



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 298 753**

(51) Int. Cl.:

**A61K 31/12** (2006.01)

**A61K 31/403** (2006.01)

**A61P 19/02** (2006.01)

**A61P 19/08** (2006.01)

**A61P 19/10** (2006.01)

**C07C 33/26** (2006.01)

**C07C 33/34** (2006.01)

**C07C 49/215** (2006.01)

**C07D 209/86** (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **04731404 .2**

(86) Fecha de presentación : **06.05.2004**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1638544**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **29.03.2006**

(54) Título: **Cetonas y cetonas reducidas como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades óseas.**

(30) Prioridad: **07.05.2003 GB 0310463**  
**29.10.2003 GB 0325259**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**16.05.2008**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**16.05.2008**

(73) Titular/es: **The University Court of The University  
of Aberdeen  
Regent Walk  
Aberdeen, Aberdeenshire AB24 3FX, GB**

(72) Inventor/es: **Ralston, Stuart H.;**  
**Greig, Iain R.;**  
**Mohamed, Aymen I. I. y**  
**Van't Hof, Robert J.**

(74) Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

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

Cetonas y cetonas reducidas como agentes terapéuticos para el tratamiento de enfermedades óseas.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere de forma general al campo de los compuestos terapéuticos para el tratamiento de las enfermedades óseas, y más específicamente a ciertas cetonas y cetonas reducidas, y derivados de las mismas, las cuales, entre otros, inhiben la supervivencia, formación y/o actividad de los osteoclastos; y/o inhiben la resorción ósea. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, y al uso de tales compuestos y composiciones, tanto *in vitro* como *in vivo*, para inhibir la supervivencia, formación y/o actividad de los osteoclastos, y para inhibir las enfermedades mediadas por los osteoclastos y/o caracterizadas por la resorción ósea, en el tratamiento de trastornos óseos tales como la osteoporosis, la artritis reumatoide, la enfermedad ósea asociada al cáncer, la enfermedad de Paget, el aflojamiento aséptico de implantes prostéticos, y similares; y/o en el tratamiento de enfermedades asociadas con inflamación o con la activación del sistema inmune.

**Antecedentes**

A lo largo de esta memoria, incluyendo las reivindicaciones que la siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, la palabra “comprende”, y las variaciones tales como “comprende” y “comprendiendo”, se sobrentenderá que implican la inclusión de un número entero o paso o grupo de números enteros o pasos mencionados, pero no las exclusión de cualquier otro entero o paso o grupo de enteros o pasos.

Debe destacarse que, tal como se usan en la memoria y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares “uno/a” y “el/la” incluyen los artículos plurales, a menos que el contexto claramente dicte lo contrario. Así pues, por ejemplo, la referencia a “un portador farmacéutico” incluye las mezclas de dos o más de tales portadores, y similares.

Los rangos se expresan a menudo en la presente invención como desde “aproximadamente” un valor determinado, y/o hasta “aproximadamente” otro valor determinado. Cuando se expresa un rango semejante, otra realización incluyen desde el primer valor determinado y/o hasta el otro valor determinado. De forma similar, cuando los valores se expresan como aproximaciones, mediante el uso del adverbio “aproximadamente”, se sobrentenderá que el valor concreto forma otras realizaciones.

35 *Funciones del hueso*

La función del hueso es proporcionar apoyo mecánico a las articulaciones, tendones y ligamentos, proteger órganos vitales de lesiones, y actuar como un depósito para el calcio y el fosfato en la conservación de una homeostasis mineral normal. Las enfermedades del hueso comprometen estas funciones, conduciendo a problemas clínicos tales como el dolor óseo, la deformidad ósea, la fractura, y las anomalías en la homeostasis del calcio y fosfato.

40 *Tipos de hueso*

El esqueleto normal contiene dos tipos de hueso: el cortical o hueso compacto, que constituye la mayoría de las partes medias (diáfisis) de los huesos largos tales como el fémur y la tibia, y el hueso esponjoso o trabecular que constituye la mayoría de los cuerpos vertebrales y los extremos de los huesos largos.

El hueso trabecular tiene una mayor área superficial que el hueso cortical, y a causa de esto se remodela más rápidamente. Esto significa que las enfermedades asociadas con un recambio óseo incrementado tienden a afectar al hueso trabecular más rápidamente y más profundamente que la hueso cortical. El hueso cortical está dispuesto en los denominados sistemas de Haver, que consisten en una serie de laminillas concéntricas de fibras de colágeno que rodean una canal central que contiene los vasos sanguíneos. Los nutrientes alcanzan las partes centrales del hueso mediante un sistema interconector de canalículos que circula entre los osteocitos enterrados profundamente dentro de la matriz ósea, y las células de recubrimiento sobre la superficie del hueso. El hueso trabecular tiene una estructura similar, pero en éste las laminillas están dispuestas en paralelo respecto la superficie ósea, en vez de concéntricamente como en el hueso cortical.

*Composición ósea*

El componente orgánico de la matriz ósea comprende principalmente colágeno del tipo I; una proteína fibrilar formada a partir de tres cadenas proteicas, enrolladas juntas en una hélice triple. El colágeno del tipo I es depositado por las células formadoras de hueso (osteoblastos) en hojas paralelas organizadas (laminillas), y subsiguientemente las cadenas de colágeno se entrecruzan mediante enlaces covalente especializados, lo que ayuda a proporcionar al hueso se resistencia a la tensión. Cuando el hueso se forma rápidamente (por ejemplo, en la enfermedad de Paget, o en la metástasis ósea), las laminillas se depositan de forma desordenada, dando lugar al “hueso reticular”, el cual es mecánicamente frágil y se fractura fácilmente. La matriz ósea contiene también pequeñas cantidades de otros colágenos, y varias proteínas no colagenosas y glicoproteínas. Algunas de éstas, tales como la osteocalcina, son específicas del hueso, mientras que otras, tales como la osteoponina y fibronectina y varios factores de crecimiento peptídicos, se hallan también en otros tejidos conectivos. No está clara la función de las proteínas óseas no colagenosas, pero se cree

que están implicadas en mediar la unión de las células óseas a la matriz ósea, y en la regulación de la actividad celular ósea durante los procesos de remodelado del hueso. El componente orgánico del hueso forma la estructura sobre la cual ocurre la mineralización. Durante la formación del hueso, los osteoblastos depositan matriz ósea sin calcificar (osteóide) que contiene los componentes descritos más arriba y pequeñas cantidades de otras proteínas, las cuales se absorben del fluido extracelular. Después de una fase de reposo de 10 días, la matriz pasa a mineralizarse, a medida que se depositan cristales de hidroxiapatito ( $(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2)$ ) en los espacios entre las fibrillas de colágeno. La mineralización confiere al hueso la propiedad de la rigidez mecánica, la cual complementa la resistencia a la tensión y la elasticidad derivadas del colágeno del hueso.

#### 10 *Función de la célula ósea y remodelado del hueso*

La integridad mecánica del esqueleto es mantenida por el proceso de remodelación ósea, la cual ocurre a lo largo de toda la vida, con objeto de que el hueso dañado pueda ser remplazado por hueso nuevo. La remodelación puede dividirse en cuatro fases: resorción, reversión, formación y quiescencia (consultar, por ejemplo, Raisz, 1988; Mundy, 1996). En cualquier momento, aproximadamente el 10% de la superficie ósea del esqueleto adulto está experimentando una remodelación activa, mientras que el 90% restante está quiescente.

#### *Formación y diferenciación de osteoclastos*

La remodelación comienza atrayendo las células resorbedoras de hueso (osteoclastos) al sitio que va a resorberse. Éstas son células fagocitarias multinucleadas, ricas en el enzima fosfatasa ácida tartrato-resistente, las cuales se forman mediante la fusión de precursoras derivadas de las células del linaje monocito-macrófago. Un trabajo reciente ha identificado varias moléculas que tienen una importancia clave en la regulación de la diferenciación de los osteoclastos (consultar, por ejemplo, Ralston, 1997). El factor de transcripción *PU-1*, que se expresa en las precursoras tempranas de osteoclastos, es necesario para las etapas iniciales de la diferenciación de osteoclastos y monocitos, mientras que otros factores de transcripción, incluyendo el *c-fos* y el *NFκB* desempeñan una función esencial en la estimulación de la diferenciación de las precursoras destinadas en osteoclastos maduros. La formación y la activación de los osteoclastos depende también del contacto estrecho entre las precursoras de osteoclastos y las células estromales de la médula ósea. Las células estromales secretan la citocina M-CSF (factor estimulador de colonias de macrófagos), la cual es esencial para la diferenciación de ambos, osteoclastos y macrófagos, a partir de una precursora común. Las células estromales también expresan una molécula denominada *ligando de RANK (RANKL)* sobre la superficie celular, la cual interacciona con otro receptor de la superficie celular, presente sobre precursoras de osteoclastos, denominado RANK (Receptor Activador del Factor Nuclear Kappa B) para promover la diferenciación de las precursoras de osteoclastos a osteoclastos maduros. La interacción *RANK-RANKL* es bloqueada por otra molécula denominada osteoprotegerina (OPG), que es un ligando “señuelo” para RANK y que actúa como un potente inhibidor de la formación de osteoclastos (consultar, por ejemplo, Kong *et al.*, 1999; Yasuda *et al.*, 1998). Trabajos recientes sugieren que muchos de los factores que promueven la formación de osteoclastos y la resorción ósea lo consiguen regulando la expresión de estas moléculas.

Los osteoclastos maduros forman un sello hermético sobre la superficie del hueso, y resorben el hueso secretando ácido clorhídrico y enzimas proteolíticas a través del “borde plegado” hacia un espacio debajo del osteoclasto (laguna de Howship). La formación de este borde plegado depende de forma crítica de la presencia de *c-src*, una proteína señalizadora asociada a la membrana celular. El ácido clorhídrico secretado por los osteoclastos disuelve el hidroxiapatito y permite que los enzimas proteolíticos (principalmente la cathepsina K y las metaloproteinasas de la matriz) degraden el colágeno y otras proteínas de la matriz. Las moléculas que se han identificado como importantes en la regulación de la actividad de osteoclastos incluyen: la anhidrasa carbónica II (Ca-II), que cataliza la formación de iones hidrógeno dentro de los osteoclastos; la TCIRG1, que codifica una subunidad de la bomba de protones del osteoclasto; y la cathepsina K, que degrada el colágeno y otras proteínas no colagenosas. La carencia de estas proteínas causa la osteoporosis, que es una enfermedad asociada con la densidad ósea incrementada y la disfunción de osteoclastos. Una vez se ha completado la resorción, los osteoclastos experimentan la muerte celular programada (apoptosis) en la denominada fase de reversión, que anuncia el inicio de la formación de hueso. Recientemente se ha descubierto que muchos de los fármacos que se usan clínicamente para inhibir la resorción del hueso, tales como los bisfosfonatos y el estrógeno, lo consiguen promoviendo la apoptosis de osteoclastos (consultar, por ejemplo, Hughes *et al.*, 1997).

#### 55 *Formación y diferenciación de osteoblastos*

La formación de hueso se inicia atrayendo precursoras de osteoblastos, las cuales se derivan de células madre mesenquimales en la médula ósea, hacia la superficie ósea. Aunque estas células tienen la capacidad potencial de diferenciarse en muchos tipos celulares, incluyendo adipocitos, miocitos y condrocitos, se sabe actualmente que el desencadenante clave, para la diferenciación en osteoblastos, es la expresión de una molécula reguladora denominada *Cbfa1* en pre-osteoblastos (consultar, por ejemplo, Rodan *et al.*, 1997). *Cbfa1* es un factor de transcripción que activa la expresión coordinada de genes característicos del fenotipo del osteoblasto, tales como la osteocalcina, el colágeno del tipo I, y la fosfatasa alcalina. Por contra, la expresión del factor de expresión *PPARγ* promueve la diferenciación de las células en adipocitos. Se cree actualmente que algunos casos de osteoporosis pueden ocurrir porque hay un desequilibrio entre la velocidad diferenciación en osteoblastos y adipocitos en el hueso. Los osteoblastos maduros son células cuboides regordetas, las cuales son responsables de la producción de matriz ósea. Son ricas en el enzima fosfatasa alcalina y en la proteína osteocalcina, las cuales se usan clínicamente como marcadores en suero de la

actividad de osteoblastos. Los osteoblastos depositan matriz ósea, la cual inicialmente no está mineralizada (osteóide), pero que posteriormente, transcurridos aproximadamente 10 días, se calcifica para formar el hueso maduro. Durante la formación de hueso, algunos osteoblastos quedan atrapados dentro de la matriz y se diferencian en osteocitos, mientras que otros se diferencian en “células de recubrimiento” aplanadas, las cuales recubren la superficie ósea. Los osteocitos se conectan entre ellos, y con las células de recubrimiento sobre la superficie del hueso, mediante una red intrincada de prolongaciones citoplásmicas, que discurren a través de los canalículos de la matriz ósea. Los osteocitos parecen actuar como sensores de estrés mecánico en el esqueleto, y liberan moléculas señalizadoras, tales como prostaglandinas y óxido nítrico (NO), que modulan la función de las células óseas vecinas.

#### 10 *Regulación de la remodelación del hueso*

La remodelación del hueso es un proceso altamente organizado, sin embargo, los mecanismos que determinan donde y cuando ocurre la remodelación son poco comprendidos. Es probable que los estímulos mecánicos y las áreas de microlesiones sean importantes para determinar los sitios en los que ocurre la remodelación en el esqueleto normal. La remodelación ósea incrementada puede ser el resultado de la liberación local o sistémica de citocinas inflamatorias, como la interleucina-1 y el factor de necrosis del tumor, en enfermedades inflamatorias. Las hormonas calciotrópicas, tales como la hormona paratiroidea (PTH) y la 1,25-dihidroxivitamina D, actúan conjuntamente para incrementar la remodelación del hueso de forma sistémica, permitiendo la movilización del calcio esquelético para el mantenimiento de la homeostasis del calcio en el plasma. La remodelación del hueso es incrementada también por otras hormonas tales como la hormona tiroidea y la hormona del crecimiento, pero es suprimida por el estrógeno, los andrógenos y la calcitonina.

#### *Enfermedades comunes del hueso*

La osteoporosis es una enfermedad común caracterizada por una densidad ósea reducida, un deterioro del tejido óseo, y un riesgo incrementado de fractura. Muchos factores contribuyen a la patogénesis de la osteoporosis, incluyendo una dieta pobre, la carencia de ejercicio, fumar y una ingestión excesiva de alcohol. La osteoporosis puede surgir también en asociación con enfermedades inflamatorias, tales como la artritis reumatoide, las enfermedades endocrinas tales como la tirotoxicosis, y con ciertos tratamientos con fármacos tales como los glucocorticoides. Sin embargo, uno de los factores más importantes en la patogénesis de la osteoporosis es la herencia genética.

La enfermedad de Paget del hueso es una enfermedad común de causa desconocida, caracterizada por un recambio óseo incrementado y una remodelación desorganizada del hueso, con áreas de actividad osteoclástica o de osteoblastos incrementada. Aunque el hueso Pagético es a menudo más denso de lo normal, la arquitectura anormal causa que el hueso sea mecánicamente débil, lo que resulta en la deformidad ósea y en una susceptibilidad incrementada a la fractura patológica.

El mieloma múltiple es un cáncer de células plasmáticas. Al contrario que en la mayoría de otros cánceres hematológicos, las células tumorales no circulan por la sangre, sino que se acumulan en la médula ósea, en donde dan lugar a niveles elevados de citocinas (por ejemplo, la interleucina-6) que activan la resorción osteoclástica del hueso. La enfermedad es responsable de aproximadamente el 20% de todos los cánceres hematológicos, y es principalmente una enfermedad de personas ancianas.

