

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 219**

51 Int. Cl.:

C07D 207/32	(2006.01)	A61P 37/00	(2006.01)
C07D 409/04	(2006.01)		
C07D 413/04	(2006.01)		
C07D 417/04	(2006.01)		
A61K 31/404	(2006.01)		
A61K 31/42	(2006.01)		
A61K 31/425	(2006.01)		
A61P 9/00	(2006.01)		
A61P 19/00	(2006.01)		
A61P 25/00	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.10.2010 PCT/EP2010/064939**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.04.2011 WO11042473**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2010 E 10762668 (1)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.06.2019 EP 2486010**

54 Título: **Ligandos del receptor de estrógeno**

30 Prioridad:

07.10.2009 GB 0917575
16.03.2010 GB 201004377

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

24.02.2020

73 Titular/es:

KARO PHARMA AB (100.0%)
Nybrokajen 7, 5tr
111 48 Stockholm, SE

72 Inventor/es:

WENNERSTÅL, MATTIAS;
RHÖNNSTAD, PATRIK;
CHENG, AIPING;
GORDON, SANDRA;
APELQVIST, THERESA y
HAGBERG, LARS

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 744 219 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

Ligandos del receptor de estrógeno

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos que son ligandos del receptor de estrógenos y preferentemente son selectivos para la isoforma β del receptor de estrógenos, a los procedimientos para preparar dichos compuestos y a tales compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor de estrógenos tales como trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos, osteoporosis, niveles elevados de triglicéridos en sangre, aterosclerosis, endometriosis, incontinencia urinaria, enfermedades autoinmunitarias, y cáncer de pulmón, colon, mama, útero y próstata.

Antecedentes de la invención

10 El receptor de estrógenos (RE) es un factor de transcripción mamífero activado por ligando implicado en la regulación positiva y negativa de la expresión génica. La hormona natural del receptor de estrógenos es el β -17-estradiol (E2) y metabolitos estrechamente relacionados. La unión del estradiol al receptor de estrógenos produce una dimerización del receptor y, a su vez, el dímero se une a los elementos de respuesta al estrógeno (ERE) del ADN. El complejo
15 ER/ADN recluta otros factores de transcripción responsables de la transcripción del ADN corriente abajo del ERE para formar ARNm que en su caso se traduce en una proteína. Como alternativa, la interacción del RE con el ADN puede ser indirecta a través de la intermediación de otros factores de transcripción, principalmente fos y jun. Puesto que la expresión de un gran número de genes se regula mediante el receptor de estrógenos, y puesto que el receptor de estrógenos se expresa en muchos tipos de células, la modulación del receptor de estrógenos mediante la unión bien
20 de hormonas naturales o bien de ligandos del RE sintéticos puede tener efectos importantes sobre la fisiología y la patofisiología del organismo.

Históricamente se pensaba que solo había un receptor de estrógenos. Sin embargo, se ha descubierto un segundo subtipo (ER- β). Aunque tanto el RE- α "clásico" como el RE- β más recientemente descubierto están ampliamente distribuidos en diferentes tejidos, sin embargo presentan tipos de tejido y distribuciones tisulares notablemente
25 diferentes. Sin embargo, ligandos sintéticos que son selectivos para ER- α o ER- β pueden preservar los efectos beneficiosos del estrógeno pero reduciendo el riesgo de efectos secundarios indeseables.

Los estrógenos son fundamentales para el desarrollo sexual de las hembras. Además, los estrógenos tienen un papel fundamental para mantener la densidad ósea, regulación de los niveles de lípidos en sangre, y parecen tener efectos neuroprotectores. En consecuencia, una disminución de la producción de estrógenos en mujeres postmenopáusicas
30 se asocia con numerosas enfermedades tales como osteoporosis, aterosclerosis, depresión y trastornos cognitivos. Inversamente, algunos tipos de enfermedades proliferativas tales como cáncer de mama y de útero y la endometriosis se estimulan por los estrógenos y, por tanto, los antiestrógenos (es decir, antagonistas de estrógenos) tienen utilidad en la prevención y el tratamiento de estos tipos de trastornos.

La eficacia del estrógeno natural, 17 β -estradiol, para el tratamiento de diferentes formas de enfermedades depresivas también se ha demostrado, y también se ha sugerido que la actividad antidepresiva del estrógeno puede estar mediada por la regulación de la actividad de la triptófano hidroxilasa y posterior síntesis de serotonina (véase, por ejemplo, Lu N Z, Schlaes T A, Cundlah C, Dziennis S E, Lyle R E, Bethea C L, "Ovarian steroid action on tryptophan hydroxylase protein and serotonin compared to localization of ovarian steroid receptors in midbrain of guinea pigs". Endocrine
35 11:257-267, 1999). La naturaleza pleiotrópica del estrógeno natural impide su uso generalizado y más crónico debido al mayor riesgo de efectos proliferativos en los tejidos de mama, útero y ovario. La identificación del receptor de estrógenos, ER β , ha proporcionado un medio por el que identificar agentes de estrógeno más selectivos que tienen la actividad antidepresiva deseada en ausencia de los efectos proliferativos que están mediados por ER α . Por tanto, se ha comprobado que los agentes terapéuticos que tienen selectividad por ER β son potencialmente eficaces en el
40 tratamiento de la depresión.

Lo que se necesita en la técnica son compuestos que pueden producir las mismas respuestas positivas como terapia de sustitución de estrógenos sin los efectos secundarios negativos. También se necesitan compuestos análogos a estrógenos que ejercen efectos selectivos sobre diferentes tejidos del organismo.

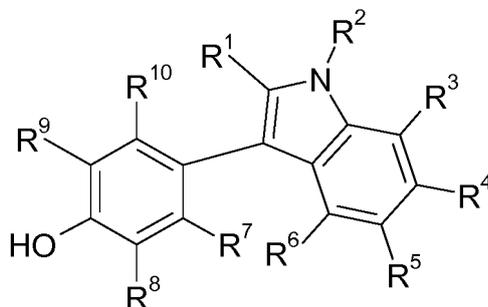
El documento US 2003/0220377 desvela determinados compuestos de indol que son útiles como agonistas y antagonistas de estrógenos y su posible uso en el tratamiento de trastornos mediados por estrógeno. El documento
50 JP 2001-122855 desvela determinados compuestos de indol que actúan de manera selectiva en el receptor beta de estrógenos que pueden ser útiles en el tratamiento de osteoporosis.

Strohmeier, J., y col., Archiv Der Pharmazie (1985), Vol. 318, páginas 421 - 431 desvela la síntesis y las afinidades del receptor de estrógenos de varios 1,2-dialquil(hidroxi)-3-(hidroxifenil)indoles.

Los compuestos de la presente invención son ligandos de los receptores de estrógenos y de esta forma pueden ser
55 de utilidad para el tratamiento o la prevención de una variedad de dolencias relacionadas con el funcionamiento de los estrógenos.

Sumario de la invención

Esta invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o un éster o amida farmacéuticamente aceptable de fórmula (I) o un solvato o una sal del mismo, que incluye una sal de tal éster o amida, y un solvato de tal éster, amida o sal,



(I)

5 en la que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR^A, N(R^B)₂, -C(O)alquilo C₁₋₄, -SO₂alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, haloalqueno C₂₋₆, dihaloalqueno C₂₋₆, trihaloalqueno C₂₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo y heterociclilo de 5-10 miembros, en el que dicho grupo fenilo, bencilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes, estando cada sustituyente sustituido
10 independientemente entre el grupo que consiste en OR^A, halógeno, ciano, nitro, -C(O)alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en ciano, -CHO, -CH=N-OH, -C(O)alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, -C(O)NH-OH, -C(NH₂)=N-OH, -C(CO₂H)=N-OH, -C(NH₂)=NH, -C(NH₂)=N-NH₂, -CO₂H, -CH(OH)CO₂H, -C(O)N(R^C)₂, -C(O)-C(O)-NH₂, -CH₂NH-CONH₂, -C(O)CO₂H y -CH₂SO₃H;

15 cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OR^A, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆;

20 cada R^A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo y heterociclilo de 5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno; y

cada R^B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo y heterociclilo de 5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno;

cada R^C se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y

25 en el que el éster o amida farmacéuticamente aceptable se forma a partir de un grupo ácido en el compuesto de la fórmula (I) y tiene la fórmula -COOR^B, -CONR^B₂, -SO₂OR^B o -SO₂N(R^B)₂; o se forma a partir de un grupo -OH o -NHR^B en el compuesto de la fórmula (I) y tiene la fórmula -OC(O)R^B, -NR^BC(O)R^B, -OSO₂R^B y -NR^BSO₂R^B

30 Se ha descubierto sorprendentemente que los compuestos de la invención son ligandos del receptor de estrógenos. En consecuencia, los compuestos tienen utilidad en el tratamiento o la profilaxis de dolencias asociadas con la actividad del receptor de estrógenos.

Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la invención pueden contener centros quirales (asimétricos) o la molécula en su conjunto puede ser quiral. Los estereoisómeros individuales (enantiómeros y diastereoisómeros) y mezclas de los mismos están dentro del ámbito de la presente invención.

35 Algunos compuestos de la invención contienen un grupo oxima que puede estar presente como el isómero de oxima (E) o (Z). Los isómeros de oxima (E) y (Z) individuales y mezclas de los mismos están dentro del ámbito de la presente invención. A lo largo de la memoria descriptiva, cuando la estructura de la oxima se muestra con un enlace de línea ondulada, esto indica bien que está presente un isómero individual pero que la estereoquímica es desconocida, o bien que está presente una mezcla de ambos isómeros.

40 La presente invención proporciona compuestos que son ligandos del receptor de estrógenos. La expresión "ligando del receptor de estrógenos" tal como se utiliza en el presente documento está prevista para abarcar cualquier resto

- que se una a un receptor de estrógenos. El ligando puede actuar como agonista, un agonista parcial, un antagonista o un antagonista parcial. El ligando puede ser selectivo para ER β o presentar una mezcla de actividad ER α y ER β . Por ejemplo, el ligando puede actuar tanto como agonista como agonista parcial de ER β y como antagonista o un antagonista parcial de ER α . Los compuestos de la presente invención son preferentemente ligandos del receptor de estrógenos que presentan agonismo selectivo de ER β .
- 5 Cuando R¹ representa un grupo heterociclilo, este grupo puede estar saturado o insaturado y puede contener uno o más átomos de O, N y/o S. Preferentemente es de 5 o 6 miembros. En una realización preferida, tiene 6 miembros o, especialmente, 5 miembros y está preferentemente insaturado, especialmente aromático. Los grupos heterociclilo adecuados incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piridilo, morfolinilo y piperidilo, con tienilo, isotiazol y, especialmente, isoxazolilo, siendo particularmente preferidos. Los sustituyentes preferidos para un grupo heterociclilo incluyen de 1 a 3, por ejemplo 1 o 2, sustituyentes, estando cada sustituyente sustituido entre el grupo que consiste en OR^A, halógeno, ciano, -C(O)alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, haloalquilo C₁₋₄, dihaloalquilo C₁₋₄ y trihaloalquilo C₁₋₄. Los sustituyentes especialmente preferidos se seleccionan entre halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄ (especialmente metilo), -C(O)alquilo C₁₋₄ y OR^A en la que R^A preferentemente representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄. Los sustituyentes más especialmente preferidos se seleccionan entre halógeno, ciano y alquilo C₁₋₄ (especialmente metilo o etilo). Por lo tanto, en una realización preferida, R¹ es uno de los grupos mencionados anteriormente sustituidos por dos grupos metilo, por ejemplo 3,5-dimetilsoxazol-4-ilo, 2,4-dimetil-tien-3-ilo o 3,5-dimetilisotiazol-4-ilo.
- 10 Los sustituyentes preferidos de un grupo fenilo R¹ incluyen los anteriormente mencionados para un grupo heterociclilo R¹.
- Salvo que se indique de otra forma, cada R^A se selecciona preferentemente de manera independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄, alqueno C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo y bencilo. Preferentemente, cada R^A representa independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, especialmente metilo.
- 20 Salvo que se indique de otra forma, cada R^B se selecciona preferentemente de manera independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄, especialmente metilo.
- Salvo que se indique de otra forma, cada R^C se selecciona preferentemente de manera independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₄, especialmente metilo. En una realización, cada R^C representa hidrógeno.
- 30 Preferentemente R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, fenilo o un heterociclilo de 5-10 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido como anteriormente. Más preferentemente, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquinilo C₂₋₆, fenilo o un heterociclilo de 5-10 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente entre ciano o alquilo C₁₋₆. Lo más preferentemente, R¹ representa un grupo fenilo o heterociclilo de 5-6 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo está sustituido con de 1 a 2 sustituyentes, siendo dicho sustituyente o sustituyentes alquilo C₁₋₆. En una realización preferida adicional, R¹ representa un grupo fenilo o heterociclilo de 5 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo está sustituido con 2 sustituyentes, siendo dichos sustituyentes metilo. Por ejemplo, R¹ puede ser 2,5-dimetilfenilo, 3,5-dimetilsoxazol-4-ilo, 2,4-dimetil-tien-3-ilo o 3,5-dimetilisotiazol-4-ilo.
- 35 En una realización de la invención, R² se selecciona entre el grupo que consiste en ciano, -CHO, -CH=N-OH, -C(O)NH-OH, -C(NH₂)=N-OH, -C(CO₂H)=N-OH, -C(NH₂)=NH, -C(NH₂)=N-NH₂, -CO₂H, -CH(OH)CO₂H, -C(O)N(R^C)₂, -C(O)-C(O)-NH₂, -CH₂NH-CONH₂, -C(O)CO₂H y -CH₂SO₃H. En una realización preferida de la invención, R² representa ciano, -CH=N-OH, -C(O)N(R^C)₂ y -C(NH₂)=N-OH. Más preferentemente, R² se selecciona entre el grupo que consiste en ciano, -CH=N-OH, -C(O)N(R^C)₂ y -C(NH₂)=N-OH.
- 40 En una realización alternativa de la invención, R² se selecciona entre el grupo que consiste en ciano, -CHO, -C(O)alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, -C(O)NH-OH, -C(NH₂)=N-OH, -C(CO₂H)=N-OH, -C(NH₂)=NH, -C(NH₂)=N-NH₂, -CO₂H, -CH(OH)CO₂H, -C(O)N(R^C)₂, -C(O)-C(O)-NH₂, -CH₂NH-CONH₂, -C(O)CO₂H y -CH₂SO₃H. En esta realización, R² preferentemente representa ciano, -C(O)N(R^C)₂ y -C(NH₂)=N-OH. Más preferentemente, en esta realización, R² se selecciona entre el grupo que consiste en ciano, -C(O)N(R^C)₂ y -C(NH₂)=N-OH.
- 45 Preferentemente R² se selecciona entre -C(NH₂)=N-OH o -C(O)N(R^C)₂, especialmente -C(NH₂)=N-OH o C(O)NH₂, especialmente -C(NH₂)=N-OH.
- 50 Preferentemente cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, OR^A, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₄, por ejemplo metilo, haloalquilo C₁₋₄, por ejemplo cloro- o fluoro-metilo, dihaloalquilo C₁₋₄, por ejemplo diclorometilo o difluorometilo y trihaloalquilo C₁₋₄, por ejemplo triclorometilo o trifluorometilo.
- 55 Preferentemente cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH, halógeno, ciano, metilo o trifluorometilo. Más preferentemente cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ representa independientemente hidrógeno y/o halógeno, especialmente cloro o, particularmente, flúor. En una realización particularmente preferida, cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa hidrógeno. En una realización preferida

adicional, cada uno de R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ representa hidrógeno, y uno o dos de R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ representa halógeno, especialmente flúor y el restante de R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ representa hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (I) incluyen, aunque no de forma limitativa, los compuestos específicamente nombrados en los Ejemplos en el presente documento.

