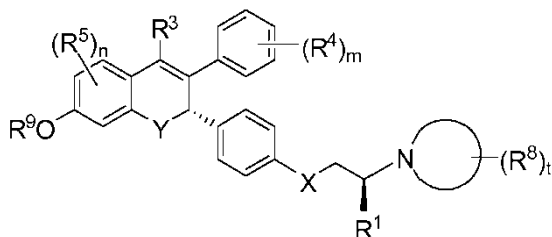


20 4. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde el compuesto de fórmula (VI) tiene la estructura de fórmula (VIII):



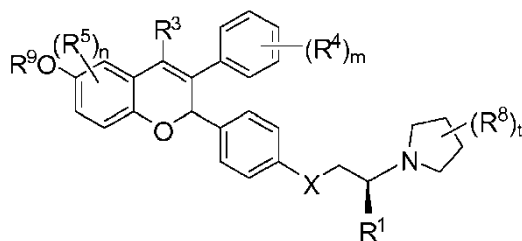
Fórmula (VIII).

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde el compuesto de fórmula (VI) tiene la estructura de fórmula (IX):



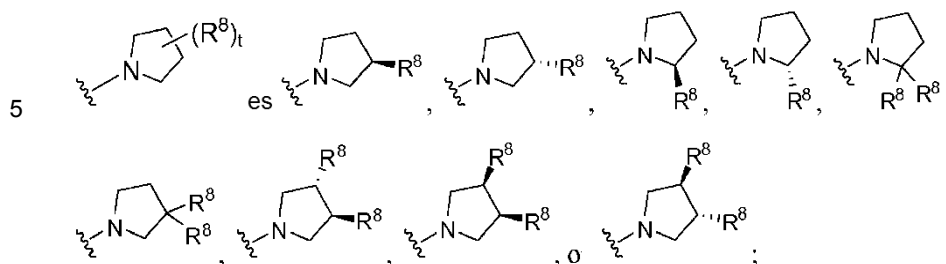
Fórmula (IX)

6. El compuesto de la reivindicación 1 o reivindicación 2, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde el compuesto de fórmula (VI) tiene la estructura de fórmula (X):



Fórmula (X)

en donde,



cada R^8 se selecciona independientemente de F, Cl, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -CH₂OCH₃, -CH₂OCH₂CH₃, y -CH₂OH.

10 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde:

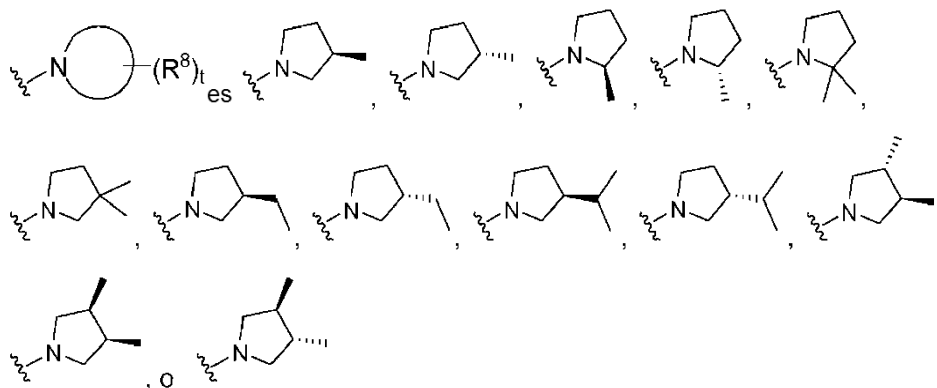
R^1 es H o -CH₃;

R^3 es -CH₃ o -CF₃;

R^9 es H;

X es -O-.