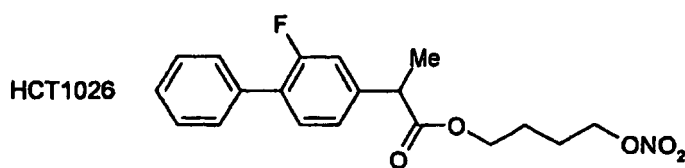
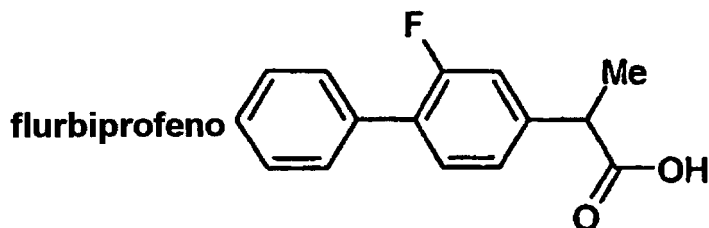
#### 45 *Inhibidores de la resorción ósea*

Varias enfermedades comunes, tales como la osteoporosis y la artritis reumatoide, se caracterizan por una pérdida ósea debida a un exceso de resorción por parte de los osteoclastos. Actualmente, los tipos de fármacos usados más comúnmente para suprimir la actividad osteoclástica en estas enfermedades son los bisfosfonatos (BP) y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Los bisfosfonatos (también conocidos como difosfonatos) son una clase importante de fármacos usados en el tratamiento de las enfermedades del hueso que implican una destrucción ósea excesiva o resorción, por ejemplo, la enfermedad de Paget, la osteólisis asociadas a tumor, y la osteoporosis postmenopáusica. Los bisfosfonatos son análogos estructurales del pirofosfato que ocurre de forma natural.

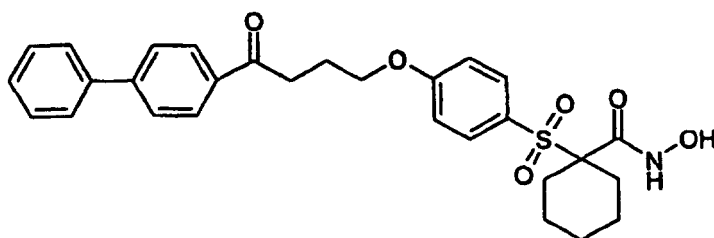
Mientras que el pirofosfato consiste en dos grupos fosfato unidos por un átomo de oxígeno (P-O-P), los bisfosfonatos tienen dos grupos fosfato unidos por un átomo de carbono (P-C-P). Esto hace a los bisfosfonatos muy estables y resistentes a la degradación. Además, al igual que el pirofosfato, los bisfosfonatos tienen una afinidad muy elevada por el calcio y, por tanto, apuntan al mineral óseo *in vivo*. El átomo de carbono que une los dos grupos fosfatos tiene dos cadenas laterales unidas a él, las cuales pueden alterarse en su estructura. Esto origina una multitud de compuestos bisfosfonatos con diferentes potencias antiresorción. La resorción ósea está mediada por células osteoclastos multinucleadas, altamente especializadas. Los fármacos de bisfosfonato inhiben específicamente la actividad y supervivencia de estas células. En primer lugar, después de su administración intravenosa u oral, los bisfosfonatos se eliminan rápidamente de la circulación y se unen al mineral del hueso. Se cree que, a medida que el mineral es resorbido y disuelto a continuación por los osteoclastos, el fármaco se libera del mineral del hueso y es internalizado por los osteoclastos. La acumulación intracelular de los fármacos inhibe la capacidad de las células para resorber hueso (probablemente interfiriendo con las vías de transducción de señal o con el metabolismo celular), y causa la apoptosis del osteoclasto.

Los NSAID se usan ampliamente en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, pero a menudo causan efectos gastrointestinales (GI) graves. Los NSAID desarrollados por Nicox SA (Sophia Antipolis, France), que contienen un grupo donante de óxido nítrico (NO) (NO-NSAID) presentan propiedades antiinflamatorias sin causar efectos GI secundarios. Un ejemplo de semejante compuesto es el HCT 1026, el cual es un derivado nitrosilado del NSAID flurbiprofeno (consultar, por ejemplo, Armour *et al.*, 2001).

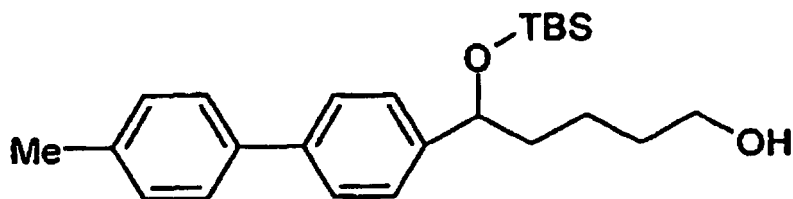


Ralston *et al.*, 2003, describen derivados alcanodiol, incluyendo los ésteres y diésteres de alcanodiol, para su uso como agentes terapéuticos en el tratamiento de enfermedades óseas.

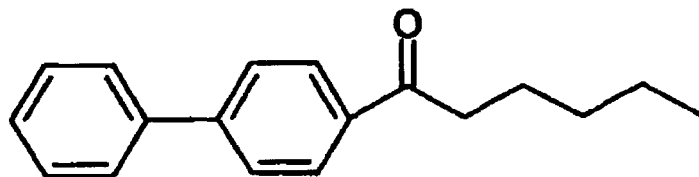
Barta *et al.*, 2002, describen ciertos sulfona-hidroxamatos aromáticos aparentemente útiles como inhibidores de proteasas, incluyendo, por ejemplo, el compuesto siguiente (IIA-31 en la página 35 de la presente invención):



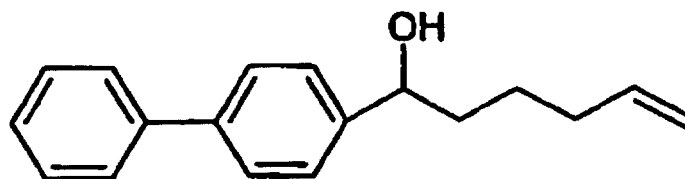
Naka *et al.*, 2002, describen ciertos ácidos hidroxámicos de N-acilaminoalcano que son aparentemente útiles como inhibidores de la producción de IL-6, incluyendo, por ejemplo, el compuesto siguiente:



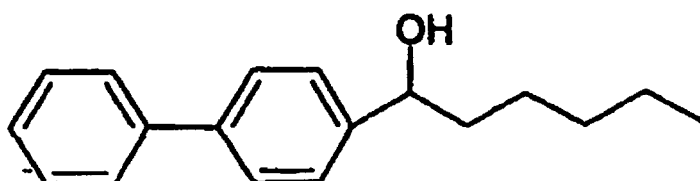
Inukai *et al.*, 1977, describen ciertos 4-alkilbifenilos, incluyendo, por ejemplo, el compuesto siguiente:



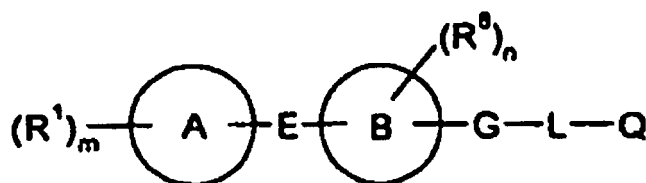
Boots *et al.*, 1976, describen ciertos arilalquenilcarbinoles, aparentemente útiles como agentes hipocolesterolémicos en el tratamiento de la aterosclerosis, incluyendo, por ejemplo, el compuesto siguiente:



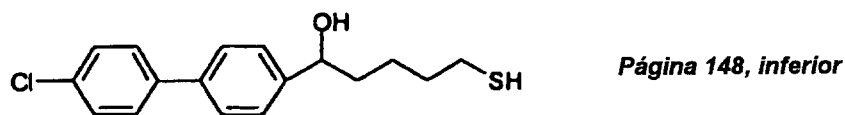
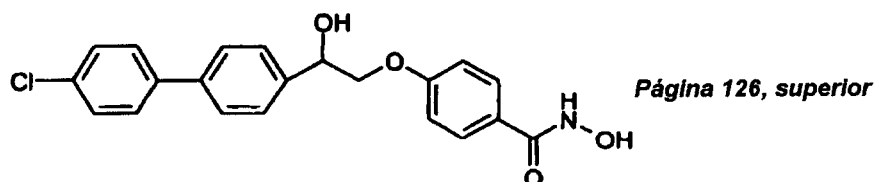
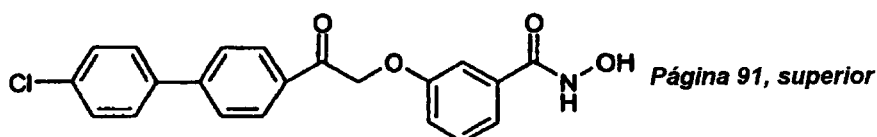
Boots *et al.*, 1973, describen ciertos arilalquenilcarbinoles, aparentemente útiles como agentes hipocolesterolémicos en el tratamiento de la aterosclerosis, incluyendo, por ejemplo, el compuesto siguiente:



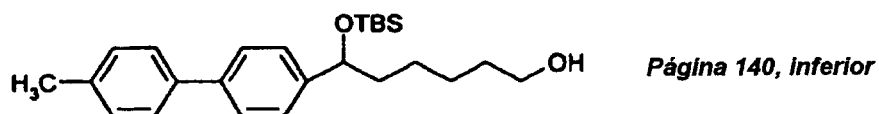
WO 02/074298 (Ono Pharmaceuticals, Inc.) (consultar también US 2005/0119305 A1) describe un amplio rango de compuestos que aparentemente inhiben la producción de IL-6. Estos compuestos tienen la siguiente estructura general, en donde el grupo terminal Q es  $-C(=O)N(OR^{31})R^{30}$  (un hidroxamato; explica la vasta mayoría de ejemplos),  $-C(=O)Q^1Q^2$ ,  $-P(=O)(OR^{33})_2$ ,  $-SR^{32}$ , o  $-C(=O)NR^{34}R^{35}$ .



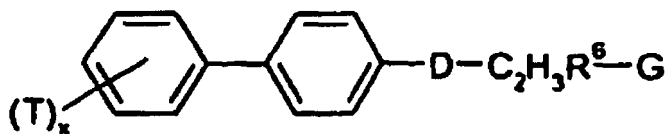
Los ejemplos incluyen los siguientes:



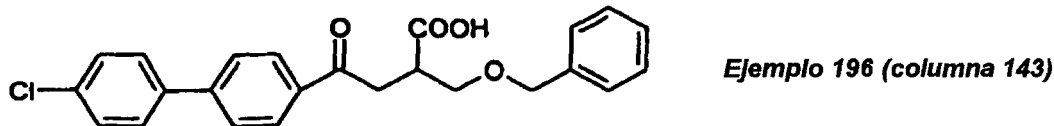
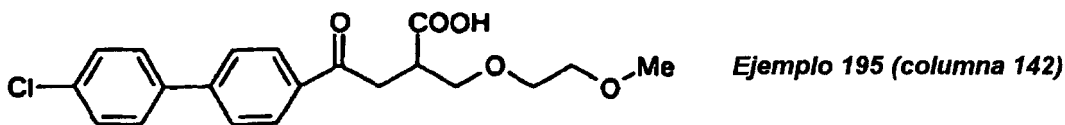
El compuesto siguiente también se descubre en esa invención, pero como un intermedio químico y no como un compuesto "objetivo" (ver la progresión empezando en la parte inferior de la página 138 hasta el objetivo en la página 141):



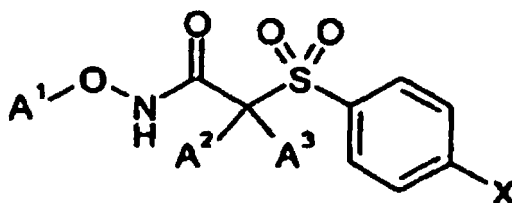
10 US 5,859,047 (Kluender *et al.*) describe ciertos compuestos bifenílicos que aparentemente inhiben la metaloproteína de la matriz. Estos compuestos tienen la siguiente estructura general, en donde el grupo D puede ser (entre otros) -C(=O)- o -CH(OH)-, y G puede ser un rango de grupos carbonílicos (por ejemplo, -C(=O)OH, -C(=O)NR<sup>2</sup>, -C(=O)OR, etcétera):



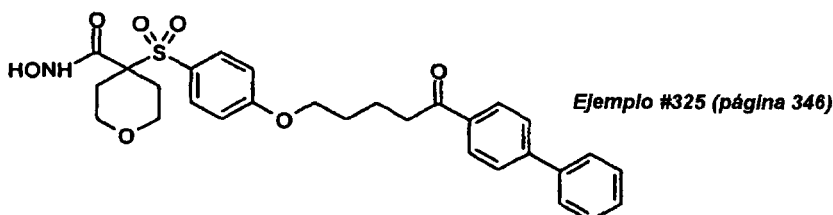
Los ejemplos incluyen los siguientes:

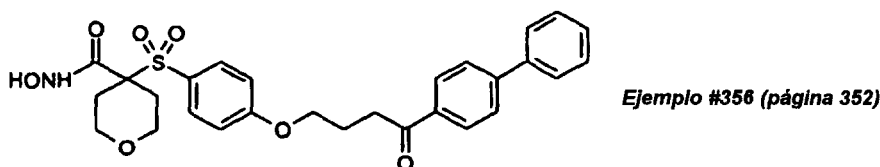
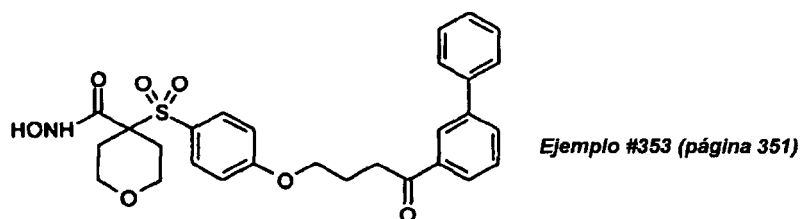


WO 02/092588 (Pharmacia Corp.) describe ciertos sulfona-hidroxiomatos aromáticos que aparentemente inhiben la metaloproteína de la matriz. Estos compuestos tienen la siguiente estructura general (consultar la página 7 de esa invención), en la cual X puede ser cualquiera de un vasto rango de grupos posibles.



Los ejemplos incluyen los siguientes:





Los documentos adicionales que describen compuestos de arilcetonas incluyen: Shibata *et al.*, 1999; Hickey *et al.*, 1997; Tew *et al.*, 1997; Mai *et al.*, 1997; Yuan *et al.*, 2000; Konno *et al.*, 2002.

Existe una necesidad reconocida de más y mejores tratamientos para las enfermedades relacionadas con los huesos, que ofrezcan, por ejemplo, uno o más de los beneficios siguientes:

- (a) actividad mejorada;
- (b) eficacia mejorada;
- (c) especificidad mejorada;
- (d) toxicidad reducida (por ejemplo, citotoxicidad);
- (e) complementen la actividad de otros tratamientos (por ejemplo, agentes quimioterapéuticos);
- (f) intensidad reducida de efectos secundarios no deseados;
- (g) menos efectos secundarios no deseados;
- (h) métodos de administración más sencillos (por ejemplo, vía, programación, conformidad);
- (i) reducción de las cantidades de dosificación requeridas;
- (j) reducción de la frecuencia de administración requerida;
- (k) facilidad incrementada de síntesis, purificación, manipulación, almacenamiento, etcétera;
- (l) coste reducido de síntesis, purificación, manipulación, almacenamiento, etcétera.