5 Otros compuestos de fórmula (I) incluyen, aunque no de forma limitativa, los siguientes compuestos:

- 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida;
 2-(1,4-dimetil-1H-pirazol-5-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida;
 2-(2,5-dimetilpirrolidin-1-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida;
 N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-2-(pirrolidin-1-il)-1H-indolo-1-carboximidamida;
 10 5-cloro-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida;
 2-(5-fluoro-2,4-dimetilfuran-3-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida;
 2-(5-cloro-2,4-dimetilfuran-3-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida;
 2-(1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida;
 2-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida;
 15 2-(2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida;
 2-(5-fluoro-2,4-dimetilfuran-3-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboxamida;
 2-(5-cloro-2,4-dimetilfuran-3-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboxamida;
 2-(1,3-dimetil-1H-pirrol-2-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboxamida;
 2-(1,4-dimetil-1H-imidazol-5-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboxamida;
 20 2-(2,5-dimetil-1H-imidazol-1-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboxamida;

o un éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, que incluye una sal de tal éster o amida, y un solvato de tal éster, amida o sal del mismo.

En los compuestos anteriormente relacionados y en los Ejemplos, los nombres de los compuestos se generaron de acuerdo con la IUPAC mediante el programa informático ACD Labs 8.0/name, versión 8.05 y/o con ISIS DRAW
 25 Autonom 2000 y/o ChemBioDraw Ultra versión 11.0.

Dependiendo de los sustituyentes presentes en los compuestos de fórmula (I), los compuestos pueden formar ésteres, amidas y/o sales. Las sales y los solvatos de los compuestos de fórmula (I) que son adecuados para su uso en medicina son aquellos en los que un contraión o el disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable. Sin embargo, están incluidos en el ámbito de la presente invención las sales y solvatos que tienen contraiones o disolventes asociados no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, para su uso como intermedios en la preparación de los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales. Por la expresión "derivado fisiológicamente funcional" se entiende un derivado químico de un compuesto de fórmula (I) que tiene la misma función fisiológica que el compuesto de fórmula (I) libre, por ejemplo, siendo convertible en el organismo en el anterior. Ésteres y amidas son ejemplos de derivados fisiológicamente funcionales.

35 Las sales adecuadas de acuerdo con la invención incluyen las formadas con ácidos o bases orgánicos o inorgánicos. En particular, las sales adecuadas formadas con ácidos de acuerdo con la invención incluyen las formadas con ácidos minerales, ácidos carboxílicos orgánicos fuertes, tales como ácidos alcanocarboxílicos de 1 a 4 átomos de carbono que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo, con halógeno, tales como ácidos dicarboxílicos saturados o insaturados, tales como ácidos hidroxicarboxílicos, tales como aminoácidos o con ácidos organosulfónicos, tales como alquilo (C₁-C₄)- o ácidos arilsulfónicos que están sin sustituir o sustituidos, por ejemplo por halógeno. Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas formadas a partir de ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, cítrico, tartárico, acético, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, succínico, perclórico, fumárico, maleico, glicólico, láctico, salicílico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, naftalen-2-sulfónico, bencenosulfónico, isetiónico, ascórbico, málico, ftálico, aspártico y glutámicos, lisina y arginina. Otros ácidos tales como el oxálico, aunque en sí mismos no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles como compuestos intermedios para obtener los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables.

Las sales de bases farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino, por ejemplo aquellas de potasio y sodio, sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo aquellas de calcio y magnesio, y sales con bases orgánicas, por ejemplo diciclohexilamina, N-metil-D-glucomina, morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono, di o trialquilamina inferior, por ejemplo etil-, *tert*-butil-, dietil-, diisopropil-, trietil-, tributil- o dimetilpropilamina, o una mono, di o trihidroxi alquilamina inferior, por ejemplo mono, di o trietanolamina. Se pueden formar además las sales internas correspondientes.

Los compuestos de fórmula (I) pueden tener un grupo apropiado convertido en un éster o una amida. Los grupos éster y amida farmacéuticamente aceptables formados a partir de un grupo ácido en el compuesto de la fórmula I incluyen -COOR^B, -CONR^B₂, -SO₂OR^B o -SO₂N(R^B)₂, mientras que los grupos éster y amida y carbamato típicos formados a partir de un grupo -OH o -NHR^B en el compuesto de fórmula I incluyen -OC(O)R^B, -NR^BC(O)R^B, -NR^BCO₂R^B -OSO₂R^B y -NR^BSO₂R^B, en los que R^B tiene uno de los significados dados anteriormente.

Los expertos en la materia de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con disolventes con los que se hacen reaccionar o de los que precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato".

5 Un compuesto que, tras su administración al receptor, se puede convertir en un compuesto de fórmula (I) como se ha descrito anteriormente o un metabolito activo o un resto del mismo, se conoce como "profármaco". Un profármaco puede, por ejemplo, convertirse dentro del organismo, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre, en su forma activa que tiene efectos médicos. Los profármacos farmacéuticamente aceptables se describen en T. Higuchi and V. Stella, Prodrugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 de la A. C. S. Symposium Series (1976); "Design of Prodrugs" ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985; y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Las siguientes definiciones se aplican a los términos tal como se usan en la totalidad de esta memoria descriptiva, a no ser que se limite de otra forma en los casos específicos.

15 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" significa grupos hidrocarburo saturados de cadena tanto lineal o como ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, t-butilo, i-butilo, sec-butilo, pentilo y hexilo. Entre los grupos alquilo no ramificados, se prefieren los grupos metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo y n-pentilo. Entre los grupos alquilo ramificados, pueden mencionarse los grupos iso-propilo, t-butilo, i-butilo, 1-etilpropilo y 1-etilbutilo.

20 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" significa el grupo O-alquilo, en el que "alquilo" se usa como se ha descrito anteriormente. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen los grupos metoxi y etoxi. Otros ejemplos incluyen propoxi y butoxi.

Como se usa en el presente documento, el término "alqueno" significa grupos hidrocarburo insaturados de cadena tanto lineal como ramificada con al menos un doble enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, butenilo, pentenilo y hexenilo. Los grupos alqueno preferidos incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo y but-2-enilo.

25 Como se usa en el presente documento, el término "alquino" significa grupos hidrocarburo insaturados de cadena tanto lineal como ramificada con al menos un triple enlace carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquino incluyen etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo. Los grupos alquino preferidos incluyen etinilo, 1-propinilo y 2-propinilo.

30 Como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" significa un grupo saturado en un sistema de anillo. Un grupo cicloalquilo puede ser monocíclico o bicíclico. Un grupo bicíclico puede estar, por ejemplo, condensado o unido por puentes. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo y ciclopentilo. Otros ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos son ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los grupos cicloalquilo bicíclicos incluyen biciclo [2.2.1]hept-2-ilo. Preferentemente, el grupo cicloalquilo es monocíclico.

35 Como se usa en el presente documento, el término "arilo" significa un grupo carbocíclico aromático, monocíclico o bicíclico. Ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo y naftilo. Un grupo naftilo puede unirse a través de la posición 1 o la 2. En un grupo aromático bicíclico, uno de los anillos puede, por ejemplo, estar parcialmente saturado. Los ejemplos de tales grupos incluyen indanilo y tetrahidronaftilo. Específicamente, la expresión arilo C_{5-10} se usa en el presente documento para significar un grupo que comprende de 5 a 10 átomos de carbono en un grupo aromático monocíclico o bicíclico. Un grupo arilo C_{5-10} particularmente preferido es fenilo.

40 Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" significa flúor, cloro, bromo o yodo. Particularmente se prefieren flúor, cloro y bromo.

45 Como se usa en el presente documento, el término "haloalquilo" significa un grupo alquilo que tiene un sustituyente halógeno, entendiéndose que los términos "alquilo" y "halógeno" tienen los significados anteriormente detallados. De forma similar, el término "dihaloalquilo" significa un grupo alquilo que tiene dos sustituyentes halógeno y el término "trihaloalquilo" significa un grupo alquilo que tiene tres sustituyentes halógeno. Ejemplos de grupos haloalquilo incluyen grupos fluorometilo, clorometilo, bromometilo, fluorometilo, fluoropropilo y fluorobutilo; los ejemplos de grupos dihaloalquilo incluyen grupos difluorometilo y difluoroetilo; los ejemplos de grupos trihaloalquilo incluyen trifluorometilo y trifluoroetilo.

50 Como se usa en el presente documento, el término "heterociclilo" significa un grupo cíclico aromático o no aromático de átomos de carbono en el que de uno a tres de los átomos de carbono se ha(n) sustituido por uno o más heteroátomos independientemente seleccionados de nitrógeno, oxígeno o azufre. Un grupo heterociclilo puede, por ejemplo, ser monocíclico o bicíclico. En un grupo heterociclilo bicíclico puede haber uno o más heteroátomos en cada anillo, o solamente en uno de los anillos. Un heteroátomo puede ser por ejemplo O o N. Los grupos heterocíclicos que contienen un átomo de nitrógeno adecuado incluyen los correspondientes N-óxidos.

55 Los ejemplos de grupos heterociclilo no aromáticos monocíclicos (también denominados como anillos de heterocicloalquilo monocíclicos) incluyen aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfolino, tiomorfolino y azepano.

Los ejemplos de grupos heterociclilo bicíclicos en los que uno de los anillos es no aromático incluyen dihidrobenzofuranilo, indanilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolilo y benzoazepanilo.

5 Los ejemplos de grupos heterociclilo aromático monocíclicos (también denominados como grupos heteroarilo monocíclicos) incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triazinilo, piridazilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirazolilo y pirimidinilo.

Los ejemplos de grupos heterociclilo aromático bicíclicos (también denominados como grupos heteroarilo bicíclicos) incluyen furanilo, quinazolinilo, piridopirazinilo, benzoxazolilo, benzotiofenilo, bencimidazolilo, naftiridinilo, quinolinilo, benzofuranilo, indolilo, benzotiazolilo, oxazolil[4,5-b]piridilo, piridopirimidinilo, isoquinolinilo y benzodroxazol.

10 Los ejemplos de grupos heterociclilo preferidos incluyen piperidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, piridilo, pirimidinilo e indolilo. Los grupos heterociclilo preferidos también incluyen tienilo, tiazolilo, furanilo, pirazolilo, pirrolilo, isoxazolilo e imidazolilo.

Tal como se usa en el presente documento, el término "cicloalquilo" significa un grupo cicloalquil-alquilo unido mediante el grupo alquilo, entendiéndose que "cicloalquilo" y "alquilo" tienen los significados anteriormente detallados.

15 Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la invención tienen actividad como ligandos del receptor de estrógenos. Los compuestos de la invención tienen actividad como moduladores del receptor de estrógenos, y pueden ser agonistas, agonistas parciales, antagonistas o antagonistas parciales del receptor de estrógenos. Los compuestos de la invención especialmente preferidos tienen actividad como agonista o agonista parcial de ER β . Los compuestos preferidos de este tipo son agonistas selectivos del receptor de estrógenos beta (ER β).

20 Por tanto, los compuestos de la invención se pueden usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con la actividad del receptor de estrógenos. En particular, los compuestos de la invención que son agonistas o agonistas parciales del receptor de estrógenos se pueden usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos para los que están indicados agonistas o agonistas parciales selectivos del receptor de estrógenos. Los compuestos de la invención que son antagonistas o antagonistas parciales del receptor de estrógenos se pueden usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos para los que están indicados antagonistas o antagonistas parciales selectivos del receptor de estrógenos.

25 Las dolencias clínicas para las que está indicado un agonista o agonista parcial incluyen, aunque no de forma limitativa, pérdida de hueso, fracturas óseas, osteoporosis, degeneración del cartílago, endometriosis, enfermedad fibroide uterina, sofocos, aumento en los niveles de colesterol LDL, enfermedad cardiovascular, alteración de la función cognitiva, trastornos cerebrales degenerativos, restenosis, ginecomastia, proliferación celular de la musculatura lisa vascular, obesidad, incontinencia, ansiedad, depresión, enfermedad autoinmunitaria, inflamación, IBD, IBS, disfunción sexual, hipertensión, degeneración retiniana y cáncer de pulmón, colon, mama, útero y próstata, y/o trastornos relacionados con el funcionamiento de los estrógenos.

30 Los compuestos de la invención tienen especial aplicación en el tratamiento o profilaxis de los siguientes: pérdida de hueso, fracturas óseas, osteoporosis, degeneración del cartílago, endometriosis, enfermedad fibroide uterina, sofocos, aumento en los niveles de colesterol LDL, enfermedad cardiovascular, alteración de la función cognitiva, deterioro cognitivo leve relacionado con la edad, trastornos cerebrales degenerativos, restenosis, ginecomastia, proliferación celular de la musculatura lisa vascular, obesidad, incontinencia, ansiedad, depresión, depresión perimenopáusica, depresión postparto, síndrome premenstrual, depresión maníaca, demencia, conducta obsesiva compulsiva, trastorno por déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, trastornos del sueño, irritabilidad, impulsividad, gestión de la rabia, trastornos de la audición, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, ictus, enfermedad autoinmunitaria, inflamación, IBD, IBS, disfunción sexual, hipertensión, degeneración retiniana, cáncer broncopulmonar, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de próstata, y la forma de cáncer de las vías biliares denominada colangiocarcinoma. Los compuestos de la invención tienen también especial aplicación en el tratamiento o profilaxis de los siguientes: hiperplasia prostática benigna, síntomas del tracto urinario inferior, vejiga hiperactiva, cistitis intersticial, síntomas de vejiga dolorosa, atrofia vaginal, cicatrización de heridas, dolor crónico, septicemia, dolor inflamatorio y neuropático, cáncer de ovario, melanoma, y linfoma (linfoma de linfocitos B, linfoma de linfocitos T).