15 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde:



20 9. Un compuesto según la reivindicación 1 que es:

3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol;

(S)-3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol

(R)-3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol;

3-(3-Hidroxifenil)-4-metil-2-(4-(2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)etoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol;

- 3-(3-Hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((R)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(3-Hidroksifenil)-4-metil-2-(4-(2-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)etoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((R)-2-((S)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
- 5 2-(4-((S)-2-(3,3-Dimetilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol;
 2-(4-(2-(3,3-Dimetilpirrolidin-1-il)etoksi)fenil)-3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol;
 3-(3-Hidroksifenil)-4-metil-2-(4-(2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)etoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(3-Hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(3-Hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
- 10 3-(3-Hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-7-ol;
 3-(4-Hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-7-ol;
 4-Metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-3-fenil-2H-cromen-6-ol;
 3-(4-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 (S)-3-(4-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
- 15 (R)-3-(4-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(4-Hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(3-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(3-Fluoro-4-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 2-(2-Fluoro-4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-3-(3-hidroksifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol;
- 20 3-(3-Hidroksi-4-metilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(3-Hidroksi-2-metilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(4-Hidroksi-2-metilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(4-Hidroksi-3-metilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(3-Fluoro-5-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
- 25 3-(4-Clorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(2-Fluoro-4-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(3,4-Difluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(3,5-Difluoro-4-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(2,4-Difluoro-3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
- 30 3-(3,4-Difluoro-5-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(2-Cloro-4-fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(2,4-Difluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(4-Bromofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 4-Metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-3-(o-tolil)-2H-cromen-6-ol;
- 35 3-(4-Fluoro-3-hidroksifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(4-Etilfenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 4-Metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoksi)fenil)-3-(4-(metilsulfonyl)fenil)-2H-cromen-6-ol;

- 3-(2-Fluoro-3-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 5-Fluoro-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(2-Fluoro-5-hidroxifenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(4-Fluorofenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-2-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
- 5 2-(4-((S)-2-((R)-3-Fluoropirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-3-(3-hidroxifenil)-4-metil-2H-cromen-6-ol;
 3-(4-Hidroxifenil)-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-4-(trifluorometil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(3-Hidroxifenil)-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-4-(trifluorometil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(3-Hidroxifenil)-4-(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
 3-(4-Hidroxifenil)-3-(trifluorometil)fenil)-4-metil-2-(4-((S)-2-((R)-3-metilpirrolidin-1-il)propoxi)fenil)-2H-cromen-6-ol;
- 10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde la composición farmacéutica se formula para inyección intravenosa, inyección subcutánea, administración oral o administración tópica.
- 15 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en donde la composición farmacéutica está en forma de un comprimido, una píldora, una cápsula, un líquido, una suspensión, un gel, una dispersión, una solución, una emulsión, una pomada o una loción.
13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección dependiente del receptor de estrógeno o mediada por el receptor de estrógeno en un mamífero.
- 20 14. El compuesto para usar de la reivindicación 13, en donde la enfermedad o afección dependiente del receptor de estrógeno o mediada por el receptor de estrógeno se selecciona de cáncer, defectos del sistema nervioso central (SNC), defectos del sistema cardiovascular, defectos del sistema hematológico, enfermedades inmunitarias e inflamatorias, susceptibilidad a la infección, defectos metabólicos, defectos neurológicos, defectos psiquiátricos y defectos reproductivos.
- 25 15. El compuesto para usar de la reivindicación 13, en donde la enfermedad o afección dependiente del receptor de estrógeno o mediada por el receptor de estrógeno se selecciona de cáncer de hueso, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, cáncer endometrial, cáncer de próstata, cáncer ovárico, cáncer uterino, alcoholismo, migraña, aneurisma aórtico, susceptibilidad al infarto de miocardio, esclerosis valvular aórtica, enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial coronaria, hipertensión, trombosis venosa profunda, enfermedad de Graves, artritis, esclerosis múltiple, cirrosis, hepatitis B, enfermedad hepática crónica, densidad ósea, colestasis, hipospadias, obesidad, osteoartritis, osteopenia, osteoporosis, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, migraña, vértigo, anorexia nerviosa, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), demencia, trastorno depresivo mayor, psicosis, edad de la menarquia, endometriosis e infertilidad.
- 30 16. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento del cáncer en mamíferos.
- 35