Por tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos activos que ofrecen uno o más de los beneficios anteriores.

### Resumen de la invención

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos activos, específicamente a ciertas cetonas y cetonas reducidas, y a derivados de las mismas, según se describen en la presente invención.

Otro aspecto de la invención se refiere a una composición que comprende un compuesto activo, según se describe en la presente invención, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

También se describe en la presente invención un procedimiento para inhibir la supervivencia, formación y/o actividad de los osteoclastos, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto un osteoclasto con una cantidad efectiva de un compuesto activo, según se describe en la presente invención.

También se describe en la presente invención un procedimiento para inhibir la resorción ósea, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto célula en el microentorno del hueso con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto activo, según se describe en la presente invención.

También se describe en la presente invención un procedimiento para el tratamiento, que comprende administrar a un sujeto que precisa el tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto activo, según se describe en la presente, preferiblemente en forma de una composición farmacéutica.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto activo, según se describe en la presente invención, para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto activo, según se describe en la presente invención, en la fabricación de un medicamento para su uso en tratamientos.

10 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno óseo, por ejemplo, una enfermedad mediada por osteoclastos y/o caracterizada por la resorción ósea, según se describe en la presente invención. En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad mediada por osteoclastos, según se describe en la presente invención. En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad caracterizada por la resorción ósea, según se describe en la presente invención.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la osteoporosis, la artritis reumatoide, la enfermedad ósea asociada al cáncer, de la enfermedad de Paget, o del aflojamiento aséptico de los implantes prostéticos.

20 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad asociada con la inflamación o con la activación del sistema inmune, según se describe en la presente invención.

En la presente invención también se describe un equipo que comprende (a) un compuesto activo, según se describe en la presente invención, preferiblemente suministrado como una composición farmacéutica y en un contenedor apropiado y/o con un envasado apropiado; y (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones escritas sobre cómo administrar el compuesto activo.

30 En la presente invención también se describen compuestos *que pueden obtenerse* mediante un procedimiento de síntesis según se describe en la presente invención, o un procedimiento que comprende un procedimiento de síntesis según se describe en la presente invención.

En la presente invención también se describen compuestos *obtenidos* mediante un procedimiento de síntesis según se describe en la presente invención, o un procedimiento que comprende un procedimiento de síntesis según se describe en la presente invención.

35 En la presente invención también se describen intermediarios novedosos, los cuales son apropiados para su uso en los procedimientos de síntesis descritos en la presente invención.

40 En la presente invención también se describe el uso de tales intermediarios novedosos, según se describen en la presente invención, en los procedimientos de síntesis descritos en la presente invención.

Tal como será apreciado por un especialista en la técnica, las características y realizaciones de un aspecto de la invención se refieren también a otro aspecto de la invención.

#### 45 Descripción resumida de las figuras

La Figura 1 es una gráfica de la viabilidad de macrófagos, según se midió mediante los ensayos de viabilidad MTT (■) y Alamar Blue (Δ) del macrófago J774, expresada como porcentaje (%) del control, después de 72 horas de exposición a 6-hidroxi-1-(4-bifenil) hexan-1-ona (ABD-68), como una función de la concentración de compuesto.

55 La Figura 2 es una gráfica que muestra los efectos en el sistema de cocultivo múrido, y es una representación de (a) el número de osteoclastos múridos medidos mediante TRAcP (Δ) y (b) del área del foso de resorción (■), como una función de la concentración de compuesto, expresadas ambas como porcentaje (%) del valor de control, después de 72 horas de exposición a 6-hidroxi-1-(4-bifenil) hexan-1-ona (ABD-68).

60 La Figura 3 es una gráfica de la viabilidad del macrófago J774 (◆) según se midió mediante el ensayo de viabilidad Alamar Blue del macrófago J774; y de la supervivencia de osteoblastos (■) según se midió mediante el ensayo Alamar Blue de osteoblastos de ratón; expresada como porcentaje (%) del control, después de 72 horas de exposición a 6-hidroxi-1-(4-bifenil) hexan-1-ona (ABD-68), como una función de la concentración de compuesto.

65 La Figura 4 es una gráfica de la viabilidad del macrófago J774 (◆) según se midió mediante el ensayo de viabilidad Alamar Blue del macrófago J774; y de la supervivencia de osteoblastos (■) según se midió mediante el ensayo Alamar Blue de osteoblastos de ratón; expresada como porcentaje (%) del control, después de 72 horas de exposición a 1-bifenil-4-il-hexan-1,6-diol (ABD-150), como una función de la concentración de compuesto.

La Figura 5 es un gráfico de barras que muestra los porcentajes de cambios en la densidad mineral del hueso trabecular (BMD), para: (a) operación simulada, sin fármacos; (b) operación simulada, 6-hidroxi-1-(4-bifenil) hexan-1-ona

(ABD-68) (20 mg/kg); (c) operación de ovariectomía bilateral (OVX), sin fármacos; y (d) operación de ovariectomía bilateral (OVX), 6-hidroxi-1-(4-bifenil) hexan-1-ona (ABD-68) (20 mg/kg).

### Descripción detallada de la invención

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos que pueden describirse como “aril aril cetonas y aril aril cetonas reducidas, y derivados de las mismas”, y sus sorprendente e inesperado efecto inhibidor de osteoclastos e inhibidor de la resorción.

Un aspecto de la presente invención se refiere a compuestos de las siguientes fórmulas, y sales, solvatos, amidas, ésteres, éteres, formas químicamente protegidas, o profármacos de los mismos, que sean farmacéuticamente aceptables:

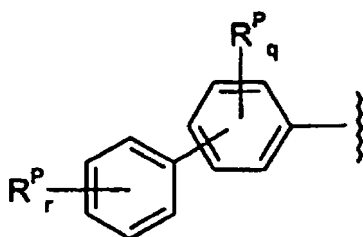


En una realización, los compuestos son compuestos de la fórmula (1) (“cetonas”), y sales, solvatos, amidas, ésteres, éteres, formas químicamente protegidas, o profármacos de los mismos, que sean farmacéuticamente aceptables.

En una realización, los compuestos son compuestos de la fórmula (2) (“cetonas reducidas”), y sales, solvatos, amidas, ésteres, éteres, formas químicamente protegidas, o profármacos de los mismos, que sean farmacéuticamente aceptables.

*El grupo Ar<sup>1</sup>: bifenilo opcionalmente sustituido*

En una realización, Ar<sup>1</sup> es independientemente un grupo bifenilo opcionalmente sustituido de la siguiente fórmula:



en donde:

cada R<sup>p</sup> es independientemente un sustituyente fenilo;

q es independientemente un entero de 0 a 4; y

r es independientemente un entero de 0 a 5.

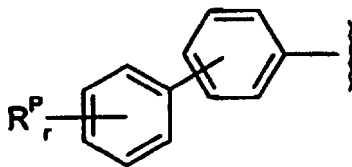
En una realización, q es un entero de 0 a 4; de 0 a 3; de 0 a 2; 0 ó 1; 0.

En una realización, q es un entero de 1 a 4; de 1 a 3; 1 ó 2; 1.

En una realización, r es un entero de 0 a 5; de 0 a 4; de 0 a 3; de 0 a 2; 0 ó 1; 0.

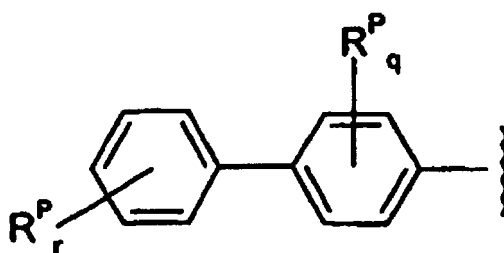
En una realización, r es un entero de 1 a 5; de 1 a 4; de 1 a 3; 1 ó 2; 1.

En una realización, q es 0, y  $Ar^1$  es un grupo bifenilo opcionalmente sustituido de la siguiente fórmula (por ejemplo, bifenil-2-ilo, bifenil-3-ilo, bifenil-4-ilo):

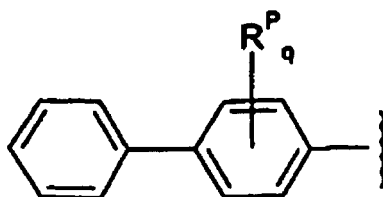


*El grupo  $Ar^1$ : bifenil-4-ilo opcionalmente sustituido*

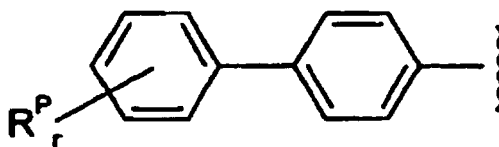
En una realización,  $Ar^1$  es independientemente un grupo bifenil-4-ilo opcionalmente sustituido de la siguiente fórmula:



En una realización,  $Ar^1$  es independientemente un grupo bifenil-4-ilo opcionalmente sustituido de la siguiente fórmula:

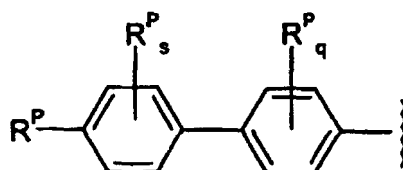


En una realización,  $Ar^1$  es independientemente un grupo bifenil-4-ilo opcionalmente sustituido de la siguiente fórmula:



*El grupo  $Ar^1$ : bifenil-4-ilo 4'-sustituido*

En una realización,  $Ar^1$  es independientemente un grupo bifenil-4-ilo 4'-sustituido de la siguiente fórmula:

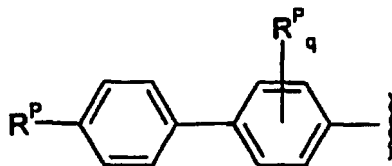


en donde s es independientemente un entero de 0 a 4.

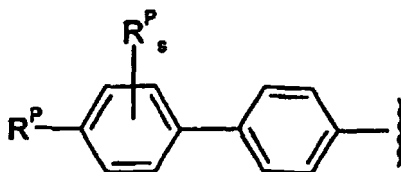
# ES 2 298 753 T3

En una realización, s es un entero de 0 a 4; de 0 a 3; de 0 a 2; 0 ó 1; 0. En una realización, s es un entero de 1 a 4; de 1 a 3; de 1 a 2; 1.

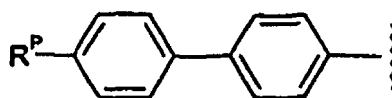
En una realización, Ar<sup>l</sup> es independientemente un grupo bifenil-4-ilo 4'-sustituido de la siguiente fórmula:



En una realización, Ar<sup>l</sup> es independientemente un grupo bifenil-4-ilo 4'-sustituido de la siguiente fórmula:

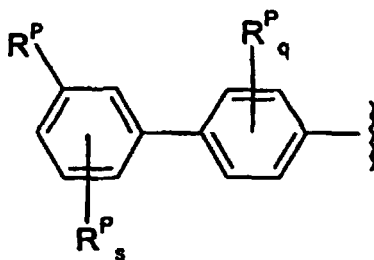


En una realización, Ar<sup>l</sup> es independientemente un grupo bifenil-4-ilo 4'-sustituido de la siguiente fórmula:

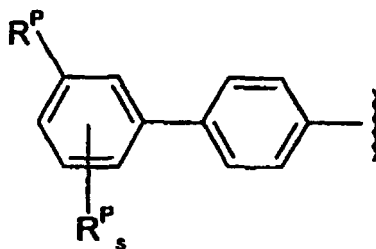


*El grupo Ar<sup>l</sup>: bifenil-4-ilo 3'-sustituido*

En una realización, Ar<sup>l</sup> es independientemente un grupo bifenil-4-ilo 3'-sustituido de la siguiente fórmula:

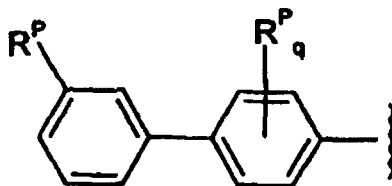


En una realización, Ar<sup>l</sup> es independientemente un grupo bifenil-4-ilo 3'-sustituido de la siguiente fórmula:

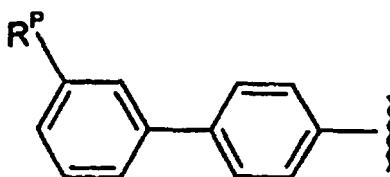


## ES 2 298 753 T3

En una realización,  $\text{Ar}^1$  es independientemente un grupo bifenil-4-ilo 3'-sustituido de la siguiente fórmula:

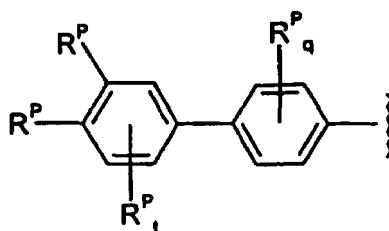


En una realización,  $\text{Ar}^1$  es independientemente un grupo bifenil-4-ilo 3'-sustituido de la siguiente fórmula:



*El grupo  $\text{Ar}^1$ : bifenil-4-ilo 3',4'-disustituido*

En una realización,  $\text{Ar}^1$  es independientemente un grupo bifenil-4-ilo 3',4'-disustituido de la siguiente fórmula:

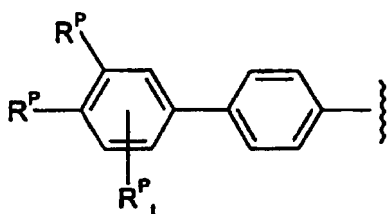


en donde  $t$  es independientemente un entero de 0 a 3.

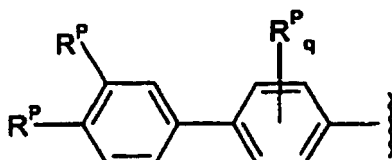
En una realización,  $t$  es un entero de 0 a 3; de 0 a 2; 0 ó 1; 0.

En una realización,  $t$  es un entero de 1 a 3; 1 ó 2; 1.