35 Junto con fármacos conocidos por inducir síntomas vasomotores, los compuestos de la invención son de utilidad de la siguiente forma: junto con los SERM tales como tamoxifeno, en su uso para el tratamiento del cáncer de mama, y raloxifeno, usado para el tratamiento y/o la prevención de la osteoporosis, para aliviar los síntomas vasomotores inducidos por SERM; junto con un inhibidor de la aromatasa, usado para el tratamiento del cáncer de mama o de la endometriosis, para aliviar los síntomas vasomotores inducidos por un inhibidor de la aromatasa; y en pacientes varones con cáncer de próstata que se han sometido a terapia de privación de andrógenos.

55 En una realización de la invención, los presentes compuestos son de especial aplicación en el tratamiento o profilaxis de la depresión, depresión perimenopáusica, depresión postparto, síndrome premenstrual y depresión maníaca.

El tratamiento o profilaxis de los sofocos (o subidas de calor) en varones, es preferible para pacientes que han tenido

una ablación de andrógenos para el tratamiento del cáncer de próstata.

La expresión "depresión" incluye, aunque no de forma limitativa, trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno bipolar, trastorno ciclotímico, trastornos del estado de ánimo debido a una patología médica general, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno afectivo estacional (SAD), depresión postparto y trastorno disofórico premenstrual.

También se desvela en el presente documento un procedimiento para el tratamiento o profilaxis de una dolencia en un mamífero mediada por un receptor de estrógenos, que comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención. Las dolencias clínicas mediadas por un receptor de estrógenos que se pueden tratar por el procedimiento desvelado en el presente documento son preferentemente las anteriormente descritas.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la invención, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis de una dolencia mediada por un receptor de estrógenos. Las dolencias clínicas mediadas por un receptor de estrógenos que se pueden tratar por el procedimiento de la invención son preferentemente las anteriormente descritas.

La cantidad de principio activo que se necesitará para conseguir un efecto terapéutico variará, por supuesto, con el compuesto concreto, la vía de administración, el sujeto en tratamiento, incluido el tipo, especie, edad, peso, sexo, y la dolencia médica del sujeto y la función renal y hepática del sujeto, y el trastorno o dolencia concretos que se van a tratar, así como su gravedad. Un médico, veterinario o especialista médico normal pueden determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz del fármaco necesaria para prevenir, hacer frente o detener el progreso de la dolencia.

Las dosificaciones orales de la presente invención, cuando se usan para los efectos indicados, estarán comprendidas entre aproximadamente 0,01 mg por kg de peso corporal y día (mg/kg/día) a aproximadamente 100 mg/kg/día, preferentemente de 0,01 mg por kg de peso corporal al día (mg/kg/día) a 10 mg/kg/día, y lo más preferible de 0,1 a 5,0 mg/kg/día, para seres humanos adultos. Para la administración oral, las composiciones se proporcionan preferentemente en la forma de comprimidos u otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, y 500 miligramos del principio activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente que se va a tratar. Un medicamento contiene típicamente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del principio activo, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de principio activo. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, o cuatro veces al día. Adicionalmente, los compuestos preferidos para la presente invención se pueden administrar de forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados o a través de vías transdérmicas, utilizando aquellas formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidas por las personas normalmente expertas en la materia. Para administrarse en forma de un sistema de administración transdérmica, la administración de la dosis será, por supuesto, continua en lugar de intermitente para todo el régimen de dosificación.

Aunque es posible que el principio activo se administre en solitario, es preferible para ello que esté presente en una formulación o composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención proporciona una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención y un diluyente, excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable (en conjunto, citados en el presente documento como materiales de "vehículo"). Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden tomar la forma de una formulación farmacéutica como se describe a continuación.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención incluyen las adecuadas para la administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa [bolo o infusión] e intraarticular), por inhalación (incluyendo polvos de partícula fina o nieblas que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles presurizados de dosis medidas), por nebulizadores o insufladores, rectal, intraperitoneal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular), aunque la vía más probable puede depender de, por ejemplo, la dolencia y el trastorno del receptor.

Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el principio activo con el transportador que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las formulaciones se preparan asociando de forma uniforme y estrecha el principio activo con transportadores líquidos o transportadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dar forma al producto en la formulación deseada.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, obleas, píldoras o comprimidos conteniendo cada uno de estos una cantidad predeterminada del principio activo; como polvos o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, por ejemplo como elixires, tinturas, suspensiones o jarabes; o como una emulsión líquida de

aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede presentarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

5 Un comprimido puede prepararse por compresión o moldeado, de manera opcional con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos preparados por compresión pueden prepararse prensando en una máquina adecuada el principio activo en forma fluida como polvo o gránulos, mezclados de forma opcional con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente de lubricación, tensioactivo o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos pueden recubrirse o ranurarse y pueden formularse de forma que proporcionen una liberación lenta o controlada del principio activo desde el mismo. Los presentes compuestos se pueden administrar, por ejemplo, en una forma adecuada para la liberación inmediata o la liberación extendida. La liberación inmediata o liberación extendida se pueden conseguir mediante el uso de composiciones farmacéuticas adecuadas que comprenden los presentes compuestos o, particularmente en el caso de la liberación extendida, mediante el uso de dispositivos tales como implantes subcutáneos o bombas osmóticas. Los presentes compuestos también se pueden administrar por vía liposómica.

15 Las composiciones ilustrativas para administración oral incluyen suspensiones que pueden contener, por ejemplo, celulosa microcristalina para transmitir volumen, ácido algínico o alginato de sodio como agente de suspensión, metilcelulosa como potenciador de la viscosidad, y edulcorantes o aromatizantes tal como es conocido en la técnica; y comprimidos de liberación inmediata que pueden incluir, por ejemplo, celulosa microcristalina, fosfato de dicalcio, almidón, estearato de magnesio, sulfato de calcio, sorbitol, glucosa y/o lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extensores, disgregantes, diluyentes y lubricantes tales como los conocidas en la técnica. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los disgregantes incluyen, aunque no de forma limitativa, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los compuestos de fórmula (I) también se pueden administrar mediante la cavidad oral mediante administración sublingual y/o bucal. Los comprimidos moldeados, los comprimidos preparados por compresión, o comprimidos criodesecados son formas ilustrativas que se pueden utilizar. Las composiciones ilustrativas incluyen las que formulan en uno o más compuestos presentes con diluyentes de disolución rápida tales como manitol, lactosa, sacarosa y/o ciclodextrinas. En dichas formulaciones también se incluyen excipientes de elevado peso molecular tales como celulosas (avicel) o polietilenglicoles (PEG). Dichas formulaciones también pueden incluir un excipiente para ayudar en la adhesión ala mucosa tal como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (SCMC), copolímero de anhídrido maleico (por ejemplo, Gantrez), y agentes que controlan la liberación tal como copolímero poliacrílico (por ejemplo, Carbopol 934). También se pueden usar agente de lubricación, agentes deslizantes, aromas, agentes colorantes y estabilizadores para facilitar la fabricación y su uso. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Para la administración oral en forma líquida, el componente activo del fármaco activo puede combinarse con cualquier vehículo inerte, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares.

Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de una variedad de fosfolípidos, 1,2-dipalmitoilfosfatidilcolina, fosfatidil etanolamina (cefalina), o fosfatidilcolina (lecitina).

Las formulaciones para administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hagan que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones acuosas y no acuosas estériles que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados y pueden almacenarse en un estado criodesecado (liofilizado) que únicamente requiere la adición del portador líquido estéril, por ejemplo suero salino o agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Se pueden preparar soluciones y suspensiones para inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos del tipo descrito anteriormente. Las composiciones ilustrativas para administración parenteral incluyen soluciones o suspensiones inyectables que pueden contener, por ejemplo, los diluyentes o disolventes no tóxicos parenteralmente aceptables, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, solución de Ringer, una solución isotónica de cloruro sódico, u otros agentes dispersantes o humectantes, y agentes de suspensión adecuados, incluyendo monoglicéridos y diglicéridos sintéticos y ácidos grasos, incluyendo ácido oleico, o Cremaphor.

Las composiciones ilustrativas para administración nasal, aerosol o inhalación incluyen soluciones en suero salino, que pueden contener, por ejemplo, alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, y/u otros agentes de solubilización o dispersión tales como los conocidos en la técnica. Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con los transportadores normales tales como manteca de cacao, ésteres de glicérido sintético o polietilenglicol. Dichos transportadores suelen ser sólidos a las temperaturas normales, pero se licuan y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

60 Las formulaciones para la administración tópica en la boca, por ejemplo, por vía bucal o sublingual, incluidas pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base aromatizada tal como sacarosa y goma arábica o

tragacanto, y pastillas que comprenden el principio activo en una base tal como gelatina y glicerina o sacarosa y goma arábica. Las composiciones ilustrativas para administración tópica incluyen un transportador tópico tal como Plastibase (aceite mineral gelificado con polietileno).

5 Las formulaciones en dosis unitarias preferidas son aquellas que contienen una dosis eficaz, como se ha citado anteriormente en el presente documento, o una fracción adecuada de la misma, del principio activo.

Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica que tengan relación con el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

10 Aunque un compuesto de la invención se puede utilizar como el único principio activo del medicamento, es también posible que el compuesto se utilice junto con uno o más principios activos adicionales. Dichos principios activos adicionales pueden ser compuestos adicionales de acuerdo con la invención, o bien pueden ser agentes terapéuticos diferentes, por ejemplo un antidepresivo, un ansiolítico, un antipsicótico, un agente útil en el tratamiento o prevención de la osteoporosis, un agente útil en la prevención o el tratamiento del cáncer u otro principio farmacéuticamente activo. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar de forma eficaz junto con las cantidades eficaces de otros agentes tales como un antidepresivo, un ansiolítico, un antipsicótico, un bisfosfonato orgánico o un inhibidor de catepsina K. En una realización preferida, los compuestos de la invención se pueden administrar eficazmente junto con una cantidad eficaz de un antidepresivo. Los ejemplos no limitantes de antidepresivos incluyen inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NRI), inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, inhibidores de la monoamina oxidasa, antidepresivos tricíclicos (TCA), inhibidores de la recaptación de la dopamina (DRI), opioides, potenciadores selectivos de la recaptación de seretonin, antidepresivos tetracíclicos, inhibidores reversibles de la monoamina oxidasa, agonistas de la melatonina, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI), antagonistas del factor liberador de corticotropina, antagonistas del α -adrenoreceptor, agonistas y antagonistas del receptor 5HT₁ α , litio y antipsicóticos atípicos. Los ejemplos de antidepresivos de la clase SSRI incluyen fluoxetina y sertralina; ejemplos de antidepresivos de la clase SNRI incluyen Venlafaxina, citalopram, paroxetina, escitalopram, fluvoxamina; ejemplos de antidepresivos de la clase SNRI incluyen duloxetina; ejemplos de antidepresivos de las clases DRI y NRI incluyen bupropión; ejemplos de antidepresivos de la clase TCA incluyen amitriptilina y dotiepin (dosulepina). Los ejemplos de antipsicóticos atípicos incluyen: Clozapina, Olanzapina, Risperidona, Quetiapina, Ziprasidona y agonistas parciales de dopamina. Los ejemplos no limitativos de ansiolíticos incluyen benzodiazepinas y no benzodiazepinas. Los ejemplos de benzodiazepinas incluyen lorazepam, alprazolam, y diazepam. Los ejemplos de no benzodiazepinas incluyen buspirona (Buspar®), barbituratos y meprobamato. Uno o más de estos antidepresivos adicionales se pueden usar en combinación.

Los ejemplos de fármacos antineoplásicos incluyen tamoxifeno o un inhibidor de aromatasa, usados en el tratamiento del cáncer de mama.

35 En el caso de que los sofocos estén inducidos por un tratamiento concreto, se puede usar un compuesto de la invención en terapia combinada con el agente de dicho tratamiento. Los ejemplos no limitativos de dichas terapias de tratamiento combinado incluyen: un compuesto de la invención junto con un tratamiento con tamoxifeno de cáncer de mama, un compuesto de la invención junto con un tratamiento con inhibidor de la aromatasa del cáncer de mama o un compuesto de la invención junto con un tratamiento con raloxifeno de la osteoporosis.

40 Los ejemplos no limitativos de los bisfosfonatos orgánicos anteriormente mencionados incluyen adendronato, clodronato, etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, neridronato, risedronato, piridronato, pamidronato, tiludronato, zoledronato, sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos y mezclas de los mismos. Los bisfosfonatos orgánicos preferidos incluyen alendronato y sales farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. El más preferido es alendronato monosódico trihidrato.

45 La dosificación precisa del bisfosfonato variará con el calendario de dosificación, la potencia oral del bisfosfonato particular seleccionado, la edad, tamaño, sexo y estado del mamífero o ser humano, la naturaleza y la gravedad del trastorno que se va a tratar, y otros factores médicos y físicos relevantes. Por tanto, una cantidad farmacéuticamente eficaz precisa no se puede especificar por adelantado y el cuidador o el especialista médico puede determinarla fácilmente. Una cantidad adecuada se puede determinar mediante experimentación rutinaria a partir de modelos animales y estudios clínicos con seres humanos. Generalmente, se selecciona una cantidad adecuada de bisfosfonato para obtener un efecto inhibidor de la resorción del hueso, es decir, se administra una cantidad inhibidora de la resorción del hueso del bisfosfonato. Para seres humanos, una dosis oral eficaz de bisfosfonato es de forma típica de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal y preferentemente de aproximadamente 10 a aproximadamente 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal.

55 Para composiciones orales humanas que comprenden alendronato, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o derivados farmacéuticamente aceptables de los mismos, una dosis unitaria comprende de forma típica de aproximadamente 8,75 mg a aproximadamente 140 mg del compuesto de alendronato, en un peso base de ácido alendrónico activo, es decir, sobre la base del correspondiente ácido.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar junto con otros agentes útiles para tratar dolencias mediadas

5 por estrógenos. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar por separado en momentos diferentes durante el ciclo de terapia o en paralelo en formas combinadas divididas o individuales. La presente invención se debe entender, por tanto, inclusora de todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternante, y el término "administrar" debe interpretarse en consecuencia. Se deberá entender que el ámbito de las combinaciones de los compuestos de la presente invención con otros agentes útiles para tratar las dolencias mediadas por estrógenos incluye en principio cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para tratar tratamiento relacionados con el funcionamiento de estrógenos.