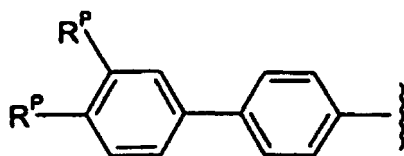
En una realización,  $\text{Ar}^1$  es independientemente un grupo bifenil-4-ilo 3',4'-disustituido de la siguiente fórmula:



En una realización,  $\text{Ar}^1$  es independientemente un grupo bifenil-4-ilo 3',4'-disustituido de la siguiente fórmula:

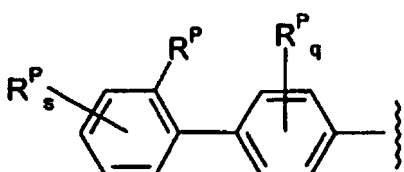


En una realización,  $Ar^I$  es independientemente un grupo bifeníl-4-ilo 3',4'-disustituido de la siguiente fórmula:

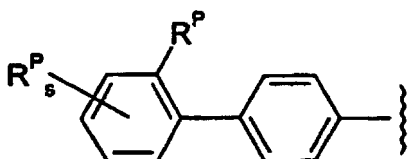


*El grupo  $Ar^I$ : bifeníl-4-ilo 2'-sustituido*

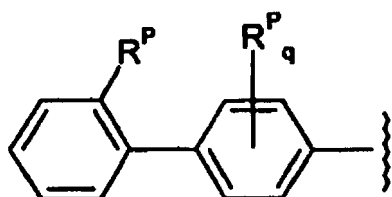
En una realización,  $Ar^I$  es independientemente un grupo bifeníl-4-ilo 2'-sustituido de la siguiente fórmula:



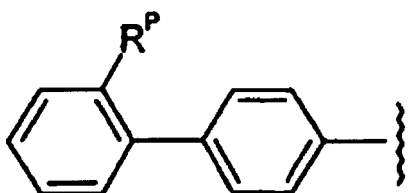
En una realización,  $Ar^I$  es independientemente un grupo bifeníl-4-ilo 2'-sustituido de la siguiente fórmula:



En una realización,  $Ar^I$  es independientemente un grupo bifeníl-4-ilo 2'-sustituido de la siguiente fórmula:

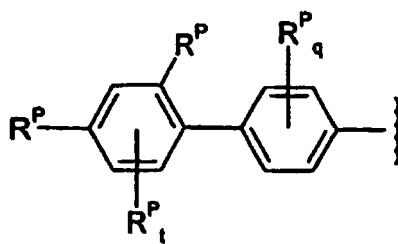


En una realización,  $Ar^I$  es independientemente un grupo bifeníl-4-ilo 2'-sustituido de la siguiente fórmula:

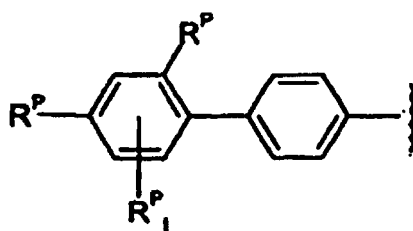


*El grupo  $Ar^1$ : bifenil-4-ilo 2',4'-disustituido*

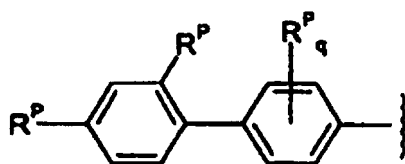
En una realización,  $Ar^1$  es independientemente un grupo bifenil-4-ilo 2',4'-disustituido de la siguiente fórmula:



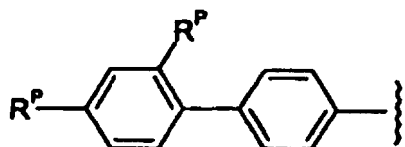
En una realización,  $Ar^1$  es independientemente un grupo bifenil-4-ilo 2',4'-disustituido de la siguiente fórmula:



En una realización,  $Ar^1$  es independientemente un grupo bifenil-4-ilo 2',4'-disustituido de la siguiente fórmula:

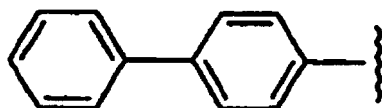


En una realización,  $Ar^1$  es independientemente un grupo bifenil-4-ilo 2',4'-disustituido de la siguiente fórmula:



*El grupo  $Ar^1$ : bifenil-4-ilo no sustituido*

En una realización,  $Ar^1$  es independientemente un grupo bifenil-4-ilo no sustituido de la siguiente fórmula:



*Sustituyentes de fenilo,  $R^P$*

Los ejemplos de sustituyentes de fenilo,  $R^P$ , incluyen, pero no se limitan a aquéllos descritos más adelante bajo el encabezado "sustituyentes".

## ES 2 298 753 T3

En una realización, cada uno de los sustituyentes (por ejemplo,  $R^p$ ) se selecciona independientemente de entre:

(1) ácido carboxílico; (2) éster; (3) amido; (4) acilo; (5) halo; (6) ciano; (7) nitro; (8) hidroxilo; (9) éter; (10) tio; (11) tioéter; (12) aciloxi; (13) amino; (14) acilamino; (15) aminoacilamino; (16) sulfonamino; (17) sulfonilo; (18) sulfonato; (19) sulfonamido; (20) aril  $C_{5-20}$ -alquilo  $C_{1-7}$ ; (21) arilo  $C_{5-20}$ ; (22) heterociclilo  $C_{3-20}$ ; (23) alquilo  $C_{1-7}$ ; (24) oxo; (25) imino; (26) hidroxiimino; (27) fosfato.

En una realización, cada uno de los sustituyentes (por ejemplo,  $R^p$ ) se selecciona independientemente de entre:

- (1)  $-C(=O)OH$ ;
- (2)  $-C(=O)R^1$ , en donde  $R^1$  es independientemente tal como se define en (20), (21), (22) o (23);
- (3)  $-C(=O)NR^2R^3$  o  $-C(=S)NR^2R^3$ , en donde cada uno de  $R^2$  y  $R^3$  es independientemente -H; o como se define en (20), (21), (22) o (23); o  $R^2$  y  $R^3$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo;
- (4)  $-C(=O)R^4$ , en donde  $R^4$  es independientemente tal como se define en (20), (21), (22) o (23);
- (5) -F, -Cl, -Br, -I;
- (6) -CN;
- (7)  $-NO_2$ ;
- (8) -OH;
- (9)  $-OR^5$ , en donde  $R^5$  es independientemente tal como se define en (20), (21), (22) o (23);
- (10) -SH;
- (11)  $-SR^6$ , en donde  $R^6$  es independientemente tal como se define en (20), (21), (22) o (23);
- (12)  $-OC(=O)R^7$ , en donde  $R^7$  es independientemente tal como se define en (20), (21), (22) o (23);
- (13)  $-NR^8R^9$ , en donde cada uno de  $R^8$  y  $R^9$  es independientemente -H; o como se define en (20), (21), (22) o (23); o  $R^8$  y  $R^9$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo;
- (14)  $-NR^{10}C(=O)R^{11}$  o  $-NR^{10}C(=S)R^{11}$ , en donde  $R^{10}$  es independientemente -H, o tal como se define en (20), (21), (22) o (23); y en donde  $R^{11}$  es independientemente -H, o tal como se define en (20), (21), (22) o (23);
- (15)  $-NR^{12}C(=O)NR^{13}R^{14}$  o  $-NR^{12}C(=S)NR^{13}R^{14}$ , en donde  $R^{12}$  es independientemente -H, o tal como se define en (20), (21), (22) o (23); y cada uno de  $R^{13}$  y  $R^{14}$  es independientemente -H, o como se define en (20), (21), (22) o (23); o  $R^{13}$  y  $R^{14}$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo;
- (16)  $-NR^{15}SO_2R^{16}$ , en donde  $R^{15}$  es independientemente -H, o tal como se define en (20), (21), (22) o (23); y en donde  $R^{16}$  es independientemente -H, o tal como se define en (20), (21), (22) o (23);
- (17)  $-SO_2R^{17}$ , en donde  $R^{17}$  es independientemente tal como se define en (20), (21), (22) o (23);
- (18)  $-OSO_2R^{18}$  y en donde  $R^{18}$  es independientemente tal como se define en (20), (21), (22) o (23);
- (19)  $-SO_2NR^{19}R^{20}$ , en donde cada uno de  $R^{19}$  y  $R^{20}$  es independientemente -H; o como se define en (20), (21), (22) o (23); o  $R^{19}$  y  $R^{20}$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo;
- (20) aril  $C_{5-20}$ -alquilo  $C_{1-7}$ , por ejemplo, en donde arilo  $C_{5-20}$  es tal como se define en (21); no sustituido o sustituido con uno o más grupos, tal como se define en (1) a (27);
- (21) arilo  $C_{5-20}$ , incluyendo carboarilo  $C_{6-20}$  y heteroarilo  $C_{5-20}$ ; no sustituido o sustituido con uno o más grupos, tal como se define en (1) a (27);
- (22) heterociclilo  $C_{3-20}$ ; no sustituido o sustituido con uno o más grupos, tal como se define en (1) a (27);

## ES 2 298 753 T3

(23) alquilo C<sub>1-7</sub>, incluyendo:

alquilo C<sub>1-7</sub> insaturado, por ejemplo, alqueno C<sub>2-7</sub> y alquino C<sub>2-7</sub>;

alquilo C<sub>1-7</sub> cíclico, por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>3-7</sub>, cicloalquino C<sub>3-7</sub>;

alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido con uno o más grupos, tal como se define en (1) a (22) y (24) a (27);

por ejemplo, halo-alquilo C<sub>1-7</sub>;

por ejemplo, amino-alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-amino, w es 1, 2, 3, o 4);

por ejemplo, carboxi-alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-COOH, w es 1, 2, 3, o 4);

por ejemplo, hidroxialquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-OH, w es 1, 2, 3, o 4);

por ejemplo, C<sub>1-7</sub>alcoxi-alquilo C<sub>1-7</sub> (por ejemplo, -(CH<sub>2</sub>)<sub>w</sub>-O-alquilo C<sub>1-7</sub>, w es 1, 2, 3, o 4);

(24) =O;

(25) =NR<sup>21</sup>, en donde R<sup>21</sup> es independientemente -H; o tal como se define en (20), (21), (22) o (23);

(26) =NOH;

(27) -P(=O)(OR<sup>22</sup>)<sub>2</sub> y -OP(=O)(OR<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, en donde R<sup>22</sup> es independientemente -H; o tal como se define en (20), (21), (22) o (23);

En una realización, cada uno de los sustituyentes (por ejemplo, R<sup>A</sup>) se selecciona independientemente de entre:

(1) -C(=O)OH;

(2) -C(=O)OMe, -C(=O)OEt, -C(=O)O(iPr), -C(=O)O(tBu); -C(=O)O(cPr); -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt; -C(=O)OPh, -C(=O)OCH<sub>2</sub>Ph;

(3) -(C=O)NH<sub>2</sub>, -(C=O)NMe<sub>2</sub>, -(C=O)NEt<sub>2</sub>, -(C=O)N(iPr)<sub>2</sub>, -(C=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>; -(C=O)-morpholino, -(C=O)NHPh, -(C=O)NHCH<sub>2</sub>Ph;

(4) -(C=O)Me, -(C=O)Et, -(C=O)(tBu), -(C=O)-cHex, -(C=O)Ph; -(C=O)CH<sub>2</sub>Ph;

(5) -F, -Cl, -Br, -I;

(6) -CN;

(7) -NO<sub>2</sub>;

(8) -OH;

(9) -OMe, -OEt, -O(iPr), -O(tBu), -OPh, -OCH<sub>2</sub>Ph;

-OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt;

-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(iPr)<sub>2</sub>;

-OPh-Me, -OPh-OH, -OPh-OMe, -OPh-F, -OPh-Cl, -OPh-Br, -OPh-I;

(10) -SH;

(11) -SMe, -SEt, -SPh, -SCH<sub>2</sub>Ph;

(12) -OC(=O)Me, -OC(=O)Et, -OC(=O)(iPr), -OC(=O)(tBu);

-OC(=O)(cPr);

-OC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -OC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt;

-OC(=O)Ph, -OC(=O)CH<sub>2</sub>Ph;

## ES 2 298 753 T3

- (13)  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHMe}$ ,  $-\text{NHEt}$ ,  $-\text{NH}(\text{iPr})$ ,  $-\text{NMe}_2$ ,  $-\text{NEt}_2$ ,  $-\text{N}(\text{iPr})_2$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$ ;  
 $-\text{NHPh}$ ,  $-\text{NHCH}_2\text{Ph}$ ;  
 piperidino, piperazino, morfolino;
- (14)  $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{Me}$ ,  $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{Et}$ ,  $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{Ph}$ ,  $-\text{NHC}(\text{=O})\text{CH}_2\text{Ph}$ ;  
 $-\text{NMe}(\text{C}=\text{O})\text{Me}$ ,  $-\text{NMe}(\text{C}=\text{O})\text{Et}$ ,  $-\text{NMe}(\text{C}=\text{O})\text{Ph}$ ,  $-\text{NMeC}(\text{=O})\text{CH}_2\text{Ph}$ ;
- (15)  $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NHMe}$ ,  $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NHEt}$ ,  $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NPh}$ ,  $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NHCH}_2\text{Ph}$ ;  
 $-\text{NH}(\text{C}=\text{S})\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}(\text{C}=\text{S})\text{NHMe}$ ,  $-\text{NH}(\text{C}=\text{S})\text{NHEt}$ ,  $-\text{NH}(\text{C}=\text{S})\text{NPh}$ ,  $-\text{NH}(\text{C}=\text{S})\text{NHCH}_2\text{Ph}$ ;
- (16)  $-\text{NHSO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{PhMe}$ ,  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ;  
 $-\text{NMeSO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{NMeSO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{NMeSO}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{NMeSO}_2\text{PhMe}$ ,  $-\text{NMeSO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ;
- (17)  $-\text{SO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{SO}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{SO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{SO}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{SO}_2\text{PhMe}$ ,  $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ;
- (18)  $-\text{OSO}_2\text{Me}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ ,  $-\text{OSO}_2\text{Et}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{PhMe}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ ;
- (19)  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHMe}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHEt}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NMe}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NEt}_2$ ,  $-\text{SO}_2$ -morfolino,  $-\text{SO}_2\text{NHPh}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{Ph}$ ;
- (20)  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Ph-Me}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Ph-OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Ph-F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Ph-Cl}$ ;
- (21)  $-\text{Ph}$ ,  $-\text{Ph-Me}$ ,  $-\text{Ph-OH}$ ,  $-\text{Ph-OMe}$ ,  $-\text{Ph-F}$ ,  $-\text{Ph-Cl}$ ,  $-\text{Ph-Br}$ ,  $-\text{Ph-I}$ ;
- piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo;  
 furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo;
- (22) pirrolidinilo, piperidinilo, azepinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, azetidino, piperazinilo, imidazolinilo, piperazinedionilo, y oxazolinonilo;
- (23)  $-\text{Me}$ ,  $-\text{Et}$ ,  $-\text{nPr}$ ,  $-\text{iPr}$ ,  $-\text{nBu}$ ,  $-\text{iBu}$ ,  $-\text{sBu}$ ,  $-\text{tBu}$ ,  $-\text{nPe}$ ;  
 $-\text{cPr}$ ,  $-\text{cHex}$ ;  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$ ;  
 $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ , y  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ;  
 $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OMe}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OEt}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ;  
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ;
- (24)  $=\text{O}$ ;
- (25)  $=\text{NH}$ ,  $=\text{NMe}$ ;  $=\text{NEt}$ ;
- (26)  $=\text{NOH}$ ;
- (27)  $-\text{OP}(\text{=O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{P}(\text{=O})(\text{OH})_2$ ,  $-\text{OP}(\text{=O})(\text{OMe})_2$ ,  $-\text{P}(\text{=O})(\text{OMe})_2$ .

En una realización, cada uno de los sustituyentes (por ejemplo,  $\text{R}^p$ ) se selecciona independientemente de entre:

- (1)  $-\text{C}(\text{=O})\text{OH}$ ;
- (2)  $-\text{C}(\text{=O})\text{OMe}$ ,  $-\text{C}(\text{=O})\text{OEt}$ ,  $-\text{C}(\text{=O})\text{O}(\text{tBu})$ ,  $-\text{C}(\text{=O})\text{OPh}$ ;
- (3)  $-\text{C}(\text{=O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}(\text{=O})\text{NHMe}$ ,  $-\text{C}(\text{=O})\text{NMe}_2$ ,  $-\text{C}(\text{=O})\text{NHPh}$ ;
- (4)  $-\text{C}(\text{=O})\text{Me}$ ;
- (5)  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ;
- (6)  $-\text{CN}$ ;
- (7)  $-\text{NO}_2$ ; (8)  $-\text{OH}$ ;
- (9)  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{OEt}$ ,  $-\text{O}(\text{iPr})$ ,  $-\text{O}(\text{nPr})$ ,  $-\text{O}(\text{tBu})$ ,  $-\text{OPh}$ ,  $-\text{OBn}$ ;
- (11)  $-\text{SMe}$ ;
- (12)  $-\text{OC}(\text{C}=\text{O})\text{Me}$ ,  $-\text{OC}(\text{C}=\text{O})\text{Et}$ ,  $-\text{OC}(\text{C}=\text{O})\text{O}(\text{tBu})$ ,  $-\text{OC}(\text{C}=\text{O})\text{OPh}$ ;

(13)  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHMe}$ ,  $-\text{NMe}_2$ ,  $-\text{NHEt}$ ,  $-\text{NEt}_2$ ;

(14)  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Me}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Et}$ ,  $-\text{NHC}(=\text{O})\text{Ph}$ ;

(17)  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Me}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Et}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ph}$ .

(19)  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ , (21)  $-\text{Ph}$ ;

(23)  $-\text{Me}$ ,  $-\text{Et}$ ,  $-\text{iPr}$ ,  $-\text{nPr}$ ,  $-\text{cPr}$ ,  $-\text{tBu}$ ,  $-\text{CF}_3$ ;

(27)  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OMe})_2$ .

En una realización, cada uno de los sustituyentes (por ejemplo,  $\text{R}^{\text{P}}$ ) se selecciona independientemente de entre:  $-\text{Me}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NMe}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ , y  $-\text{CN}$ .

En una realización, cada uno de los sustituyentes (por ejemplo,  $\text{R}^{\text{P}}$ ) se selecciona independientemente de entre:  $-\text{Me}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NMe}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ , y  $-\text{CN}$ .

En una realización, cada uno de los sustituyentes (por ejemplo,  $\text{R}^{\text{P}}$ ) se selecciona independientemente de entre:  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{NO}_2$ , y  $-\text{OH}$ .

En una realización, cada uno de los sustituyentes (por ejemplo,  $\text{R}^{\text{P}}$ ) se selecciona independientemente de entre:  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ , y  $-\text{I}$ ,  $-\text{NO}_2$ .

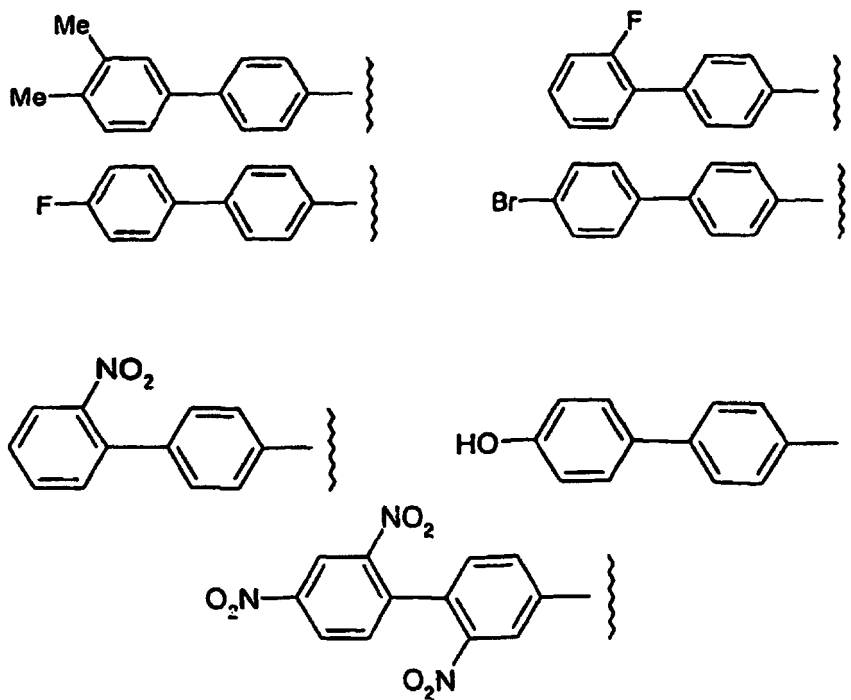
En una realización, cada uno de los sustituyentes (por ejemplo,  $\text{R}^{\text{P}}$ ) se selecciona independientemente de entre:  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ , y  $-\text{I}$ .

En una realización, cada uno de los sustituyentes (por ejemplo,  $\text{R}^{\text{P}}$ ) se selecciona independientemente de entre:  $-\text{F}$  y  $-\text{Br}$ .

En una realización, cada uno de los sustituyentes (por ejemplo,  $\text{R}^{\text{P}}$ ) es:  $-\text{F}$ .

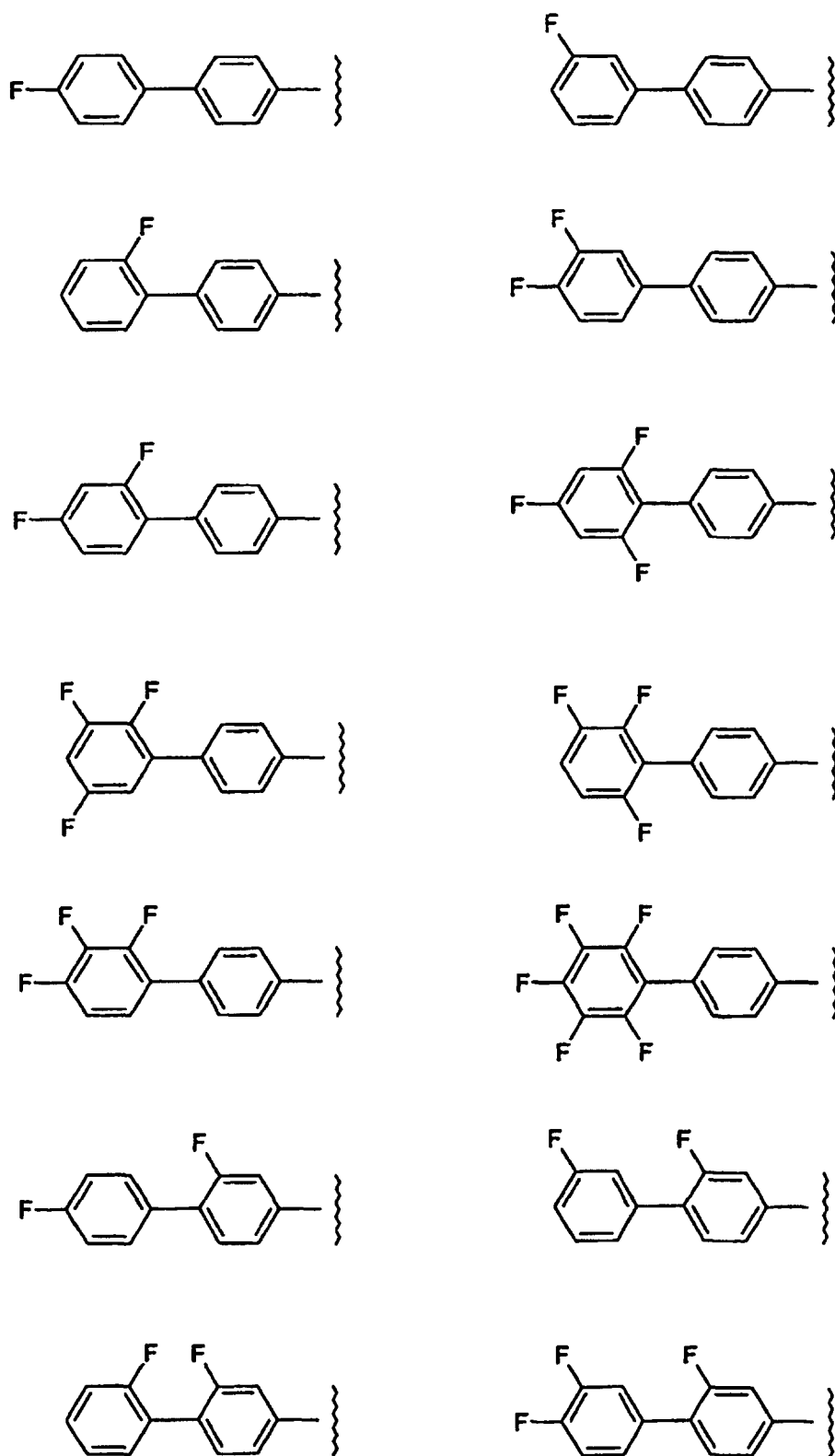
*Ejemplos de algunos grupos  $\text{Ar}^1$  bifenil-4-ilo sustituidos*

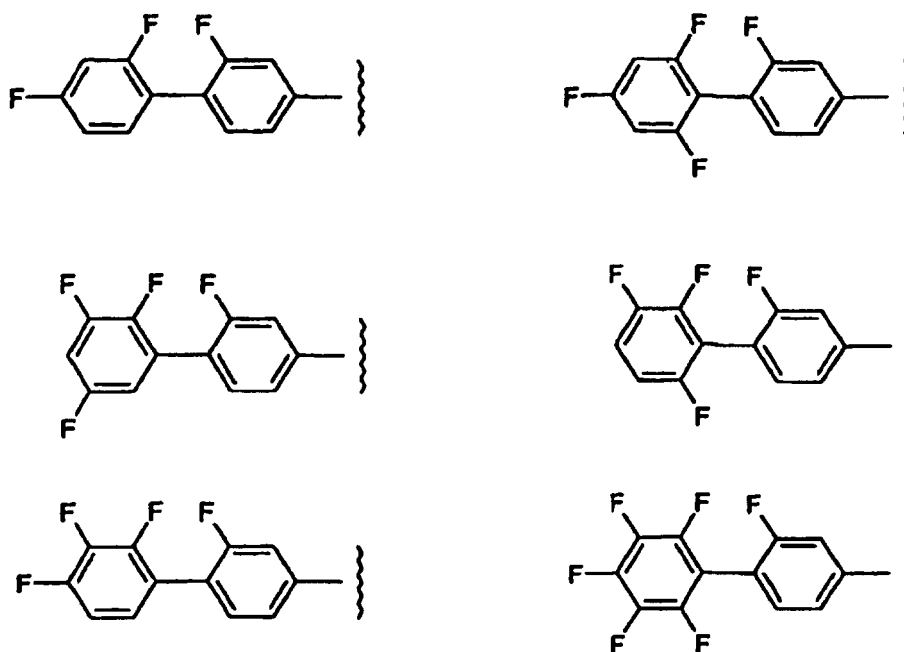
Algunos ejemplos de grupos bifenil-4-ilo sustituidos, apropiados como  $\text{Ar}^1$ , incluyen los siguientes:



*Ejemplos de algunos grupos Ar<sup>1</sup> bifeníl-4-ilo fluoro-sustituídos*

Algunos ejemplos de grupos bifeníl-4-ilo sustituidos, apropiados como Ar<sup>1</sup>, incluyen los siguientes:





En los “Ejemplos de Realizaciones Específicas” aparecen ejemplos adicionales de grupos bifenil-4-ilo, apropiados como  $Ar^1$ .

#### El grupo $R^{alk}$

El grupo alquileo,  $R^{alk}$ , es un grupo alquileo C4-8, y está opcionalmente sustituido.

El término “alquileo C<sub>4-8</sub>”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un fragmento bidentado que se obtiene eliminando dos átomos de hidrógeno, bien ambos del mismo átomo de carbono, o uno de cada uno de dos átomos de carbono diferentes, de un compuesto hidrocarburo que tiene de 4 a 8 átomos de carbono, el cual puede ser alifático o alicíclico, o una combinación de los mismos, y el cual puede estar saturado, parcialmente insaturado, o completamente insaturado. El sufijo (es decir, “C4-8”) indica el número de átomos de carbono en el fragmento.

En una realización,  $R^{alk}$  es alquileo C<sub>4-7</sub>.

En una realización,  $R^{alk}$  es alquileo C<sub>4-8</sub>.

En una realización,  $R^{alk}$  es alquileo C<sub>4</sub>, alquileo C<sub>5</sub>; alquileo C<sub>6</sub>.

En una realización,  $R^{alk}$  es un grupo alifático.

En una realización,  $R^{alk}$  es un grupo ramificado.

En una realización,  $R^{alk}$  es un grupo lineal.

En una realización,  $R^{alk}$  es un grupo alifático parcialmente insaturado.

En una realización,  $R^{alk}$  es un grupo alifático completamente saturado.

En una realización,  $R^{alk}$  es un grupo ramificado parcialmente insaturado. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a los siguientes:

-C(Et)=CH-, -CH=C(Et)-, -C(Et)=C(Et)-, -C(Me)=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH=C(Me)-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH(Me)-, -C(Et)=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH=C(Et)-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH(Et)-, -C(Me)=CH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=C(Me)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH(Me)CH<sub>2</sub>-, -C(Et)=CH-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH=C(Et)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, y -CH=CH-CH(Et)CH<sub>2</sub>-.

En una realización,  $R^{alk}$  es un grupo ramificado completamente saturado.

## ES 2 298 753 T3

Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a los siguientes:

-CH(Et)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(Et)-, -CH(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(Me)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(Me)-, -CH(Et)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(Et)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(Et)-, -CH(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH(Me)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH(Et)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, y -CH<sub>2</sub>CH(Et)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-.

En una realización, R<sup>alk</sup> es un grupo lineal parcialmente insaturado.

Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a los siguientes:

-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH=CH-CH<sub>2</sub>-, -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH=CH-, -CH=CH-CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, y -CH=CH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH=CH-.

En una realización, R<sup>alk</sup> es un grupo lineal completamente saturado.

Los ejemplos de tales grupos incluyen el -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-(butileno), -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-(pentileno), -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-(hexileno), -(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>-(heptileno), y -(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub>-(octileno).

En una realización, R<sup>alk</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- en donde n es un entero de 4 a 8.

En una realización, n es un de 4 a 7.

En una realización, n es un de 4 a 6.

En una realización, R<sup>alk</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-.

En una realización, R<sup>alk</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-.

En una realización, R<sup>alk</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-.

En una realización, R<sup>alk</sup> es -(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>-.

En una realización, R<sup>alk</sup> está opcionalmente sustituido (es decir, no sustituido o sustituido).

En una realización, R<sup>alk</sup> no está sustituido.

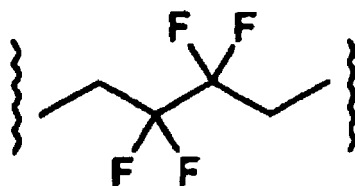
En una realización, R<sup>alk</sup> está sustituido.

En una realización, R<sup>alk</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre: halógeno, hidroxilo, éter (por ejemplo, alcoxi C<sub>1-7</sub>), amino, y amido.

En una realización, R<sup>alk</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre: -F, -Cl, -Br, e -I.

En una realización, R<sup>alk</sup> está opcionalmente sustituido con uno o más grupos -F.

En una realización, R<sup>alk</sup> es:



El grupo Q: -OH u -OR<sup>OT</sup>

En una realización, Q es independientemente -OH u -OR<sup>OT</sup>.

En una realización, Q es independientemente -OH.

En una realización, el grupo -OR<sup>OT</sup>, si está presente, es independientemente:

-O-R<sup>E1</sup>;

en donde:

$R^{E1}$  es independientemente tal como se define más arriba en (20), (21), (22) o (23).

5 En una realización:

$R^{E1}$  es independientemente tal como se define más arriba en (23).

10 En una realización, el grupo  $-OR^{OT}$ , si está presente, es tal como se define más arriba, pero con la condición adicional de que, si  $-OR^{OT}$  es  $-O-R^{E1}$ , entonces  $R^{E1}$  no es un grupo fenilo sustituido con un grupo sulfonilo ( $-SO_2R$ ).