10 Los anteriores agentes terapéuticos diferentes, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en Physicians' Desk Reference (PDR) o como se determina de otro modo por un experto en la técnica.

15 Cuando los compuestos de la invención se utilizan junto con uno o más agentes terapéuticos adicionales, tanto en paralelo como secuencialmente, se prefieren las siguientes relaciones de combinación e intervalos de dosificación: Cuando se combina con un antidepresivo, un ansiolítico, un antipsicótico, un bisfosfonato orgánico o un inhibidor de catepsina K, los compuestos de fórmula (I) se pueden utilizar en una relación de peso con el agente adicional comprendida en el intervalo de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 1:10.

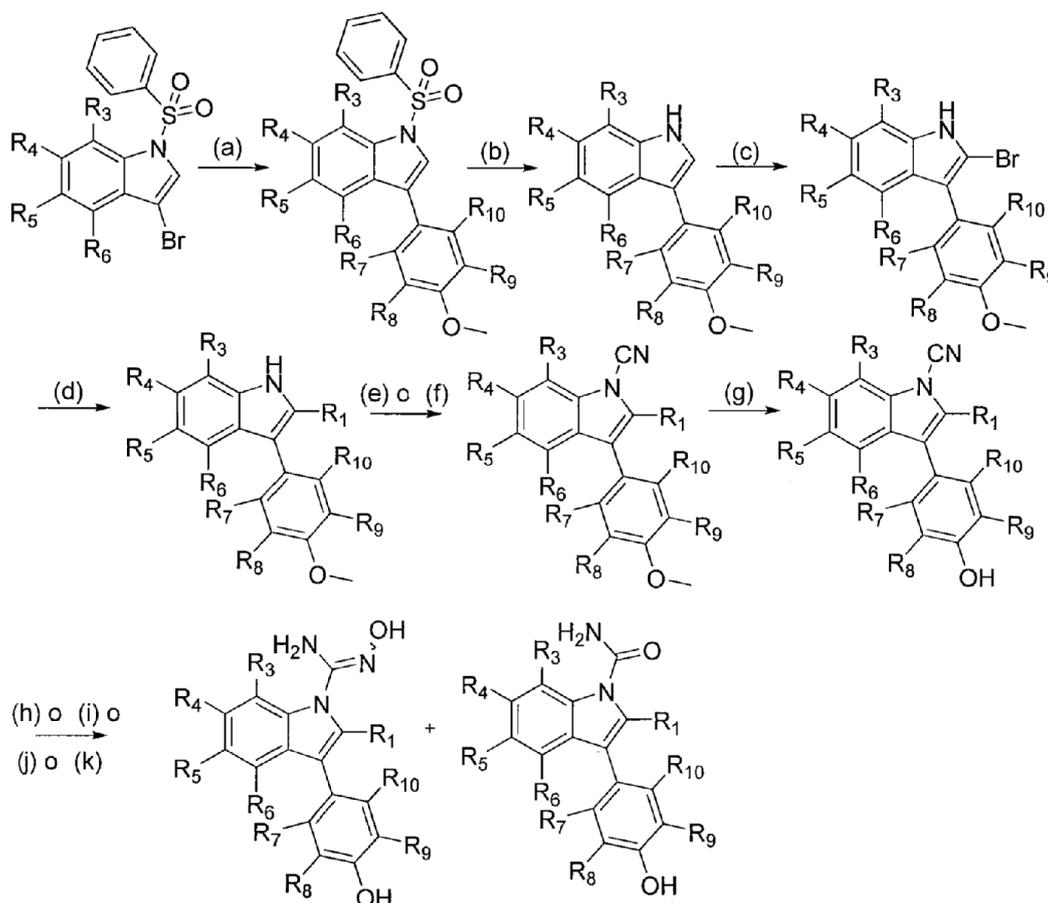
Los compuestos de la invención tal como se han descrito anteriormente son de utilidad, opcionalmente en forma marcada, como agente diagnóstico para el diagnóstico de dolencias asociadas con un funcionamiento incorrecto del receptor de estrógenos. Por ejemplo, dicho compuesto puede estar marcado radiactivamente.

20 Los compuestos de la invención como se han descrito anteriormente, opcionalmente en forma marcada, también son de utilidad como compuesto de referencia en procedimientos para descubrir otros agonistas, agonistas parciales, antagonistas o antagonistas parciales del receptor de estrógenos. Por tanto, la invención proporciona un procedimiento para descubrir un ligando del receptor de estrógenos que comprende el uso de un compuesto de la invención o de un compuesto de la invención en forma marcada, como compuesto de referencia. Por ejemplo, dicho procedimiento puede implicar un experimento de unión competitiva en el que la unión de un compuesto de la invención con el receptor de estrógenos se induce por la presencia de un compuesto adicional que tiene características de unión al receptor de estrógenos, por ejemplo, características de unión al receptor de estrógenos más fuertes que el compuesto de la invención en cuestión.

25 Un experto en la materia puede imaginar numerosas rutas sintéticas para obtener los compuestos de la presente invención y las posibles rutas sintéticas descritas a continuación no limitan la invención. Existen en las referencias muchos procedimientos para la síntesis de indoles, por ejemplo: Indoles Part One, W. J. Houlihan (ed.), 1972; Indoles, Sundberg, R. J., 1996; Heterocyclic Chemistry, Joule, J. A.; Mills, K. 2000; Chem. Rev., 2005, 105, 2873-2920; Org. Lett. 2006, 8, 5919-5922; Bioorg. Med. Chem. Lett., 2007, 17, 902-906; US 2003/0220377; JP 2001-122855; y Chem. Pharm. Bull., 2007, 55(2), 328-333. Numerosas posibles rutas sintéticas se muestran esquemáticamente a continuación. Cuando sea adecuado, cualquier compuesto de acuerdo con la invención inicialmente producido se puede convertir en otro compuesto de acuerdo con la invención por procedimientos conocidos.

Procedimiento general I

El siguiente procedimiento general puede usarse para preparar compuestos de fórmula (I) en la que R² es ciano, -C(NH₂)=NOH o -C(O)NH₂.

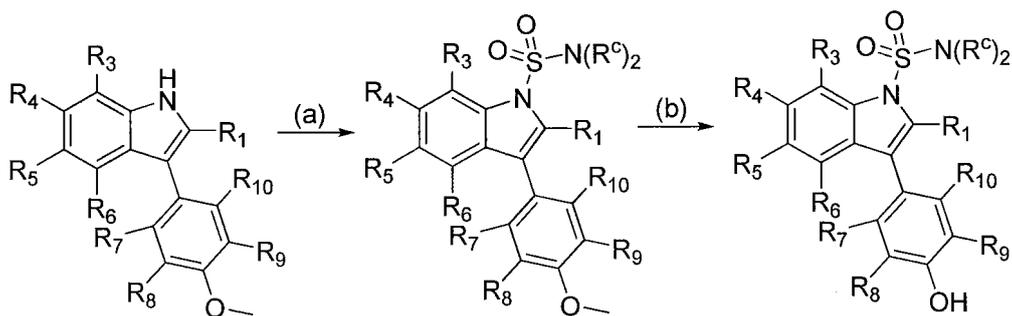


- 5 (a) Ácido 4-metoxifenilborónico, Pd(PPh₃)₄, NaHCO₃, DME/H₂O; (b) K₂CO₃, MeOH; (c) NBS, CH₂Cl₂; (d) R₂ácido borónico, Pd(PPh₃)₄, NaHCO₃, DME/H₂O; (e) 2,2-Bis-(4-cianatofenil)propano, Et₃N, DMSO; (f) NaH, 2,2-Bis-(4-cianatofenil)propano, THF; (g) BBr₃, CH₂Cl₂; (h) Clorhidrato de hidroxilamina, NaOMe, MeOH; (i) NH₂OH, DMSO; (j) NH₂OH, DCM; (k) NH₂OH, MeOH

- 10 El Procedimiento general I como se muestra en el esquema de reacción anterior se usó para la síntesis de los siguientes Ejemplos: 1, 2, 3, 5, 7, 10-12 y 16-23. Los detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicables en la síntesis de los compuestos finales de dichos Ejemplos se describen en los Ejemplo 1 a 3.

Procedimiento general II

- 15 El siguiente procedimiento general puede usarse para preparar compuestos de fórmula (I) en la que R² es -SO₂N(R^C)₂.

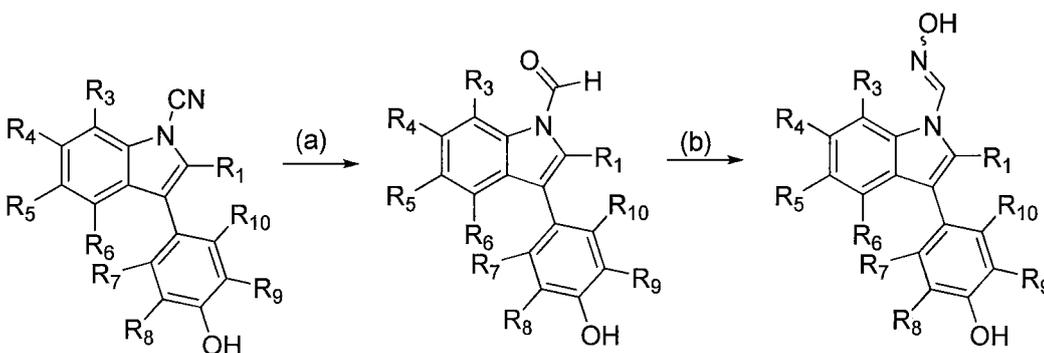


(a) $(R^c)_2NSO_2Cl$, NaH, DMF; (b) $BF_3 \cdot SMe_2$, DCM

El Procedimiento general II como se muestra en el esquema de reacción anterior se usó para la síntesis de los siguientes Ejemplos: 4 y 6. Los detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicables en la síntesis de los compuestos finales de dichos Ejemplos se describen en el Ejemplo 4.

5 Procedimiento general III

El siguiente procedimiento general puede usarse para preparar compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es CHO o $CH=NOH$.

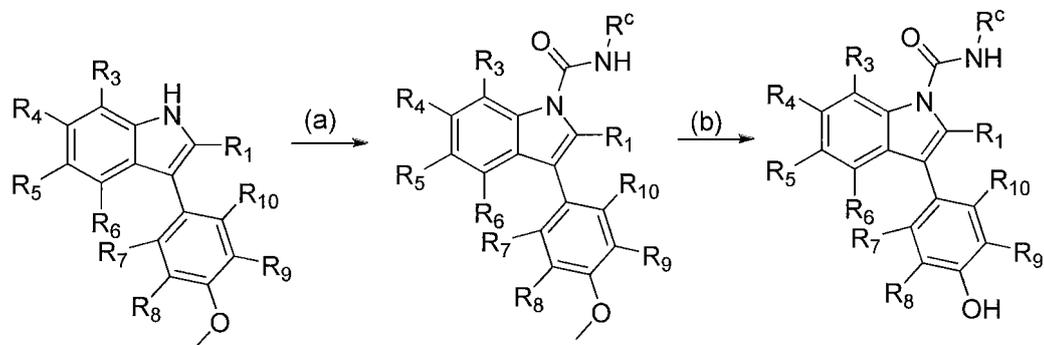


(a) DIBAH, DCM; (b) Clorhidrato de hidroxilamina, piridina, MeOH

10 El Procedimiento general III como se muestra en el esquema de reacción anterior se usó en la síntesis del Ejemplo 5. Los detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicables para la síntesis del compuesto final de este Ejemplo se describen en el Ejemplo 5.

Procedimiento general IV

15 El siguiente procedimiento general puede usarse para preparar compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es $-C(O)NH(R^c)$.

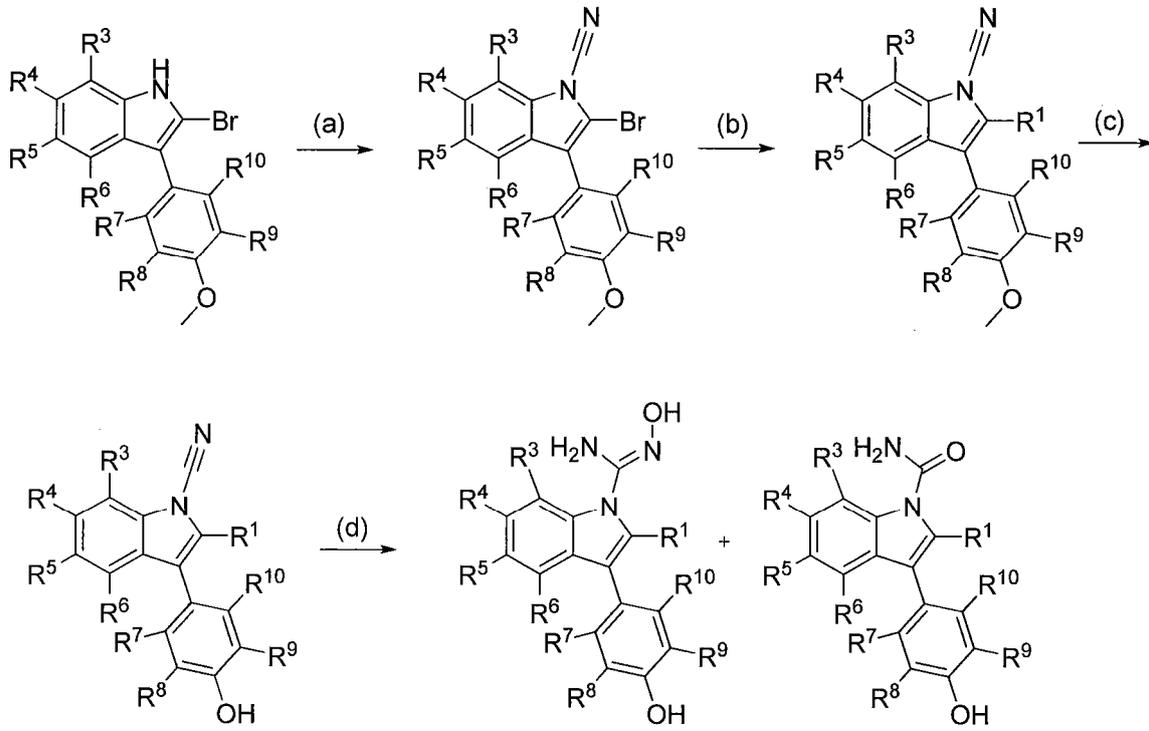


(a) $NCOR^c$, DMF; (b) $BF_3 \cdot SMe_2$, CH_2Cl_2

El Procedimiento general IV como se muestra en el esquema de reacción anterior se usó para la síntesis de los Ejemplos 8, 9, 13, 14 y 15. Los detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicables para la síntesis del compuesto final de estos Ejemplos se describen en el Ejemplo 8.

Procedimiento general V

El siguiente procedimiento general puede usarse para preparar compuestos de fórmula (I) en la que R² es ciano, -C(NH₂)=NOH o -C(O)NH₂



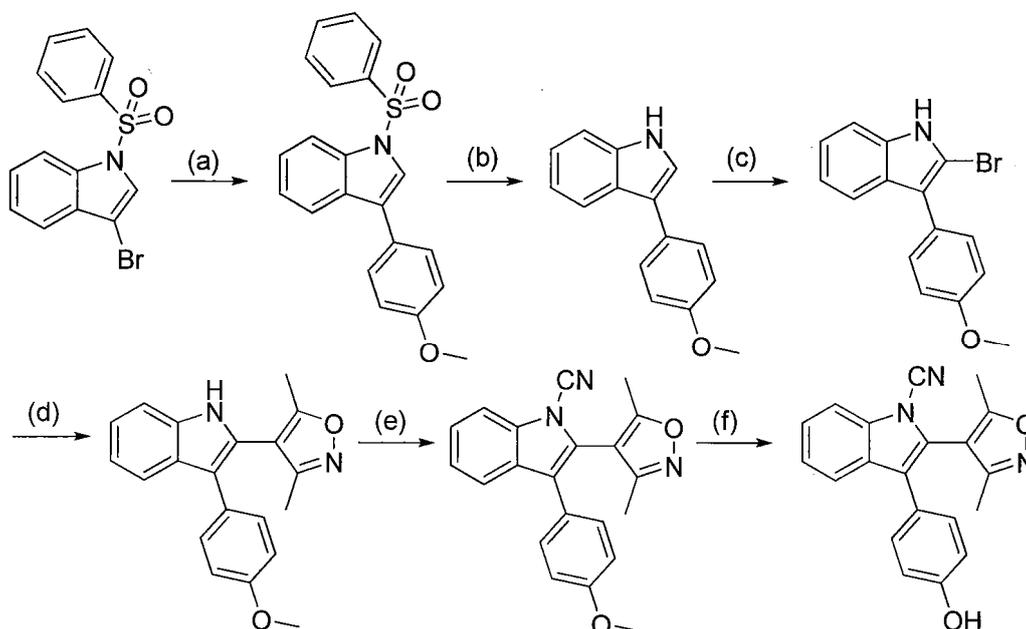
- 5 (a) NaH, 2,2-Bis-(4-cianatofenil)propano, THF; (b) R¹-ácido borónico, Pd(PPh₃)₄, NaHCO₃, DME/H₂O; (c) BF₃·SMe₂, CH₂Cl₂; (d) NH₂OH, MeOH

El Procedimiento general V como se muestra en el esquema de reacción anterior se usó para la síntesis de los Ejemplos 24 y 25. Los detalles experimentales completos de las etapas individuales del procedimiento general aplicables para la síntesis del compuesto final de estos Ejemplos se describen en los Ejemplos 24 y 25.

- 10 Los siguientes Ejemplos ilustran la invención.

Ejemplo 1

2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carbonitrilo



(a) Ácido 4-metoxifenilborónico, Pd(PPh₃)₄, NaHCO₃, DME/H₂O; (b) K₂CO₃, MeOH; (c) NBS, CH₂Cl₂; (d) ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico, Pd(PPh₃)₄, NaHCO₃, DME/H₂O; (e) 2,2-Bis-(4-cianatofenil)propano, Et₃N, DMSO; (f) BBr₃, CH₂Cl₂

Esquema 1

Etapa (a): Se mezclaron 3-bromo-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (500 mg, 1,49 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio 5 % molar en 9 ml de DME desgasificado. La mezcla se agitó durante 5 min en atmósfera de nitrógeno y después se calentó hasta 85 °C. Se añadieron simultáneamente gota a gota ácido 4-metoxifenilborónico (1,2 equiv.) disuelto en 3 ml DME y 5,95 ml de hidrogenocarbonato sódico (1 M) a 85 °C durante 5 min. La reacción se agitó a 85 °C durante 10 min y después se enfrió a temperatura ambiente. Se concentró DME, se añadió agua y la mezcla acuosa restante se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el producto en bruto se purificó sobre sílice usando EtOAc/n-heptano (1:9 a 2:8) como eluyentes. Se obtuvieron 363 mg de 3-(4-metoxifenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol en forma de cristales de color blanco.

Etapa (b): Se disolvieron 3-(4-metoxifenil)-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (200 mg, 0,55 mmol) y 15 equiv. de carbonato potásico en 40 ml de MeOH en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió hasta ta y después se concentró a sequedad. Se añadieron DCM y salmuera y la mezcla se acidificó (pH 2-4) con HCl 2 M. La capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre sílice (EtOAc/n-Heptano, 1:1). Se obtuvieron 121,1 mg de 3-(4-metoxifenil)-1H-indol en forma de un sólido de color blanco.

Etapa (c): Se disolvió 3-(4-metoxifenil)-1H-indol en 4 ml de DCM. Se añadió NBS (0,9 equiv.) en pequeñas porciones durante 2 min. El disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó usando HPLC (gradiente de MeCN/H₂O). Se obtuvieron 103,3 mg de 2-bromo-3-(4-metoxifenil)-1H-indol en forma de un sólido de color blanco.

Etapa (d): Se mezclaron 2-bromo-3-(4-metoxifenil)-1H-indol (93 mg, 0,31 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio 3 % molar y ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-ilborónico (3 equiv.) en 1,5 ml de DME desgasificado en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron gota a gota 1,24 ml de hidrogenocarbonato sódico (1 M) durante 5 min. La mezcla resultante se agitó a 90 °C durante 45 min y después se enfrió hasta ta. El disolvente se evaporó en un flujo de nitrógeno y el residuo se recogió en DCM. El filtrado a través de un lecho corto de sílice dio un producto en bruto que se purificó de nuevo sobre sílice (EtOAc/n-Heptano 1:9-3:7). Se obtuvieron 40,5 mg de 4-(3-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol en forma de un sólido de color amarillo.

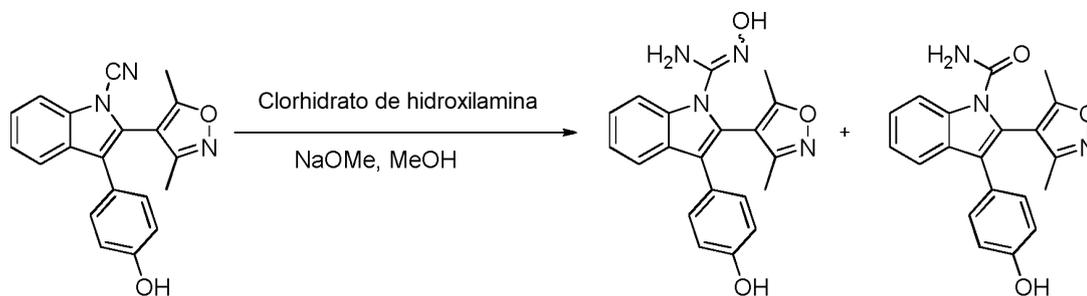
Etapa (e): Se mezclaron 4-(3-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol (37 mg, 0,12 mmol) y 2,2-bis-(4-cianatofenil)propano (0,6 equiv.) en un vial. Se añadieron 1,8 ml de DMSO y Et₃N (3 equiv.) y la mezcla se calentó a 120 °C en microondas. Se añadieron 2,2-bis-(4-cianatofenil)propano (5,7 equiv.) y Et₃N (40 equiv.) y la mezcla se calentó a 150 °C durante 25 min en microondas. Se añadió salmuera y la capa acuosa se extrajo con EtOAc

6x. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El producto en bruto se recogió en DCM, se filtraron a través de algodón hidrófilo y se purificó sobre sílice (EtOAc/n-Heptano 1:9-2:8). Se obtuvieron 25,7 mg de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-metoxifenil)-1H-indolo-1-carbonitrilo en forma de un sólido de color amarillento.

5 **Etapa (f):** Se disolvió 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-metoxifenil)-1H-indolo-1-carbonitrilo en 3 ml de DCM y la mezcla se enfrió hasta $-50\text{ }^\circ\text{C}$. Se añadió BBr_3 (5 equiv.) y la reacción se agitó a $-50\text{ }^\circ\text{C}$ durante 4,5 h y después a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió MeOH (90 μl) seguido de agua. La capa acuosa se extrajo con DCM 3x y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El producto en bruto se purificó sobre sílice (EtOAc/n-Heptano 2:8-3:7). Se obtuvieron 4,9 mg de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco. ES/EM m/z: 330,2 (M+H), 328,3 (M-H); RMN ^1H (CDCl_3 , 500 MHz): 7,75 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 2,28 (s, 3H) y 2,05 (s, 3H).

Ejemplos 2 y 3

15 **2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida (E2)** **(E2)** **2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboxamida (E3)**

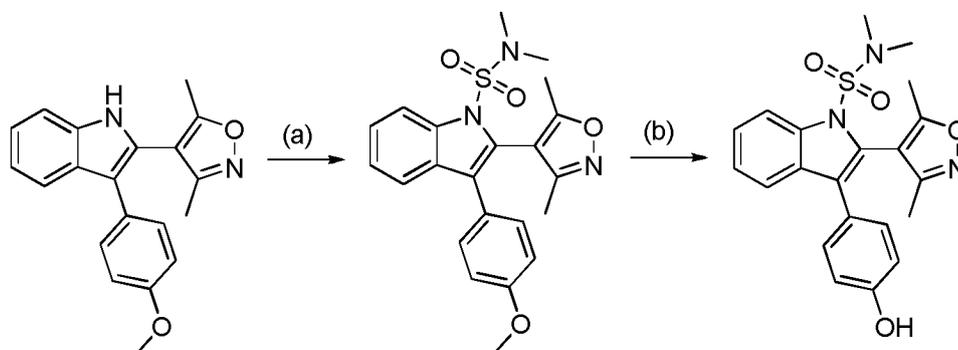


Esquema 2

Se añadió 1 ml de MeOH seco a 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carbonitrilo (Ejemplo 1, 4,5 mg, 0,01 mmol) en una atmósfera de nitrógeno seguido de 10 equiv. de clorhidrato de hidroxilamina. Se añadieron 10 equiv. de NaOMe y la mezcla se agitó durante 4 h. El disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó sobre sílice usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (97:3 a 96:4) como eluyentes. 2,10 mg de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida (E2) ES/EM m/z: 363,5 (M+H), 361,6 (M-H); RMN ^1H (MeOD, 500 MHz): 7,65 (m 1H), 7,60 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,99 (s, 3H) y 1,90 mg de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboxamida (E3) ES/EM m/z: 348,2 (M+H), 346,3 (M-H); RMN ^1H (MeOD, 500 MHz): 7,93 (m 1H), 7,61 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,81 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,03 (s, 3H) se obtuvieron en forma de sólidos de color blanco. Para el Ejemplo 2, el compuesto del título se identificó mediante RMN ^1H que mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

Ejemplo 4 (ejemplo fuera del ámbito de las reivindicaciones)

30 **2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonamida (E4)**



(a) $(\text{CH}_3)_2\text{NSO}_2\text{Cl}$, NaH, DMF; (b) $\text{BF}_3 \cdot \text{SMe}_2$, DCM

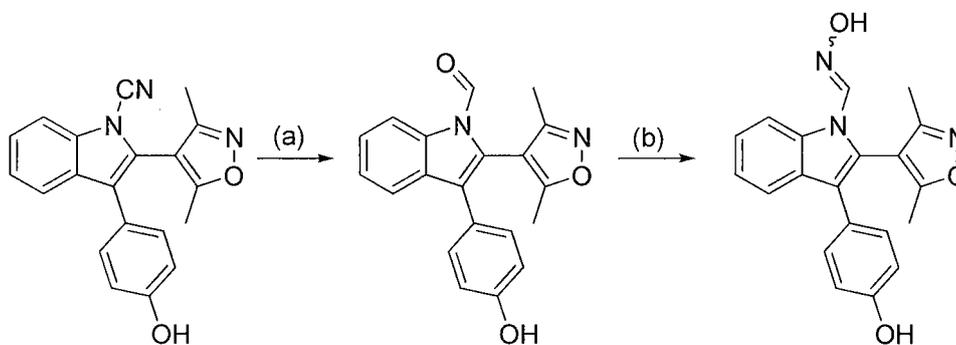
Esquema 3

Etapa (a): Se añadió 4-(3-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol (el producto intermedio de la etapa (d) del Ejemplo 1, 3,5 mg, 0,11 mmol) a una suspensión de NaH (25 mg, 60 % en heptano) en DMF (seca, 0,7 ml) a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a ta durante 30 min y después se enfrió de nuevo hasta 0 °C. Se añadió gota a gota cloruro de dimetilsulfamoilo (2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 2 h, se enfrió hasta 0 °C y se añadió agua para detener la reacción. La extracción con DCM usando un separador de fase isotulo y la concentración de las capas orgánicas combinadas proporcionó 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonamida con rendimiento cuantitativo.

Etapa (b): Se disolvió 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-metoxifenil)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonamida (23 mg, 0,05 mmol) en DCM y la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota $\text{BF}_3 \cdot \text{SMe}_2$ (0,7 ml) y la mezcla de reacción se agitó en el frigorífico durante 16 h. Se añadieron unas pocas gotas de MeOH a la mezcla fría. Después, la mezcla se extrajo con $\text{H}_2\text{O}/\text{DCM}$ usando un separador de fase isotulo. La concentración dio un producto en bruto que se purificó usando HPLC (AcN al 40-70 %, gradiente de 25 min). Se obtuvieron 5,6 mg de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-N,N-dimetil-1H-indolo-1-sulfonamida. ES/EM m/z: 412,06 (M+H), 410,16 (M-H); RMN ^1H (acetona- d_6 , 500 MHz): 8,18 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,12 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 2,70 (s, 6H), 2,10 (s, 3H) y 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 5

oxima de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carbaldehído (E5)



(a) DIBAH, DCM; (b) Clorhidrato de hidroxilamina, piridina, MeOH

Esquema 4

Etapa (a): Se disolvió 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carbonitrilo (24 mg, 0,07 mmol) en 5 ml de DCM en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se enfrió hasta -60 °C. Se añadieron gota a gota 5 equiv. de DIBAH (1 M en hexano) a -60 °C. El baño de refrigeración se retiró y la reacción se agitó a ta durante 16 h. Se añadieron 2 ml de HCl (1 M) para detener la reacción seguido de 50 ml de EtOAc. La mezcla resultante se filtró y después se lavó con salmuera 3 X. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y el disolvente se concentró. Se obtuvieron 18 mg de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carbaldehído.