En una realización, el grupo  $-OR^{OT}$ , si está presente, es tal como se define más arriba, pero con la condición adicional de que  $-OR^{OT}$  no es un ariléter (por ejemplo, es un ariloxi).

15 *El grupo  $R^O$*

En una realización,  $-OR^O$ , si está presente, es independientemente  $-OH$  u  $-OR^K$ .

20 En una realización,  $-OR^O$ , si está presente, es independientemente  $-OH$ .

En una realización, el grupo  $-OR^K$ , si está presente, se selecciona independientemente de entre:

- 25  $-O-R^{K1}$ ;
- $-O-C(=O)R^{K2}$ ;
- $-O-C(=O)OR^{K3}$ ;
- 30  $-O-S(=O)_2OR^{K4}$ ;

en donde:

35 cada uno de  $R^{K1}$ ,  $R^{K2}$ ,  $R^{K3}$ , y  $R^{K4}$  es independientemente tal como se define más arriba en (20), (21), (22) o (23); y cada uno de  $R^{K3}$ , y  $R^{K4}$  puede ser además  $-H$ .

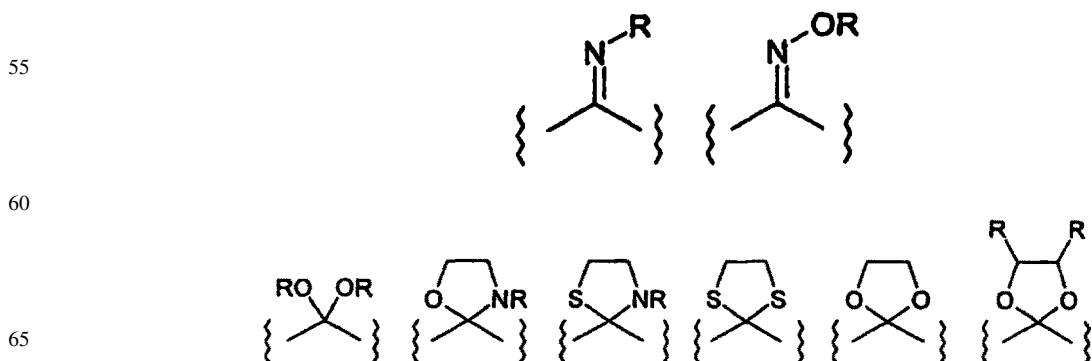
En una realización:

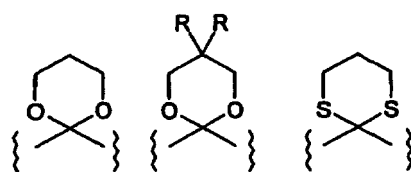
40 cada uno de  $R^{K1}$ ,  $R^{K2}$ ,  $R^{K3}$ , y  $R^{K4}$  es independientemente tal como se define más arriba en (23); y cada uno de  $R^{K3}$ , y  $R^{K4}$  puede ser además  $-H$ .

45 *Cetonas protegidas*

En una realización, el grupo carbonilo en la fórmula (1) está presente en una forma protegida (por ejemplo, como profármaco).

50 En una realización, el grupo carbonilo ( $-C(=O)-$ ) en la fórmula (1) se reemplaza con un grupo seleccionado de entre los siguientes, en donde cada  $R$  es independientemente tal como se define más arriba en (20), (21), (22) o (23):

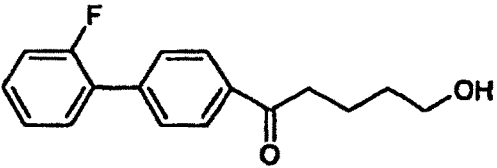
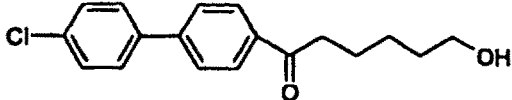
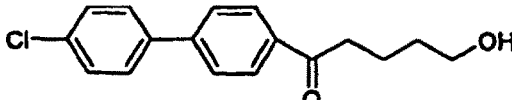
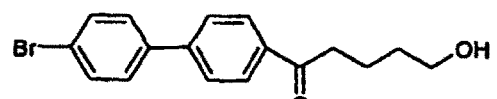
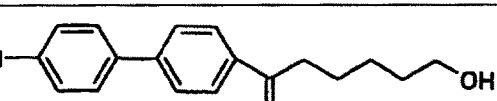
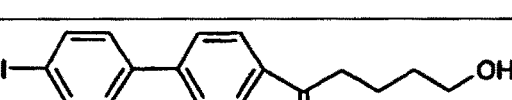
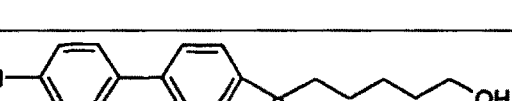
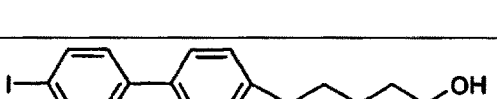


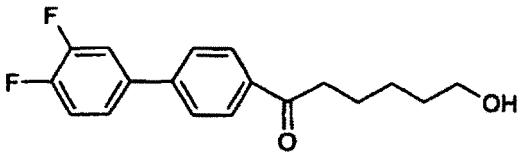
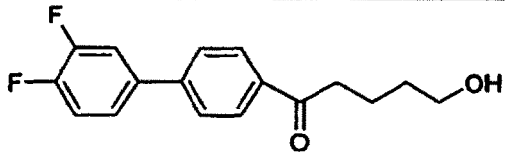
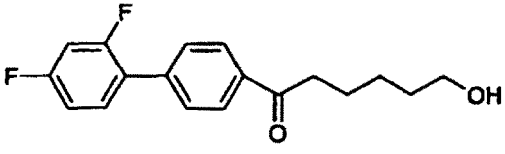
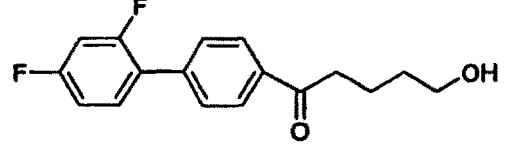
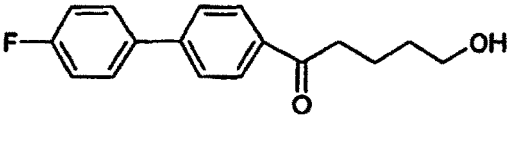
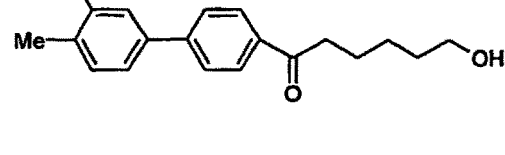
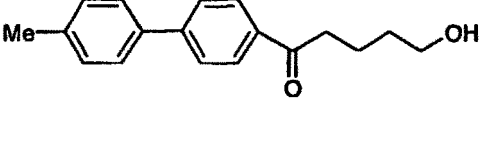
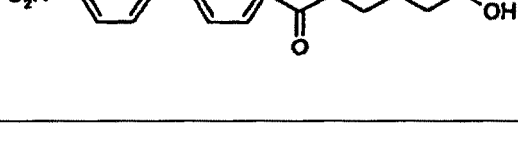


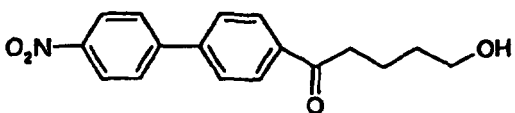
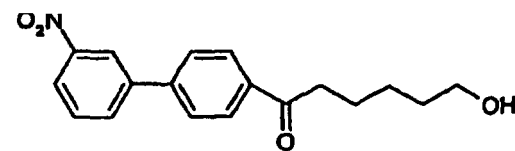
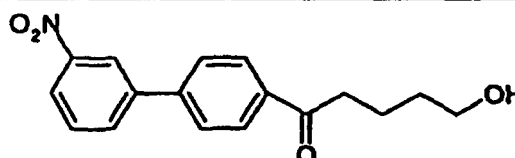
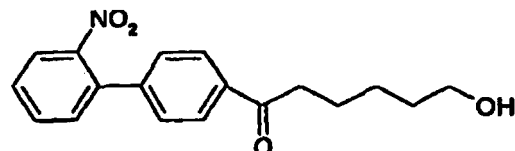
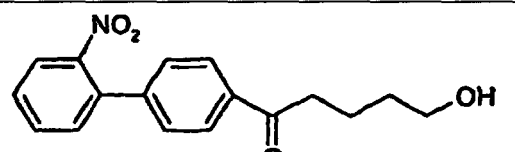
# 10 Ejemplos de realizaciones específicas

Algunas realizaciones individuales de la presente invención incluyen los siguientes compuestos (por ejemplo, “cetonas” con Q como -OH u -OR<sup>OT</sup>).

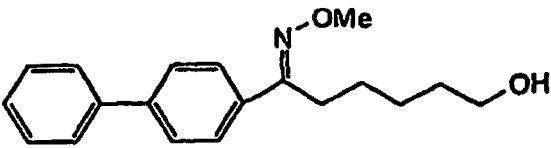
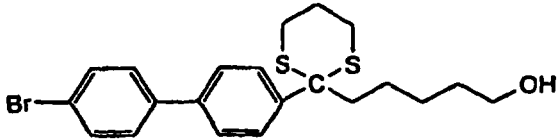
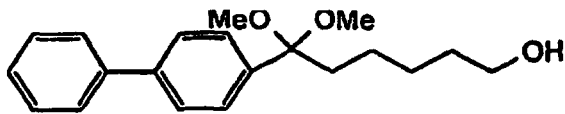
|  |         |
|--|---------|
|  | ADB-68  |
|  | ADB-227 |
|  | ADB-228 |
|  | ADB-240 |
|  | ADB-241 |
|  |         |
|  |         |

|    |                                                                                                                                             |  |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 5  | <br><chem>OC(CCCC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccccc2F)CCCCC</chem>     |  |
| 10 |                                                                                                                                             |  |
| 15 | <br><chem>OC(CCCC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(Cl)cc2)CCCCC</chem>  |  |
| 20 | <br><chem>OC(CCCC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(Cl)cc2)CCCCC</chem>  |  |
| 25 | <br><chem>OC(CCCC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(Br)cc2)CCCCC</chem>  |  |
| 30 |                                                                                                                                             |  |
| 35 | <br><chem>OC(CCCC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(I)cc2)CCCCC</chem> |  |
| 40 | <br><chem>OC(CCCC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(I)cc2)CCCCC</chem> |  |
| 45 |                                                                                                                                             |  |
| 50 | <br><chem>OC(CCCC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(I)cc2)CCCCC</chem> |  |
| 55 | <br><chem>OC(CCCC(=O)c1ccc(cc1)-c2ccc(I)cc2)CCCCC</chem> |  |
| 60 |                                                                                                                                             |  |
| 65 |                                                                                                                                             |  |

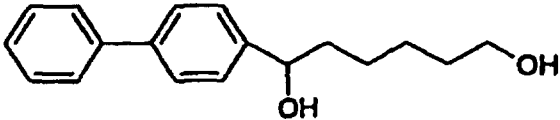
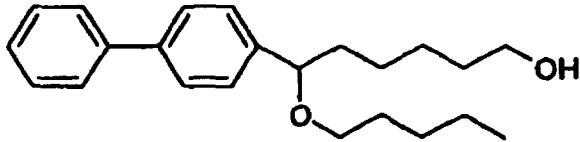
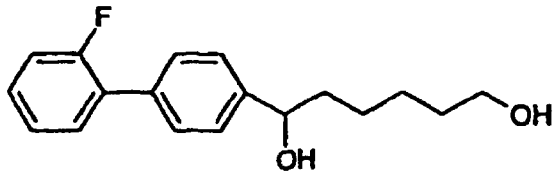
|    |                                                                                     |  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 5  |    |  |
| 10 |    |  |
| 15 |    |  |
| 20 |   |  |
| 25 |  |  |
| 30 |  |  |
| 35 |  |  |
| 40 |  |  |
| 45 |  |  |
| 50 |  |  |
| 55 |  |  |
| 60 |  |  |
| 65 |                                                                                     |  |

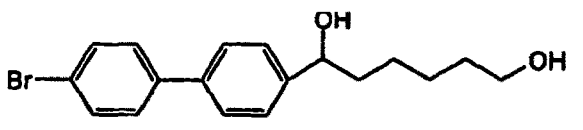
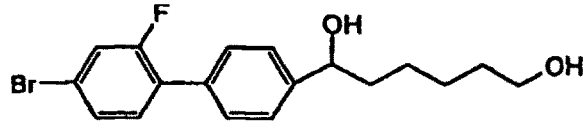
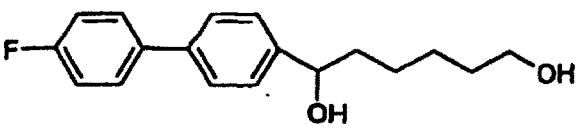
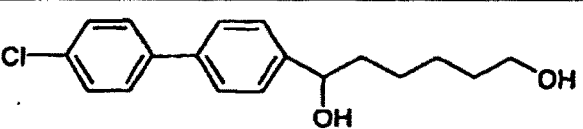
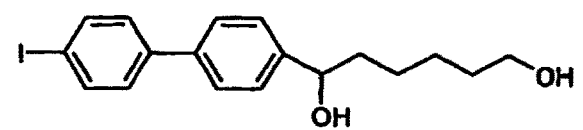
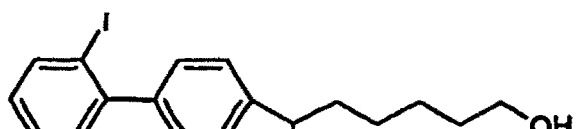
|    |                                                                                     |  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 5  |    |  |
| 10 |    |  |
| 15 |    |  |
| 20 |   |  |
| 25 |  |  |
| 30 |                                                                                     |  |
| 35 |                                                                                     |  |
| 40 |                                                                                     |  |

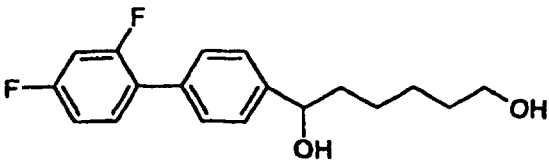
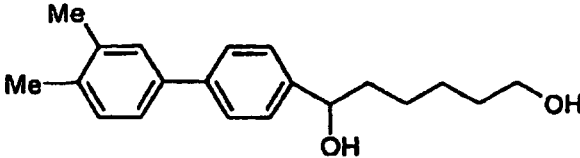
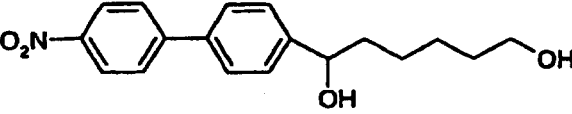
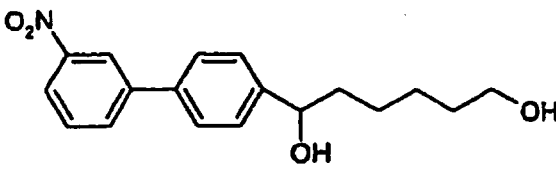
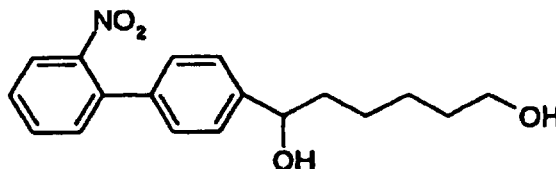
Algunas realizaciones individuales de la presente invención incluyen los siguientes compuestos (por ejemplo, “cetonas” protegidas con Q como -OH u -OR<sup>OT</sup>).

|    |                                                                                   |         |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 5  |  | ADB-152 |
| 10 |  | ADB-224 |
| 15 |  | ADB-229 |

Algunas realizaciones individuales de la presente invención incluyen los siguientes compuestos (por ejemplo, “cetonas reducidas” con Q como -OH u -OR<sup>OT</sup>).

|    |                                                                                     |         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 35 |  | ADB-150 |
| 40 |  | ADB-177 |
| 45 |  | ADB-182 |

|    |                                                                                     |         |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 5  |    | ADB-195 |
| 10 |    | ADB-235 |
| 15 |    | ADB-236 |
| 20 |    |         |
| 25 |  |         |
| 30 |  |         |
| 35 |  |         |
| 40 |                                                                                     |         |
| 45 |                                                                                     |         |
| 50 |                                                                                     |         |
| 55 |                                                                                     |         |

|    |                                                                                     |  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 5  |    |  |
| 10 |    |  |
| 20 |    |  |
| 25 |   |  |
| 35 |  |  |

#### 45 *Términos químicos*

El término “carbo”, “carbil”, “hidrocarbo” e “hidrocarbil”, tal como se usan en la presente invención, se refieren a compuestos y/o grupos que tienen sólo átomos de carbono e hidrógeno (sin embargo, ver “carbocíclico” más abajo).