Etapa (b): Se disolvió 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carbaldehído (18 mg, 0,05 mmol) en 5 ml de MeOH. Se añadieron 5 equiv. de clorhidrato de hidroxilamina y 6 equiv. de piridina. La mezcla se calentó a reflujo durante 1,5 h y después se dejó enfriar hasta ta. Se añadieron 50 ml de EtOAc, la mezcla resultante se lavó con salmuera 3 X y después se secó sobre Na_2SO_4 . El disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó usando HPLC preparativa. Se obtuvieron 3,5 mg de oxima de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carbaldehído. El compuesto del título se identificó mediante RMN ^1H que mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z). ES/EM m/z: 348,01 (M+H), 346,18 (M-H); RMN ^1H (MeOD, 500 MHz): 8,38 (s, 1H), 8,26 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,80 (m, 2H), 2,13 (s, 3H) y 1,99 (s, 3H).

Ejemplos 6 y 7

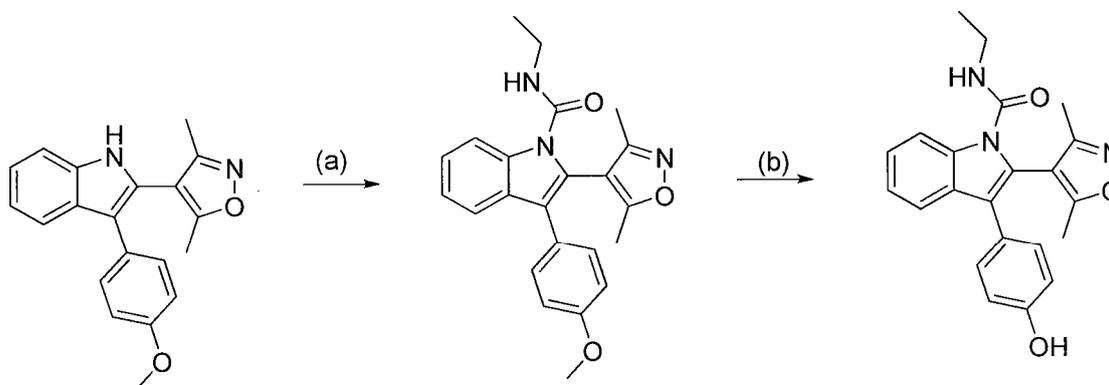
El Ejemplo 6 se preparó usando un procedimiento análogo al que se usa para sintetizar el Ejemplo 4 anterior y el Ejemplo 7 se preparó de acuerdo con el Procedimiento General I anterior. Los detalles experimentales completos de las etapas individuales de los procedimientos generales se describen en los Ejemplos anteriores. Para el Ejemplo 6, la identificación del compuesto del título mediante RMN ^1H mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).



E 6 (ejemplo fuera del ámbito de las reivindicaciones)	4-(2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-1-(metilsulfonil)-1H-indol-3-il)fenol	
R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	R ² = metilsulfonilo	
ES/EM m/z: 383,04 (pos. M + H), 381,13 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 8,14 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,90 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,14 (s, 3H) y 2,11 (s, 3H).		
E 7	2-((E)-but-2-en-2-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida	
R ¹ = (Z)-but-2-en-2-ilo	R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo	
ES/EM m/z: 322,4 (pos. M + H), 319,6 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,59 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 5,67 (m, 1H), 1,97 (m, 3H) y 1,37 (m, 3H).		

Ejemplo 8

2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-etil-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboxamida (E8)

(a) EtNCO, DMF; (b) BF₃·SMe₂, CH₂Cl₂

5

Esquema 5

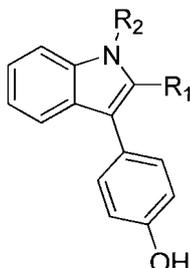
Etapla (a): Se mezclaron 4-(3-(4-metoxifenil)-1H-indol-2-il)-3,5-dimetilisoxazol (15 mg, 0,06 mmol) e isocianatoetano (40 µl) en 1 ml de DMF seca en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se calentó a 70 °C durante 3 h. Se añadieron 100 µl de isocianatoetano y el calentamiento a 70 °C se continuó durante una noche. La mezcla de reacción en bruto se purificó mediante HPLC prep. Se obtuvieron 8,0 mg de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-etil-3-(4-metoxifenil)-1H-indolo-1-carboxamida.

Etapla (b): Se disolvió 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-etil-3-(4-metoxifenil)-1H-indolo-1-carboxamida (8 mg, 0,02 mmol) en 8 ml de DCM y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota BF₃·SMe₂ (0,40 ml) y la mezcla se agitó a 0-2 °C durante 16 h. Se añadieron unas pocas gotas de MeOH seguido de agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 3,4 mg de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-etil-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboxamida. ES/EM m/z: 376,1 (pos. M + H), 374,2 (neg. M - H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 7,90 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,03 (s, 3H) y 1,16 (t, 3H, J=7,3 Hz).

15

Ejemplos 9-15

Los Ejemplos 9, 13, 14 y 15 se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General IV anterior y los Ejemplos 10-12 se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General I anterior. Los detalles experimentales completos de las etapas individuales de los procedimientos generales se describen en los Ejemplos anteriores. Para los Ejemplos 10 y 12, la identificación del compuesto del título mediante RMN ¹H mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).



E 9	2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-N-metil-1H-indolo-1-carboxamida	
	R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	R ² = N-metil carbamoilo
	ES/EM m/z: 362,1 (pos. M + H), 360,15 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,91 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,13 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 2,91 (s, 3H) y 2,02 (s, 6H).	

E 10	2-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida	
	R ¹ = 2,4-dimetiltiofen-3-ilo	R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo
	ES/EM m/z: 378,5 (pos. M + H), 376,0 (neg. M - H); RMN ¹ H (MeOD, 500 MHz): 7,68 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,70 (m, 2H), 2,14 (s, 3H) y 1,95 (s, 3H).	

10

E 11	2-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboxamida	
	R ¹ = 2,4-dimetiltiofen-3-ilo	R ² = carbamoilo
	ES/EM m/z: 363,5 (pos. M + H), 361 (neg. M - H); RMN H (MeOD, 500 MHz): 8,23 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 6,94 (s, 1H), 6,72 (m, 2H), 2,07 (s, 3H) y 2,00 (s, 3H).	

E 12	2-(2,6-dimetilfenil)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida	
	R ¹ = 2,6-dimetilfenilo	R ² = N-Hidroxicarbamimidoilo
	ES/EM m/z: 372,2 (pos. M + H), 370,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,71 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 7,02 (m, 2H), 6,74 (m, 2H) y 2,09 (s, 6H).	

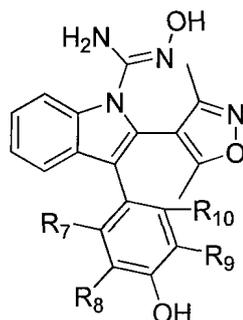
E 13	2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-N-isopropil-1H-indolo-1-carboxamida	
	R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	R ² = N-isopropil carbamoilo
	ES/EM m/z: 389,2 (pos. M + H), 388,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,85 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 4,03 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,21 (d, 3H, J=6,6 Hz) y 1,18 (t, 3H, J=6,6Hz).	

E 14	2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-N-pentil-1H-indolo-1-carboxamida
ES/EM m/z: 418,2 (pos. M + H), 416,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 7,88 (m, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,14 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), (m, 4H) y 0,90 (t, 3H, J=7,3 Hz). 1,56 (m, 2H), 1,36-1,25	

E 15	2-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-N-etil-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboxamida
R ¹ = 2,4-dimetiltiofen-3-ilo	R ² = carbamoilo
ES/EM m/z: 391,1 (pos. M + H), 389,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d6, 500 MHz): 8,19 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,08 (m, 2H), 7,02 (s, 1H), 6,82 (m, 2H), 3,28 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,99 (s, 3H) y 0,96 (t, 3H, J=7,3 Hz).	

Ejemplos 16-20

- 5 Los Ejemplos 16-20 se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General I anterior. Los detalles experimentales completos de las etapas individuales de los procedimientos generales se describen en los Ejemplos anteriores. Para cada uno de los Ejemplos 16-20, la identificación del compuesto del título mediante RMN ¹H mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).



E 16	3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1H-indolo-1-carboximidamida		
R ⁷ = H	R ⁸ = F	R ⁹ = F	R ¹⁰ = H
ES/EM m/z: 399,05 (pos. M + H), 397,15 (neg. M - H); RMN ¹ H (MeOD, 500 MHz): 7,67 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,61 (d, 1H, J=8,1Hz), 7,32 (t, 1H, J=8,1Hz), 7,23 (t, 1H, J=8,0 Hz), 6,86-6,79 (m, 2H), 2,21 (s, 3H) y 2,01 (s, 3H).			

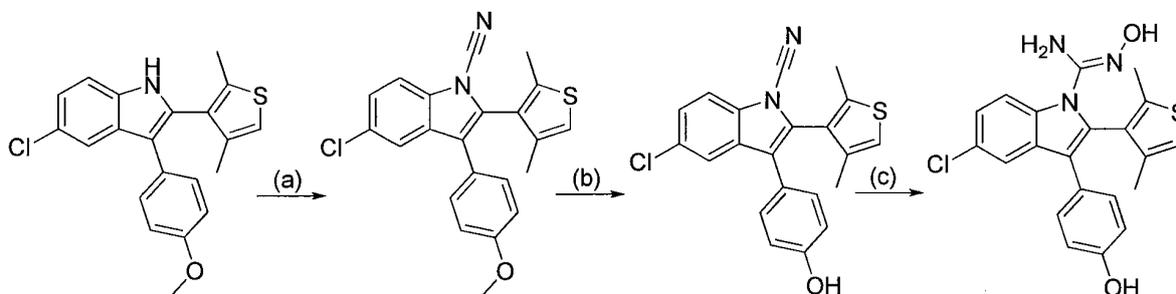
10

E 17	3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1H-indolo-1-carboximidamida		
R ⁷ = F	R ⁸ = F	R ⁹ = H	R ¹⁰ = F
ES/EM m/z: 399,05 (pos. M + H), 397,17 (neg. M -H); RMN ¹ H (MeOD, 500 MHz): 7,62 (d, 1H, J=8,3Hz), 7,45 (d, 1H, J=7,8Hz), 7,31 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,76 (m, 1H'), 2,16 (s, 3H) y 2,06 (s, 3H).			

E 18	2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indolo-1-carboximidamida			
R ⁷ = F	R ⁸ = H	R ⁹ = H	R ¹⁰ = H	
ES/EM m/z: 381,14 (pos. M + H), 379,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (MeOD, 500 MHz): 7,61 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,08 (t, 1H, J=8,5Hz), 6,63 (dd, 1H, J = 8,5, 2,4 Hz), 6,55 (dd, 1H, J = 11,7, 2,4 Hz), 2,14 (s, 3H) y 2,05 (s, 3H).				

E 19	3-(2,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1H-indolo-1-carboximidamida			
R ⁷ = F	R ⁸ = H	R ⁹ = F	R ¹⁰ = H	
ES/EM m/z: 399,08 (pos. M + H), 397,14 (neg. M - H); RMN ¹ H (MeOD, 500 MHz): 7,61 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 6,97 (dd, 1H, J = 11,2, 6,7Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 10,6, 7,3Hz), 2,17 (s, 3H) y 2,06 (s, 3H).				

E 20	2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indolo-1-carboximidamida			
R ⁷ = H	R ⁸ = F	R ⁹ = H	R ¹⁰ = H	
ES/EM m/z: 381,07 (pos. M + H), 379,2 (neg. M - H); RMN ¹ H (MeOD, 500 MHz): 7,66 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,02-6,92 (m, 3H), 2,19 (s, 3H) y 2,00 (s, 3H).				

Ejemplo 21**5-cloro-2-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida (E21)**

5

Obtenido de acuerdo con el esquema 1

(a) NaH, 2,2-Bis-(4-cianatofenil)propano, THF (b) BF₃·SMe₂, DCM (c) NH₂OH, DCM

Esquema 6

10 **Etapa (a):** Se agitó NaH (6,11 mg, 0,25 mmol) en THF seco (1 ml) a 0 °C y se añadió gota a gota 5-cloro-2-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-3-(4-metoxifenil)-1H-indol (72 mg, 0,20 mmol) disuelto en THF seco (2 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min. Se añadió gota a gota 2,2-bis-(4-cianatofenil)propano (70,8 mg, 0,25 mmol) disuelto en THF seco (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 h. Se añadió NH₄Cl (ac., sat.) seguido de salmuera y la mezcla acuosa se extrajo con DCM. El disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó sobre sílice (EtOAc/n-Heptano 1:9). Se obtuvieron 72 mg de 5-cloro-2-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-3-(4-metoxifenil)-1H-indolo-1-carbonitrilo.

15 **Etapa (b):** Se disolvió 5-cloro-2-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-3-(4-metoxifenil)-1H-indolo-1-carbonitrilo (75 mg, 0,19 mmol) en 4 ml de DCM y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota BF₃·SMe₂ (0,20 ml, 1,91 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadieron unas pocas gotas de MeOH a 0 °C seguido de NaHCO₃ (ac., sat.) y salmuera. Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró. El producto en bruto se purificó sobre sílice (MeOH/DCM 1:99). Se obtuvieron 42,0 mg de 5-cloro-2-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carbonitrilo.

20 **Etapa (c):** Se añadió hidroxilamina (solución 16,3 M en agua, 0,69 ml, 11,0 mmol) a 5-cloro-2-(2,4-dimetiltiofen-3-

5 il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carbonitrilo (42 mg, 0,11 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C y la reacción se agitó a 0 °C durante 65 h. Se añadió salmuera y la mezcla acuosa se extrajo con DCM. El disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar 5-cloro-2-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida (7,0 mg, 35 %). La identificación del compuesto del título mediante RMN ¹H mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z). ES/EM m/z: 414,5; 412,4 (M+H), 412,3; 409,9 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 7,65 (d, 1H, J=2,1Hz), 7,58 (d, 1H, J=8,8Hz), 7,25 (dd, 1H, J = 8,8, 2,1Hz), 7,10 (m, 2H), 6,83-6,80 (m, 3H), 2,18 (s, 3H) y 1,95 (d, 3H, J=1,1Hz).

Ejemplos 22 y 23

10 Los Ejemplos 22 y 23 se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General I anterior. Los detalles experimentales completos de los pasos individuales de los procedimientos generales se describen en los Ejemplos 1 y 21 anteriores. Para cada uno de los Ejemplos 22 y 23, la identificación de los compuestos del título mediante RMN ¹H mostró que el producto de oxima era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).



15

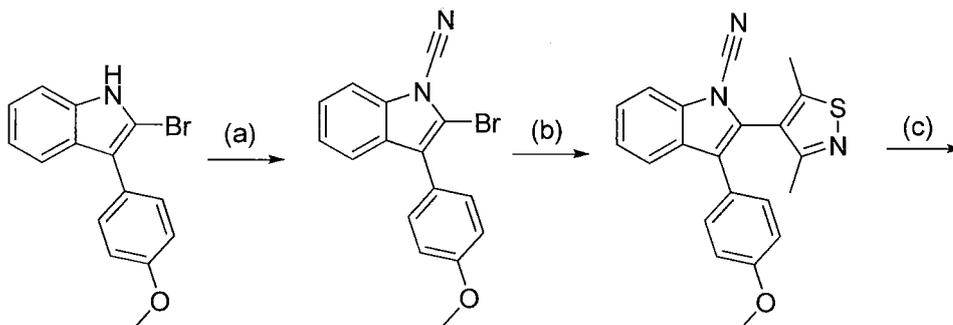
E 22	5-cloro-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida	
	R ¹ = 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo	R ² = N-Hidroxycarbamimidoilo
ES/EM m/z: 399,2; 397,4 (pos. M + H), 397; 394,9 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,62 (d, 1H; J=2,1Hz), 7,59 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 8,7, 2,1Hz), 7,16 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 2,18 (s, 3H) y 1,97 (s, 3H).		

E 23	2-(2,4-dimetilfuran-3-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida	
	R ¹ = 2,4-dimetilfuran-3-ilo	R ² = N-Hidroxycarbamimidoilo
ES/EM m/z: 360,1 (neg. M - H); RMN ¹ H (acetona-d ₆ , 500 MHz): 7,62 (d, 1H, J=2,1Hz), 7,59 (d, 1H, J=8,7Hz), 7,28 (dd, 1H, J = 8,7, 2,1Hz), 7,16 (m, 2H), 6,88 (m, 2H), 2,18 (s, 3H) y 1,97 (s, 3H).		

Ejemplo 24 y 25

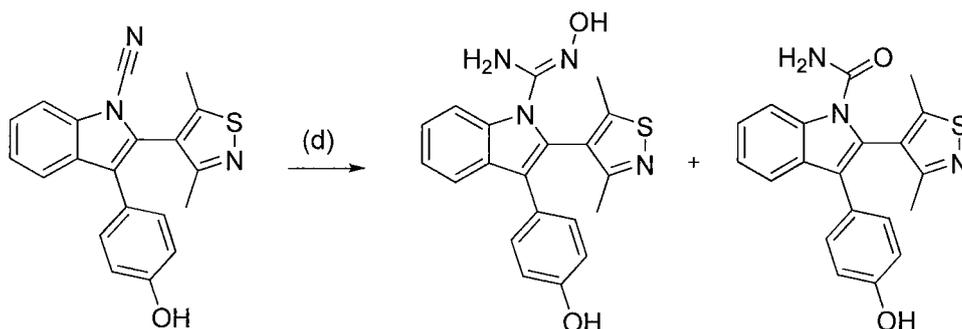
2-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida (E24)

2-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboxamida (E25)



20

Obtenido de acuerdo con el Esquema 1



(a) NaH, 2,2-Bis-(4-cianatofenil)propano, THF; (b) ácido 3,5-dimetilisotiazol-4-ilborónico, Pd(PPh₃)₄, NaHCO₃, DME/H₂O; (c) BF₃ SMe₂, CH₂Cl₂; (d) NH₂OH, MeOH

Esquema 7

5 **Etapa (a):** Se agitó NaH (18,35 mg, 0,76 mmol) en THF seco (1 ml) a 0 °C y se añadió gota a gota 2-bromo-3-(4-metoxifenil)-1H-indol (210 mg, 0,69 mmol) disuelto en THF seco (4,5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 min y después se añadió gota a gota 2,2-bis-(4-cianatofenil)propano (251 mg, 0,90 mmol) disuelto en THF seco (4,5 ml). Se añadió agua y esta mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió salmuera y la mezcla acuosa se extrajo con DCM. El disolvente se concentró y el producto en bruto se purificó sobre sílice (EtOAc/n-Heptano 1:4). Se obtuvieron 198 mg de 2-bromo-3-(4-metoxifenil)-1H-indolo-1-carbonitrilo.

10 **Etapa (b):** Se mezclaron 2-bromo-3-(4-metoxifenil)-1H-indolo-1-carbonitrilo (70,0 mg, 0,21 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (24,7 mg, 0,21 mmol) y ácido 3,5-dimetilisotiazol-4-ilborónico (102,3 mg, 0,43 mmol) en 3,5 ml de DME y 0,86 ml hidrogenocarbonato sódico (1 M) en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se calentó a 120 °C durante 20 min en microondas. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en DCM. El filtrado a través de un lecho corto de sílice dio un producto en bruto que se purificó sobre sílice (EtOAc/n-Heptano 1:4). Se obtuvieron 38,0 mg de 2-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-3-(4-metoxifenil)-1H-indolo-1-carbonitrilo.

15 **Etapa (c):** Se disolvió 2-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-3-(4-metoxifenil)-1H-indolo-1-carbonitrilo (38 mg, 0,11 mmol) en 10 ml de DCM y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota BF₃ SMe₂ (0,56 ml, 5,29 mmol) y la mezcla se agitó a 0-2 °C durante 16 h. Se añadieron unas pocas gotas de MeOH seguido de NaHCO₃ (ac., sat.). Las capas se separaron y la capa orgánica se concentró. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 18,0 mg de 2-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carbonitrilo.

20 **Etapa (d):** Se añadió hidroxilamina (solución 16,3 M en agua, 0,33 ml, 5,21 mmol) a 2-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carbonitrilo (18 mg, 0,05 mmol) en MeOH (2 ml) y la reacción se agitó a 130 °C durante 20 min en el microondas. La mezcla se purificó por HPLC preparativa para dar E24 2-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida (7,0 mg, 35 %); ES/EM m/z 379,11 (M+H), 377,14 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 7,70 (dd, 1H, J = 7,9, 1,0Hz), 7,59 (dd, 1H, J = 9,0, 0,9Hz), 7,29 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,09 (m, 2H), 6,81 (m, 2H), 2,30 (s, 3H) y 2,16 (s, 3H) y E25 2-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboxamida (5 mg, 26 %), ES/EM m/z 364,11 (M+H), 362,14 (M-H); RMN ¹H (acetona-d₆, 500 MHz): 8,12 (d, 1H, J=8,4Hz), 7,67 (d, 1H, J=7,9Hz), 7,36 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,05 (m, 2H), 6,83 (m, 2H) y 2,21 (s, 6H). Para cada uno de los compuestos del título, la identificación mediante RMN ¹H mostró que el producto de oxima de amida era un isómero individual, pero no se confirmó si se había obtenido el isómero de oxima (E) o (Z).

Ensayo de unión 1: Ensayo de unión al receptor de estrógenos

Los ensayos de unión de ligando al receptor de estrógenos se diseñaron como ensayos de proximidad por centelleo (SPA), empleando el uso de estradiol tritiado (³H-E2) y dominios de unión al receptor de estrógenos expresado de forma recombinante. Los dominios de unión de las proteínas humanas ERα (ERα-LBD, pET-N-AT n.º 1, aa 301-595) y ERβ (ERβ-LBD, pET-N-AT n.º 1, aa 255-530) se producen en E. coli ((BL21, (DE3), pBirA) a 22 °C en medio 2xLB suplementado con biotina 50 uM. Después de 3 h de inducción con IPTG (0,55 mM), las células se recogieron mediante centrifugación a 7300xg durante 15 min y los aglomerados celulares se congelaron a -20°C. La extracción de ERα y ERβ se realizó usando 5 g de células suspendidas en 50 ml de tampón de extracción (Tris 50 mM, pH 8,0, KCl 100 mM, EDTA 4 mM, DDT 4 mM y PMSF 0,1 mM). La suspensión celular se hizo pasar dos veces a través de un Microfluidizer M-110L (Microfluidics) y se centrifugó a 15,000xg durante 60 min. El sobrenadante se distribuyó en alícuotas y se almacenó a -70°C.

45 Extractos diluidos de ERα-LBD o ERβ-LBD en tampón de ensayo (K₂HPO₄ 18 mM, KH₂PO₄ 2 mM, Na₃MoO₄ 20 mM, EDTA 1 mM, TCEP 1 mM) a 1:676 y a 1:517 para alfa y beta, respectivamente. Las concentraciones de receptor diluidos deberán ser de 900 fmol/l. Se preincubaron los extractos con perlas de poliviniltolueno SPA revestidas con estreptavidina (RPNQ0007, GE Healthcare) a una concentración de 0,43 mg/ml durante 1 h a temperatura ambiente.

Los compuestos de ensayo se evaluaron para una gama de concentraciones de 157 μM a 37,5 μM . Las soluciones madre de compuestos de ensayo se deberán preparar en DMSO al 100 % a 5x de la concentración final deseada para estudiar en el ensayo. La cantidad de DMSO en los pocillos de ensayo de la placa de 384 pocillos será un 20 %. Se añaden alícuotas de 18 μl de compuestos de ensayo a las placas de ensayo seguido por 35 μl de la mezcla de perlas preincubadas receptor/SPA y finalmente se añadieron 35 μl de $^3\text{H-E2}$ 3 nM. Se cubren las placas con un precinto de plástico, se centrifugó durante 1 minuto a 1000 rpm y se equilibró durante la noche en un agitador a temperatura ambiente. La siguiente mañana, centrifugar las placas durante 5 minutos a 2000 rpm y se midieron en un contador de centelleo en placa, por ejemplo, un PerkinElmer Microbeta 1450 Trilux.

Para los compuestos que pueden desplazar 3 [H]-E2 del receptor, se determinó un valor de la CI_{50} (la concentración necesaria para inhibir el 50 % de la unión de 3 [H]-E2) mediante un modelo logístico no lineal de cuatro parámetros; $b = ((b_{\text{max}} - b_{\text{min}})/(1 + (I/\text{CI}_{50})^S)) + b_{\text{min}}$ I es la concentración añadida de inhibidor de la unión, CI_{50} es la concentración de inhibidor a la concentración semimáxima y S es el factor de pendiente. El instrumento Microbeta genera el valor medio de cpm (cuentas por minuto) /minuto y corrige las variaciones individuales entre los detectores, generando así los valores de cpm corregidos.

15 **Ensayo de transactivación 1: Ensayo de transactivación en células 293 de riñón de embrión humano transfectadas de forma estable con pERE-ALP y receptor de estrógenos alfa humano**

El vector de expresión pMThER α contiene una inserción del receptor de estrógenos alfa humano natural con un líder borrado. La construcción indicadora pERE-ALP contiene el gen de la forma secretada de la fosfatasa alcalina placentaria (ALP) y el elemento de respuesta a estrógenos de vitelogenina (ERE). Las células 293 de riñón de embrión humano se transfectaron en dos etapas. En primer lugar, se desarrolló una mezcla de clones estables transfectados con la construcción del gen indicador pERE-ALP y pSV2-Neo para la selección. En segundo lugar, la mezcla de clones estables se transfectó con pMThER α y un vector de resistencia pKSV-Hyg para la selección. Todas las transfecciones se realizaron usando Lipofectamine (Invitrogen) de acuerdo con las recomendaciones del proveedor. Un clon seleccionado de pERE-ALP y pMThER α se usó en el ensayo de transactivación.

Las células se sembraron en placas de 384 pocillos a 12.500 células por pocillo en medio de Ham F12 modificado por Coon (sin rojo de fenol) con suero de feto de bovino (FBS) tratado con carbón activo revestido con dextrano al 10 % (DCC), L-glutamina 2 mM y 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de gentamicina. Tras 24 h de incubación (37 $^{\circ}\text{C}$, CO_2 al 5 %) el medio de siembra se descartó y se sustituyó por 20 μl de medio de Ham F12 modificado por Coon (sin rojo de fenol con) DCC-FCS al 1,5 %, L-glutamina 2 mM y suplementado con 100 U/ml de penicilina y 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de estreptomina. Los compuestos seleccionados se añadieron a los pocillos en 12 concentraciones que variaban de 3,3 μM a 33 μM . Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) al 100 % y la concentración final de DMSO en el ensayo es del 0,1 %. Tras 72 h de incubación (37 $^{\circ}\text{C}$, CO_2 al 5 %) el medio se analizó para determinar la actividad ALP mediante un ensayo de quimioluminiscencia; una alícuota de 10 μl del medio de cultivo celular se mezcló con 100 μl de tampón de ensayo (dietanolamina 0,1 M, MgCl_2 1 mM) y 3-(4-metoxispiro 1,2-dioxetano-3,2'-(5'-cloro)-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-il)fenilfosfato disódico 0,5 mM (CSPD) (Tropix, Applied Biosystems) y se incubó durante 20 min a 37 $^{\circ}\text{C}$ y 15 min a temperatura ambiente antes de medir la señal luminosa quimioluminiscente (un segundo por pocillo) en un Wallac Microbeta Trilux 1450-028 (PerkinElmer). Las concentraciones semimáximas eficaces (CE_{50}) se calcularon a partir de las curvas ajustadas a los datos concentración-respuesta con un modelo logístico de cuatro parámetros en el programa informático XLfit versión 2.0 (IDBS) o posterior.

40 **Ensayo de transactivación 2: Ensayo de transactivación en células 293 de riñón de embrión humano transfectadas de forma estable con pERE2-ALP y receptor de estrógenos beta humano**

La generación de la línea de células HEK293 estables (CRL-1573; American Type Culture Collection) que expresan el vector indicador pERE2-ALP y el receptor de estrógenos beta humano (hERB 530) ya se ha descrito (Mol Pharmacol 1998, 54,105-112; Endocrinology 2002, 143, 1558-1561).