50 El término “hetero”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a compuestos y/o grupos que tienen al menos un heteroátomo, por ejemplo, heteroátomos multivalentes (los cuales son también apropiados como heteroátomos de anillo) tales como el boro, silicio, nitrógeno, oxígeno y azufre) y heteroátomos monovalentes, tales como flúor, cloro, bromo y yodo.

55 El término “saturado”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a compuestos y/o grupos que no tienen ningún doble enlace carbono-carbono o triple enlace carbono-carbono.

El término “insaturado”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a compuestos y/o grupos que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono o triple enlace carbono-carbono.

60 El término “alifático”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a compuestos y/o grupos que son lineales o ramificados, pero no cíclicos (también conocidos como grupos “acíclicos” o “de cadena abierta”).

65 El término “anillo”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un anillo cerrado de, desde 3 hasta 10 átomos unidos covalentemente, más preferiblemente de 3 a 8 átomos unidos covalentemente, aún más preferiblemente de 5 a 6 átomos unidos covalentemente. Un anillo puede ser un anillo alicíclico o un anillo aromático. El término “anillo alicíclico”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un anillo que no es un anillo aromático.

El término “anillo carbocíclico”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un anillo en donde todos los átomos del anillo son átomos de carbono.

El término “anillo heterocíclico”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un anillo en donde al menos uno de los átomos del anillo es un heteroátomo de anillo multivalente, por ejemplo, nitrógeno, fósforo, silicio, oxígeno, o azufre, aunque más comúnmente es nitrógeno, oxígeno o azufre. Preferiblemente, el anillo heterocíclico tiene de 1 a 4 heteroátomos.

El término “compuesto cíclico”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un compuesto que tiene al menos un anillo. El término “ciclilo”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a una fragmento monovalente obtenido eliminando un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo de un compuesto cíclico.

Cuando un compuesto cíclico tiene dos o más anillos, estos pueden estar fusionados (por ejemplo, como en el naftaleno), con puente (por ejemplo, como en el norborano), ser espiránicos (por ejemplo, como en el espiro[3.3]heptano), o ser una combinación de estos. Los compuestos cíclicos con un anillo pueden denominarse como “monocíclicos” o “mononucleares”, mientras que los compuestos cíclicos con dos o más anillos pueden denominarse como “policíclicos” o “polinucleares”.

El término “compuesto carbocíclico”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un compuesto cíclico que tiene solamente anillo(s) carbocíclico(s).

El término “compuesto heterocíclico”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un compuesto cíclico que tiene al menos un anillo heterocíclico.

El término “compuesto aromático”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un compuesto cíclico que tiene al menos un anillo aromático.

El término “compuesto carboaromático”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un compuesto cíclico que tiene solamente anillo(s) carboaromático(s).

El término “compuesto heteroaromático”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un compuesto cíclico que tiene al menos un anillo heteroaromático.

El término “sustituyentes monodentados”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a sustituyentes que tienen un punto de unión covalente.

El término “sustituyentes monodentados monovalentes”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a sustituyentes que tienen un punto de unión covalente, a través de un enlace simple. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen los halo, hidroxilo y alquilo.

El término “sustituyentes monodentados multivalentes”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a sustituyentes que tienen un punto de unión covalente, pero a través de un enlace doble o un enlace triple. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen los oxo, imino, alquilideno, y alquilidino.

El término “sustituyentes bidentados”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a sustituyentes que tienen dos puntos de unión covalente, y que actúan como un grupo enlazante entre otros dos fragmentos. Los ejemplos de tales sustituyentes incluyen los alquilenos y los arilenos.

## *Sustituyentes*

La frase “opcionalmente sustituido”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un grupo progenitor que puede no estar sustituido o que puede estar sustituido.

A menos que se especifique lo contrario, el término “sustituido”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un grupo progenitor que es portador de uno o más sustituyentes. El término “sustituyente” se usa en la presente invención en el sentido convencional, y se refiere a un fragmento químico que está unido covalentemente a, añadido a, o si es apropiado, fusionado a, un grupo progenitor. Son bien conocidos una amplia variedad de sustituyentes, y son conocidos también los procedimientos para su formación e introducción en una variedad de grupos progenitores.

Los sustituyentes se describen con más detalle más abajo.

Alquilo: el término “alquilo”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un fragmento monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono de un compuesto hidrocarburo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique lo contrario), el cual puede ser alifático o alicíclico, y el cual puede estar saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado. Por tanto, el término “alquilo” incluye las subclases alquilenilo, alquinilo, cicloalquilo, etcétera, discutidas más abajo.

## ES 2 298 753 T3

En este contexto, los sufijos (por ejemplo, C1-4, C1-7, C1-20, C2-7, C3-7, etcétera) indican el número de átomos de carbono, o el rango del número de átomos de carbono. Por ejemplo, el término “alquilo C<sub>1-4</sub>”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un grupo alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen los alquilo C<sub>1-4</sub> (“alquilo inferior”), los alquilo C<sub>1-7</sub>, y los alquilo C1-20.

Los ejemplos de grupos alquilos saturados (no sustituidos) incluyen, pero no se limitan a, metilo (C1), etilo (C2), propilo (C3), butilo (C4), pentilo (C5), hexilo (C6), heptilo (C7), octilo (C8), nonilo (C9), decilo (C10), n-undecilo (C11), dodecilo (C12), tridecilo (C13), tetradecilo (C14), pentadecilo (C15), y eicodecilo (C20).

Los ejemplos de grupos alquilos lineales saturados (no sustituidos) incluyen, pero no se limitan a, metilo (C1), etilo (C2), n-propilo (C3), n-butilo (C4), n-pentilo (amil) (C5), n-hexilo (C6), y n-heptilo (C7).

Los ejemplos de grupos alquilos ramificados saturados (no sustituidos) incluyen el isopropilo (C3), isobutilo (C4), sec-butilo (C4), ter-butilo (C4), isopentilo (C5), y neopentilo (C5).

Cicloalquilo: el término “cicloalquilo”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un grupo alquilo que es también un grupo ciclilo; es decir, un fragmento monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo alicíclico de un compuesto hidrocarburo cíclico (carbocíclico), fragmento que tiene de 3 a 20 átomos de anillo (a menos que se especifique lo contrario). Preferiblemente, cada anillo tiene de 3 a 7 átomos de anillo.

Los ejemplos de grupos cicloalquilos saturados (no sustituidos) incluyen, pero no se limitan a los derivados de: ciclopropano (C3), ciclobutano (C4), ciclopentano (C5), ciclohexano (C6), cicloheptano (C7), norbornano (C7), norpinano (C7), adamantano (C10), y decalina (decahidronaftaleno) (C10).

Los ejemplos de grupos cicloalquilo saturados (sustituidos), que se denominan también en la presente invención como grupos “alquil-cicloalquilo”, incluyen pero no se limitan a, metilciclopropilo, dimetilciclopropilo, metilciclobutilo, dimetilciclobutilo, metilciclopentilo, dimetilciclopentilo, metilciclohexilo, y dimetilciclohexilo.

Los ejemplos de grupos alqueno cíclico insaturados (sustituidos), que se denominan también en la presente invención como grupos “alquil-cicloalqueno”, incluyen pero no se limitan a, metilciclopropenilo, dimetilciclopropenilo, metilciclobutenilo, dimetilciclobutenilo, metilciclopentenilo, dimetilciclopentenilo, metilciclohexenilo, y dimetilciclohexenilo.

Los ejemplos de grupos cicloalquilo (sustituidos), con uno o más anillos distintos fusionados al grupo cicloalquilo progenitor, incluyen pero no se limitan a los derivados de: indeno (C9), indano (por ejemplo, 2,3-dihidro-1H-indeno) (C9), tetralino (1,2,3,4-tetrahidronaftaleno) (C10), fluoreno (C13), fenaleno (C13). Por ejemplo, el 2H-inden-2-ilo es un grupo cicloalquilo C5 con un sustituyente (fenilo) fusionado al mismo.

Alqueno: el término “alqueno”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen los alqueno C<sub>2-4</sub>, los alqueno C<sub>2-7</sub>, y los alqueno C<sub>2-20</sub>.

Los ejemplos de grupos alquenos insaturados (no sustituidos) incluyen, pero no se limitan a etenilo (vinilo, -CH=CH<sub>2</sub>), 1-propenilo (-CH=CH-CH<sub>3</sub>), 2-propenilo (alilo, -CH=CH-CH<sub>2</sub>), isopropenilo (-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>), butenilo (C4), pentenilo (C5), y hexenilo (C6).

Los ejemplos de grupos alquenos cíclicos insaturados (no sustituidos), que se denominan también en la presente invención como grupos “cicloalquenos”, incluyen, pero no se limitan a ciclopropenilo (C3), ciclobutenilo (C4), ciclopentenilo (C5), y ciclohexenilo (C6).

Alquino: el término “alquino”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un grupo alquilo que tiene uno o más enlaces triples carbono-carbono. Los ejemplos de grupos alquino incluyen los alquino C<sub>2-4</sub>, los alquino C<sub>2-7</sub>, y los alquino C<sub>2-20</sub>.

Los ejemplos de grupos alquinos insaturados (no sustituidos) incluyen, pero no se limitan a, etinilo (etinilo, -C≡CH) y 2-propinilo (propargilo, -CH<sub>2</sub>-C≡CH).

Alquilideno: el término “alquilideno”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un fragmento monodentado bivalente obtenido mediante la eliminación de dos átomos de hidrógeno de un átomo de carbono de un compuesto hidrocarburo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique lo contrario), el cual puede ser alifático o alicíclico, o una combinación de los mismos, y el cual puede estar saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado. Los ejemplos de grupos alquilideno incluyen los alquilideno C<sub>1-4</sub>, alquilideno C<sub>1-7</sub>, alquilideno C<sub>1-20</sub>.

Los ejemplos de grupos alquilideno incluyen, pero no se limitan a, metilideno (=CH<sub>2</sub>), etilideno (=CH-CH<sub>3</sub>), vinilideno (=C=CH<sub>2</sub>), e isopropilideno (=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Alquilidino: el término “alquilidino”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un fragmento monodentado trivalente obtenido mediante la eliminación de tres átomos de hidrógeno de un átomo de carbono de un compuesto hidrocarburo que tiene de 1 a 20 átomos de carbono (a menos que se especifique lo contrario), el cual puede ser alifático o alicíclico, o una combinación de los mismos, y el cual puede estar saturado, parcialmente insaturado, o totalmente insaturado. Los ejemplos de grupos alquilideno incluyen los alquilidino C<sub>1-4</sub>, alquilidino C<sub>1-7</sub>, alquilidino C<sub>1-20</sub>.

Los ejemplos de grupos alquilidino incluyen, pero no se limitan a, metilidino ( $\equiv\text{CH}$ ) y etilidino ( $\equiv\text{CH-CH}_3$ ).

Carbociclilo: el término “carbociclilo”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un fragmento monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo de un compuesto carbocíclico, fragmento que tiene de 3 a 20 átomos de anillo (a menos que se especifique lo contrario). Preferiblemente, cada anillo tiene de 3 a 7 átomos de anillo.

En este contexto, los sufijos (por ejemplo, C3-20, C3-7, C5-6, etcétera) indican el número de átomos de anillo, o el rango del número de átomos de anillo. Por ejemplo, el término “carbociclilo C<sub>5-6</sub>”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un grupo carbociclilo que tiene 5 ó 6 átomos de anillo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen los carbociclilo C<sub>3-20</sub>, carbociclilo C<sub>3-10</sub>, carbociclilo C<sub>5-10</sub>, carbociclilo C<sub>3-7</sub>, y carbociclilo C<sub>5-7</sub>.

Los ejemplos de grupos carbociclilos incluyen, pero no se limitan a, aquéllos descritos más arriba como grupos cicloalquilos: aquéllos descritos más abajo como grupos carboarilos.

Heterociclilo: el término “heterociclilo”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un fragmento monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo de un compuesto heterocíclico, fragmento que tiene de 3 a 20 átomos de anillo (a menos que se especifique lo contrario), de los cuales de 1 a 10 son heteroátomos de anillo. Preferiblemente, cada anillo tiene de 3 a 7 átomos de anillo, de los cuales de 1 a 4 son heteroátomos de anillo.

En este contexto, los sufijos (por ejemplo, C3-20, C3-7, C5-6, etcétera) indican el número de átomos de anillo, o el rango del número de átomos de anillo, sean átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, el término “heterociclilo C<sub>5-6</sub>”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un grupo heterociclilo que tiene 5 ó 6 átomos de anillo. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen los heterociclilo C<sub>3-20</sub>, heterociclilo C<sub>3-7</sub>, heterociclilo C<sub>5-7</sub>.

Los ejemplos de grupos heterociclilos monocíclicos (no aromáticos) incluyen, pero no se limitan a los derivados de:

- N<sub>1</sub>: aziridina (C<sub>3</sub>), azetidina (C<sub>4</sub>), pirrolidina (tetrahidropirrol) (C<sub>5</sub>), pirrolina (por ejemplo, 3-pirrolina, 2,5-dihidropirrol) (C<sub>5</sub>), 2H-pirrol ó 3H-pirrol (isopirrol, isoazol) (C<sub>5</sub>), piperidina (C<sub>6</sub>), dihidropiridina (C<sub>6</sub>), tetrahidropiridina (C<sub>6</sub>), azepina (C<sub>7</sub>);
- O<sub>1</sub>: oxirano (C<sub>3</sub>), oxetano (C<sub>4</sub>), oxolano (tetrahidrofurano) (C<sub>5</sub>), oxol (dihidrofurano) (C<sub>5</sub>), oxano (tetrahidropirano) (C<sub>6</sub>), dihidropirano (C<sub>6</sub>), pirano (C<sub>6</sub>), oxepina (C<sub>7</sub>);
- S<sub>1</sub>: tiirano (C<sub>3</sub>), tietano (C<sub>4</sub>), tiolano (tetrahidrotiofeno) (C<sub>5</sub>), tiano (tetrahidrotiopirano) (C<sub>6</sub>), tiepano (C<sub>7</sub>);
- O<sub>2</sub>: dioxolano (C<sub>5</sub>), dioxano (C<sub>6</sub>), y dioxepano (C<sub>7</sub>);
- O<sub>3</sub>: trioxano (C<sub>6</sub>);
- N<sub>2</sub>: imidazolidina (C<sub>5</sub>), pirazolidina (diazolidina) (C<sub>5</sub>), imidazolina (C<sub>5</sub>), pirazoline (dihidropirazol) (C<sub>5</sub>), piperazina (C<sub>6</sub>);
- N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: tetrahidrooxazol (C<sub>5</sub>), dihidrooxazol (C<sub>5</sub>), tetrahidroisoxazol (C<sub>5</sub>), dihidroisoxazol (C<sub>5</sub>), morfolina (C<sub>6</sub>), tetrahidrooxazina (C<sub>6</sub>), dihidrooxazina (C<sub>6</sub>), oxazina (C<sub>6</sub>);
- N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: tiazoline (C<sub>5</sub>), tiazolidina (C<sub>5</sub>), tiomorfolina (C<sub>6</sub>);
- N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>: oxadiazina (C<sub>6</sub>);
- O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: oxatiol (C<sub>5</sub>) y oxatiano (tioxano) (C<sub>6</sub>); y,
- N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: oxatiazina (C<sub>6</sub>).