Las células se sembraron en placas de 384 pocillos a 12.500 células por pocillo en medio de Ham F12 modificado por Coon (sin rojo de fenol) con suero bovino fetal (FBS) tratado con carbón activo revestido con dextrano al 10 % (DCC), L-glutamina 2 mM y 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de gentamicina. Tras 24 h de incubación (37 $^{\circ}\text{C}$, CO_2 al 5 %) el medio de siembra se descartó y se sustituyó por 20 μl de medio de Ham F12 modificado por Coon (sin rojo de fenol con) DCC-FCS al 1,5 %, L-glutamina 2 mM y suplementado con 100 U/ml de penicilina y 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de estreptomina. Los compuestos seleccionados se añadieron a los pocillos en 12 concentraciones que variaban de 3,3 μM a 33 μM . Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO) al 100 % y la concentración final de DMSO en el ensayo era del 0,1 %. Tras 72 h de incubación (37 $^{\circ}\text{C}$, CO_2 al 5 %) el medio se analizó para determinar la actividad ALP mediante un ensayo de quimioluminiscencia; una alícuota de 10 μl del medio condicionado se mezcló con 100 μl de tampón de ensayo (dietanolamina 0,1 M, MgCl_2 1 mM) y 3-(4-metoxispiro 1,2-dioxetano-3,2'-(5'-cloro)-tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan-4-il)fenilfosfato disódico 0,5 mM (CSPD) (Tropix, Applied Biosystems) y se incubó durante 20 min a 37 $^{\circ}\text{C}$ y 15 min a temperatura ambiente antes de medir la señal quimioluminiscente (un segundo por pocillo) en un Wallac Microbeta Trilux 1450-028 (PerkinElmer). La actividad ALP expresada en LCPS es directamente proporcional al nivel de ALP expresado en las células. Las concentraciones semimáximas eficaces (EC_{50}) de los compuestos de ensayo se calcularon a partir de las curvas ajustadas a los datos concentración-respuesta con un modelo logístico de cuatro parámetros en el programa informático XLfit versión 2.0 (IDBS) o posterior.

Los compuestos de los Ejemplos 1-24 se estudiaron en el ensayo de unión 1 y en los ensayos de transactivación 1 y 2.

Los compuestos de los Ejemplos 1-24 presentan uno o más de los siguientes:

- 5 (i) una afinidad de unión con el subtipo α del receptor de estrógenos en el intervalo de CI_{50} 1 a 10.000 nM en el ensayo de unión 1;
- (ii) una afinidad de unión con el receptor de estrógenos subtipo β en el intervalo de CI_{50} 1 a 10.000 nM en el ensayo de unión 1;
- (iii) una potencia en el intervalo de CE_{50} 1 a 10.000 nM para el receptor de estrógenos subtipo α en el ensayo de transactivación 1;
- 10 (iv) una potencia en el intervalo de CE_{50} 1 a 10.000 nM para el receptor de estrógenos subtipo β en el ensayo de transactivación 2.

15 Los compuestos preferidos de los Ejemplos de la invención son los que presentan una afinidad de unión con el receptor de estrógenos subtipo β a menores concentraciones dentro del intervalo de CI_{50} anteriormente mostrado. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1-3, 5-8, 10-12, 15-18 y 20-24 presentan una afinidad de unión con el receptor de estrógenos subtipo β en el intervalo de CI_{50} de 1 a 200 nM en el ensayo de unión 1.

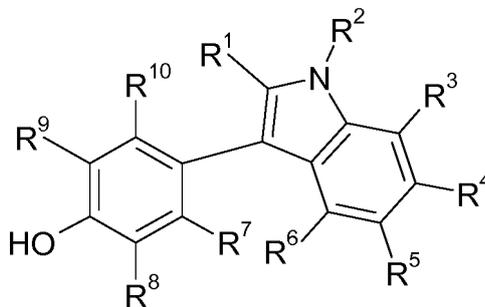
Los compuestos preferidos de los Ejemplos de la invención son aquellos selectivos para el receptor de estrógenos subtipo β respecto al receptor de estrógenos subtipo α en el ensayo de unión 1. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1-3 y 6-8, 10-12, 15-18 y 20-24 presentan una selectividad por el receptor de estrógenos subtipo β de 50 o más en el ensayo de unión.

20 Los compuestos preferidos de los Ejemplos de la invención son los que presentan una potencia en el receptor de estrógenos subtipo β a concentraciones menores dentro del intervalo de CE_{50} anteriormente mostrado. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1-13 y 15-24 presentan una potencia en el intervalo de CE_{50} de 0,1 a 200 nM en el receptor de estrógenos subtipo β en el ensayo de transactivación 2, con los compuestos de los Ejemplos 2-3, 5-8, 10-12 y 16-24 que presenta una potencia en el intervalo de CE_{50} de 0,1 a 10 nM.

25 Los compuestos preferidos de los Ejemplos de la invención son aquellos selectivos para el receptor de estrógenos subtipo β respecto al receptor de estrógenos subtipo α en los ensayos de transactivación 1 y 2. Por ejemplo, los compuestos de los Ejemplos 1-3 y 6, 8, 10-13, 15-20 y 22-24 presentan una selectividad por el receptor de estrógenos subtipo β de 50 o más en los ensayos de transactivación.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I) o un éster o amida farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I), o un solvato o sal del mismo, que incluye una sal de dicho éster o amida, y un solvato de dicho éster, amida o sal,



(I)

- 5 en la que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en halógeno, ciano, nitro, OR^A, N(R^B)₂, -C(O)alquilo C₁₋₄, -SO₂alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo C₁₋₆, haloalqueno C₂₋₆, dihaloalqueno C₂₋₆, trihaloalqueno C₂₋₆, cianoalquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄ alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo y heterociclilo de 5-10 miembros, en el que dicho grupo fenilo, bencilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1 a 3 sustituyentes, estando cada sustituyente sustituido
- 10 independientemente entre el grupo que consiste en OR^A, halógeno, ciano, nitro, -C(O)alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆;
- R² se selecciona entre el grupo que consiste en ciano, -CHO, -CH=N-OH, -C(O)alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos, -C(O)NH-OH, -C(NH₂)=N-OH, -C(CO₂H)=N-OH, -C(NH₂)=NH, -C(NH₂)=N-NH₂, -CO₂H, -CH(OH)CO₂H, -C(O)N(R^C)₂, -C(O)-C(O)-NH₂, -CH₂NH-CONH₂, -C(O)CO₂H y -CH₂SO₃H;
- 15 cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OR^A, halógeno, ciano, nitro, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, haloalquilo C₁₋₆, dihaloalquilo C₁₋₆ y trihaloalquilo C₁₋₆;
- cada R^A se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo y heterociclilo de 5-10 miembros, cada uno
- 20 opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno; y
- cada R^B se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquil C₃₋₈alquilo C₁₋₆, fenilo, bencilo y heterociclilo de 5-10 miembros, cada uno opcionalmente sustituido con de 1 a 3 átomos de halógeno;
- 25 cada R^C se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁₋₆; y
- en el que el éster o amida farmacéuticamente aceptable se forma a partir de un grupo ácido en el compuesto de la fórmula (I) y tiene la fórmula -COOR^B, -CONR^B₂, -SO₂OR^B o -SO₂N(R^B)₂; o se forma a partir de un grupo -OH o -NHR^B en el compuesto de la fórmula (I) y tiene la fórmula -OC(O)R^B, -NR^BC(O)R^B, -OSO₂R^B y -NR^BSO₂R^B.
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R² representa ciano, -CH=N-OH, -C(O)N(R^C)₂ o -C(NH₂)=N-OH.
- 30 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en la que R² representa -CH=N-OH o -CO.NH₂.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que R¹ representa alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, fenilo o un heterociclilo de 5-10 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido con 1 a 2 sustituyentes, estando cada sustituyente seleccionado independientemente entre ciano o alquilo C₁₋₆.
- 35 5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en la que R¹ representa fenilo o un heterociclilo de 5-6 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo está sustituido con de 1 a 2 sustituyentes, siendo dicho sustituyente o sustituyentes alquilo C₁₋₆.
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5, en la que R¹ representa fenilo o un heterociclilo de 5 miembros, en el que dicho grupo fenilo o heterociclilo está sustituido con 2 sustituyentes, siendo dichos sustituyentes metilo.
- 40 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en la que R¹ representa 2,5-dimetilfenilo, 3,5-dimetilisoxazol-4-ilo, 2,4-dimetil-tien-3-ilo o 3,5-dimetilisotiazol-4-ilo.
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ se selecciona independientemente entre hidrógeno y halógeno.
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en la que cada uno de R³, R⁴, R⁵ y R⁶ representa hidrógeno, y

uno o dos de R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ representa flúor y el restante de R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ representa hidrógeno.

10. Un compuesto de fórmula (I) o un éster, amida, solvato o sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de fórmula (I) es uno cualquiera de los siguientes compuestos:

- 5 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carbonitrilo;
 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida;
 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboxamida;
 oxima de 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carbaldehído;
 2-((Z)-but-2-en-2-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida;
 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N-etil-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboxamida;
 10 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-N-metil-1H-indolo-1-carboxamida;
 2-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida;
 2-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboxamida;
 2-(2,6-dimetilfenil)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida;
 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-N-isopropil-1H-indolo-1-carboxamida;
 15 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-N-pentil-1H-indolo-1-carboxamida;
 2-(2,4-dimetiltiofen-3-il)-N-etil-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboxamida;
 3-(3,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1H-indolo-1-carboximidamida;
 3-(2,3-difluoro-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1H-indolo-1-carboximidamida;
 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indolo-1-carboximidamida;
 20 3-(2,5-difluoro-4-hidroxifenil)-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-1H-indolo-1-carboximidamida;
 2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-3-(3-fluoro-4-hidroxifenil)-N'-hidroxi-1H-indolo-1-carboximidamida;
 5-cloro-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida;
 2-(2,4-dimetilfuran-3-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida;
 2-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida;
 25 2-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboxamida;
 5-cloro-2-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida;
 2-(2,4-dimetilfuran-3-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida;
 2-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-N'-hidroxi-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboximidamida;
 2-(3,5-dimetilisotiazol-4-il)-3-(4-hidroxifenil)-1H-indolo-1-carboxamida.

30 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para su uso como medicamento.

35 13. Un compuesto tal de acuerdo con la reivindicación 12, para su uso en el tratamiento o la profilaxis de una afección seleccionada entre pérdida de hueso, fracturas óseas, osteoporosis, degeneración del cartílago, endometriosis, enfermedad fibroide uterina, sofocos, aumento en los niveles de colesterol LDL, enfermedad cardiovascular, alteración de la función cognitiva, deterioro cognitivo leve relacionado con la edad, trastornos cerebrales degenerativos, restenosis, ginecomastia, proliferación celular de la musculatura lisa vascular, obesidad, incontinencia, ansiedad, depresión, depresión perimenopáusica, depresión postparto, síndrome premenstrual, depresión maníaca, demencia, conducta obsesiva compulsiva, trastorno por déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención,
 40 trastornos del sueño, irritabilidad, impulsividad, gestión de la rabia, trastornos de la audición, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, ictus, enfermedad autoinmunitaria, inflamación, IBD, IBS, disfunción sexual, hipertensión, degeneración retiniana, cáncer broncopulmonar, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de próstata, la forma de cáncer de las vías biliares denominada colangiocarcinoma, hiperplasia prostática benigna,
 45 síntomas del tracto urinario inferior, vejiga hiperactiva, cistitis intersticial, síntomas de vejiga dolorosa, atrofia vaginal, cicatrización de heridas, dolor crónico, septicemia, dolor inflamatorio y neuropático, cáncer de ovario, melanoma, y linfoma.

14. Uso de un compuesto tal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de una afección seleccionada entre pérdida de hueso, fracturas óseas, osteoporosis, degeneración del cartílago, endometriosis, enfermedad fibroide uterina, sofocos, aumento en los niveles de colesterol LDL, enfermedad cardiovascular, alteración de la función cognitiva, deterioro cognitivo leve relacionado con la edad, trastornos cerebrales degenerativos, restenosis, ginecomastia, proliferación celular de la musculatura lisa vascular, obesidad, incontinencia, ansiedad, depresión, depresión perimenopáusica, depresión postparto, síndrome premenstrual, depresión maníaca, demencia, conducta obsesiva compulsiva, trastorno por déficit de atención,
 50 trastorno de hiperactividad por déficit de atención, trastornos del sueño, irritabilidad, impulsividad, gestión de la rabia, trastornos de la audición, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, ictus, enfermedad autoinmunitaria, inflamación, IBD, IBS, disfunción sexual, hipertensión, degeneración retiniana, cáncer broncopulmonar, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de próstata, la forma de cáncer de las vías biliares denominada colangiocarcinoma, hiperplasia prostática benigna, síntomas del tracto urinario inferior, vejiga hiperactiva, cistitis intersticial, síntomas de vejiga dolorosa, atrofia vaginal, cicatrización de heridas, dolor crónico, septicemia, dolor inflamatorio y neuropático,
 60

cáncer de ovario, melanoma, y linfoma.

15. Uso de un compuesto tal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una forma marcada de tal compuesto como un compuesto de referencia en un procedimiento de identificación de ligandos para el receptor de estrógenos, o el uso de un compuesto tal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en forma
5 marcada como un agente de diagnóstico para el diagnóstico de una afección seleccionada de pérdida de hueso, fracturas óseas, osteoporosis, degeneración del cartílago, endometriosis, enfermedad fibroide uterina, sofocos, aumento en los niveles de colesterol LDL, enfermedad cardiovascular, alteración de la función cognitiva, deterioro cognitivo leve relacionado con la edad, trastornos cerebrales degenerativos, restenosis, ginecomastia, proliferación celular de la musculatura lisa vascular, obesidad, incontinencia, ansiedad, depresión, depresión perimenopáusica,
10 depresión postparto, síndrome premenstrual, depresión maníaca, demencia, conducta obsesiva compulsiva, trastorno por déficit de atención, trastorno de hiperactividad por déficit de atención, trastornos del sueño, irritabilidad, impulsividad, gestión de la rabia, trastornos de la audición, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, lesión de la médula espinal, ictus, enfermedad autoinmunitaria, inflamación, IBD, IBS, disfunción sexual, hipertensión, degeneración retiniana, cáncer
15 broncopulmonar, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de útero, cáncer de próstata, la forma de cáncer de las vías biliares denominada colangiocarcinoma, hiperplasia prostática benigna, síntomas del tracto urinario inferior, vejiga hiperactiva, cistitis intersticial, síntomas de vejiga dolorosa, atrofia vaginal, cicatrización de heridas, dolor crónico, septicemia, dolor inflamatorio y neuropático, cáncer de ovario, melanoma, y linfoma.