Los ejemplos de grupos heterociclilos monocíclicos (no aromáticos) sustituidos incluyen los sacáridos, en forma cíclica, por ejemplo, las furanosas (C<sub>5</sub>), tales como la arabinofuranosa, lixofuranosa, ribofuranosa, y xilofuranosa, y las piranosas (C<sub>6</sub>), tal como la alopiranosa, altropiranosa, glucopiranosa, manopiranosa, gulopiranosa, idopiranosa, galactopiranosa, y talopiranosa.

## ES 2 298 753 T3

Los ejemplos de grupos heterocíclicos que son también grupos heteroarilos se describen más abajo con los grupos arilo.

5 Arilo: el término “arilo”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un fragmento monovalente obtenido mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de anillo aromático de un compuesto aromático, fragmento que tiene de 3 a 20 átomos de anillo (a menos que se especifique lo contrario). Preferiblemente, cada anillo tiene de 5 a 7 átomos de anillo.

10 En este contexto, los sufijos (por ejemplo, C<sub>3-20</sub>, C<sub>5-7</sub>, C<sub>5-6</sub>, etcétera) indican el número de átomos de anillo, o el rango del número de átomos de anillo, sean átomos de carbono o heteroátomos. Por ejemplo, el término “arilo C<sub>5-6</sub>”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un grupo arilo que tiene 5 ó 6 átomos de anillo. Los ejemplos de grupos arilo incluyen los arilo C<sub>3-20</sub>, arilo C<sub>3-12</sub>, arilo C<sub>5-12</sub>, arilo C<sub>5-7</sub>, y arilo C<sub>5-6</sub>.

15 Los átomos de anillo pueden ser todos átomos de carbono, como en los “grupos carboarilo” (por ejemplo, carboarilo C<sub>5-20</sub>).

Los ejemplos de grupos carboarilos incluyen, pero no se limitan a los derivados del benceno (es decir, fenilo) (C<sub>6</sub>), naftaleno (C<sub>10</sub>), azuleno (C<sub>10</sub>), antraceno (C<sub>14</sub>), fenantreno (C<sub>14</sub>), naftaceno (C<sub>18</sub>), y pireno (C<sub>16</sub>).

20 Los ejemplos de grupos arilo comprenden anillos fusionados, al menos uno de los cuales es un anillo aromático, pero no se limitan a los grupos derivados del indeno (C<sub>9</sub>), isoindeno (C<sub>9</sub>), y fluoreno (C<sub>13</sub>).

Alternativamente, los átomos de anillo pueden incluir uno o más heteroátomos, como en los “grupos heteroarilo” (por ejemplo, heteroarilo C<sub>5-20</sub>).

25 Los ejemplos de grupos heteroarilos monocíclicos incluyen, pero no se limitan a los derivados de:

N<sub>1</sub>: pirrol (azol) (C<sub>5</sub>), piridina (azina) (C<sub>6</sub>);

30 O<sub>1</sub>: furano (oxol) (C<sub>5</sub>);

S<sub>1</sub>: tiofeno (tiol) (C<sub>5</sub>);

35 N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: oxazol (C<sub>5</sub>), isoxazol (C<sub>5</sub>), isoxazina (C<sub>6</sub>);

N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>: oxadiazol (furazán) (C<sub>5</sub>);

N<sub>3</sub>O<sub>1</sub>: oxatriazol (C<sub>5</sub>);

40 N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: tiazol (C<sub>5</sub>), isotiazol (C<sub>5</sub>);

N<sub>2</sub>: imidazol (1,3-diazol) (C<sub>5</sub>), pirazol (1,2-diazol) (C<sub>5</sub>), piridazina (1,2-diazina) (C<sub>6</sub>), pirimidina (1,3-diazina) (C<sub>6</sub>) (por ejemplo, citosina, timina, uracilo), pirazina (1,4-diazina) (C<sub>6</sub>);

45 N<sub>3</sub>: triazol (C<sub>5</sub>), triazina (C<sub>6</sub>); y,

N<sub>4</sub>: tetrazol (C<sub>5</sub>).

50 Los ejemplos de grupos heterocíclicos (algunos de los cuales son también grupos heteroarilos) que comprenden anillos fusionados, incluyen pero no se limitan a:

55 grupos heterocíclicos C<sub>9</sub> (con 2 anillos fusionados) derivados del benzofurano (O<sub>1</sub>), isobenzofurano (O<sub>1</sub>), indol (N<sub>1</sub>), isoindol (N<sub>1</sub>), purina (N<sub>4</sub>) (por ejemplo, adenina, guanina), bencimidazol (N<sub>2</sub>), benzoxazol (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>), bencisoxazol (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>), benzodioxol (O<sub>2</sub>), benzofurazán (N<sub>2</sub>O<sub>1</sub>), benzotriazol (N<sub>3</sub>), benzotiofurano (S<sub>1</sub>), benzotiazol (N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>), benzotiadiazol (N<sub>2</sub>S);

60 grupos heterocíclicos C<sub>10</sub> (con 2 anillos fusionados) derivados del benzodioxán (O<sub>2</sub>), quinolina (N<sub>1</sub>), isoquinolina (N<sub>1</sub>), benzoxazina (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>), benzodiazina (N<sub>2</sub>), piridopiridina (N<sub>2</sub>), quinoxalina (N<sub>2</sub>), quinazolina (N<sub>2</sub>), ftalazina (N<sub>2</sub>), pteridina (N<sub>4</sub>);

65 grupos heterocíclicos C<sub>13</sub> (con 3 anillos fusionados) derivados de la carbazola (N<sub>1</sub>), dibenzofurán (O<sub>1</sub>), dibenzotiofeno (S<sub>1</sub>); y,

grupos heterocíclicos C<sub>14</sub> (con 3 anillos fusionados) derivados de la acridina (N<sub>1</sub>), xanteno(O<sub>1</sub>), fenoxatiino (O<sub>1</sub>S<sub>1</sub>), fenazina (N<sub>2</sub>), fenoxazina (N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>), fenotiazina (N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>), tiantreno (S<sub>2</sub>), fenantridina (N<sub>1</sub>), fenantrolina (N<sub>2</sub>),

fenazina (N<sub>2</sub>).

## ES 2 298 753 T3

Los grupos heterocíclicos (incluyendo los grupos heteroarilo) que tienen un átomo de hidrógeno en forma de un grupo -NH- que puede estar sustituido en N-, es decir, como -NR-. Por ejemplo, el pirrol puede estar N-metil sustituido, para rendir N-metilpirrol. Los ejemplos de N-sustituyentes incluyen, pero no se limitan a los grupos alquilo C<sub>1-7</sub>, heterociclilo C<sub>3-20</sub>, arilo C<sub>5-20</sub>, y grupos acilo.

Los grupos heterocíclicos (incluyendo los grupos heteroarilo) que tienen un átomo de anillo en forma de un grupo -N= pueden sustituirse en forma de un óxido de N, es decir, -N(→O)= (también denominado -N<sup>+</sup>(→O<sup>-</sup>)=). Por ejemplo, la quinolina puede sustituirse para proporcionar el N-óxido de quinolina; la piridina para proporcionar el N-óxido de piridina; el benzofurano para proporcionar el N-óxido de benzofurano (conocido también como benzofuroxano).

Los grupos cíclicos puede adicionalmente ser portadores de uno o más grupos oxo (=O) sobre átomos de carbono del anillo. Los ejemplos monocíclicos de tales grupos grupos incluyen, pero no se limitan a los derivados de:

C<sub>5</sub>: ciclopentanona, ciclopentenona, ciclopentadienona;

C<sub>6</sub>: ciclohexanona, ciclohexenona, ciclohexadienona;

O<sub>1</sub>: furanona (C<sub>5</sub>), pirona (C<sub>6</sub>);

N<sub>1</sub>: pirrolidona (pirrolidinona) (C<sub>5</sub>), piperidinona (piperidona) (C<sub>6</sub>), piperidinediona (C<sub>6</sub>);

N<sub>2</sub>: imidazolidona (imidazolidinona) (C<sub>5</sub>), pirazolona (pirazolinona) (C<sub>5</sub>), piperazinona (C<sub>6</sub>), piperazinediona (C<sub>6</sub>), piridazinona (C<sub>6</sub>), pirimidinona (C<sub>6</sub>) (por ejemplo, citosina), pirimidinediona (C<sub>6</sub>) (por ejemplo, timina, uracilo), ácido barbitúrico (C<sub>6</sub>);

N<sub>1</sub>S<sub>1</sub>: tiazolona (C<sub>5</sub>), isotiazolona (C<sub>5</sub>);

N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: oxazolinona (C<sub>5</sub>).

Los ejemplos policíclicos de tales grupos grupos incluyen, pero no se limitan a los derivados de:

C<sub>9</sub>: indenediona;

C<sub>10</sub>: tetralona, decalona;

N<sub>1</sub>: oxindol (C<sub>9</sub>);

O<sub>1</sub>: benzopirona (por ejemplo, coumarina, isocoumarina, cromona) (C<sub>10</sub>);

N<sub>1</sub>O<sub>1</sub>: benzoxazolinona (C<sub>9</sub>), benzoxazolinona (C<sub>10</sub>);

N<sub>2</sub>: quinazolinonediona (C<sub>10</sub>);

N<sub>4</sub>: purinona (C<sub>9</sub>) (por ejemplo, guanina).

Aún más ejemplos de grupos cíclicos que son portadores de uno o más grupos oxo (=O) sobre átomos de carbono del anillo incluyen, pero no se limitan a los derivados de:

anhídridos cíclicos (-C(=O)-O-C(=O)- en un anillo), incluyendo pero no limitándose al anhídrido maleico (C<sub>5</sub>), anhídrido succínico (C<sub>5</sub>), y anhídrido glutárico (C<sub>5</sub>).

los carbonatos cíclicos (-O-C(=O)-O- en un anillo), tales como el etilencarbonato (C<sub>5</sub>) y el 1,2-propilencarbonato (C<sub>5</sub>); las imidas (-C(=O)-NR-C(=O)- en un anillo), incluyendo pero no limitándose a la succinimida (C<sub>5</sub>), maleimida (C<sub>5</sub>), ftalimida, y glutarimida (C<sub>6</sub>);

las lactonas (ésteres cíclicos, -O-C(=O)- en un anillo), incluyendo pero no limitándose a la β-propiolactona, γ-butirolactona, δ-valerolactona (2-piperidona), y la ε-caprolactona;

las lactamas (amidas cíclicas, -NR-C(=O)- en un anillo), incluyendo pero no limitándose a la β-propiolactama (C<sub>4</sub>), γ-butirolactama (2-pirrolidona) (C<sub>5</sub>), δ-valerolactama (C<sub>6</sub>), y ε-caprolactama (C<sub>7</sub>);

los carbamatos cíclicos (-O-C(=O)-NR- en un anillo), tales como la 2-oxazolidona (C<sub>5</sub>);

las ureas cíclicas (-NR-C(=O)-NR- en un anillo), tales como la 2-imidazolidona (C<sub>5</sub>) y la pirimidina-2,4-diona (por ejemplo, timina, uracilo) (C<sub>6</sub>).

## ES 2 298 753 T3

Los anteriores grupos alquilos, alquilidenos, alquilidinos, heterociclicos y arilos, sea solos o como parte de otro sustituyente, pueden por sí mismos estar opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de entre ellos mismos y los sustituyentes adicionales listados más abajo.

5 Hidrógeno: -H. Hay de destacar que, si el sustituyente en una posición determinada es el hidrógeno, puede ser conveniente referirse al compuesto como “insustituido” en esa posición.

Halógenos: -F, -Cl, -Br, y -I.

10 Hidroxi: -OH.

Éter: -OR, en donde R es un sustituyente de éter, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> (también denominado como grupo alcoxi C<sub>1-7</sub>, discutido más abajo), un grupo heterocíclico C<sub>3-20</sub> (también denominado como grupo heterociciloxi C<sub>3-20</sub>), un grupo arilo C<sub>5-20</sub> (también denominado como grupo ariloxi C<sub>5-20</sub>), preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>.

15 Alcoxi C<sub>1-7</sub>: -OR, en donde R es un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos alcoxi C<sub>1-7</sub> incluyen, pero no se limitan a, -OMe (metoxi), -OEt (etoxi), -O(nPr) (n-propoxi), -O(iPr) (isopropoxi), -O(nBu) (n-butoxi), -O(sBu) (sec-butoxi), -O (iBu) (isobutoxi), y -O(tBu) (tert-butoxi).

20 Acetal: -CH(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>2</sup>), en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son independientemente sustituyentes de acetal, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterocíclico C<sub>3-20</sub>, o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, o, en el caso de un grupo acetal “cíclico”, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> junto con los dos átomos de oxígeno a los que están unidos, y los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo. Los ejemplos de grupos acetal incluyen, pero no se limitan a, -CH(OMe)<sub>2</sub>, -CH(OEt)<sub>2</sub>, y -CH(OMe)(OEt).

25 Hemiacetal: -CH(OH)(OR'), en donde R<sup>1</sup> es un sustituyente de hemiacetal, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterocíclico C<sub>3-20</sub>, o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos hemiacetal incluyen, pero no se limitan a, -CH(OH)(OMe) y -CH(OH)(OEt).

30 Cetal: -CR(OR<sup>1</sup>)(OR<sup>2</sup>), en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son como se definieron para los acetales, y R es un sustituyente de cetal distinto del hidrógeno, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterocíclico C<sub>3-20</sub>, o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos cetal incluyen, pero no se limitan a, -C(Me)(OMe)<sub>2</sub>, -C(Me)(OEt)<sub>2</sub>, -C(Me)(OMe)(OEt), -C(Et)(OMe)<sub>2</sub>, -C(Et)(OEt)<sub>2</sub>, y -C(Et)(OMe)(OEt).

35 Hemicetal: -CR(OH)(OR<sup>1</sup>), en donde R<sup>1</sup> es como se definió para los hemiacetales, y R es un sustituyente de hemicetal distinto del hidrógeno, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterocíclico C<sub>3-20</sub>, o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos hemicetal incluyen, pero no se limitan a, -C(Me)(OH)(OMe), -C(Et)(OH)(OMe), -C(Me)(OH)(OEt), y -C(Et)(OH)(OEt).

40 Oxo (ceto, -ona): =O.

Tiona (tiocetona): =S.

45 Imino (imine): =NR, en donde R es un sustituyente de imino, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>, un grupo heterocíclico C<sub>3-20</sub>, o un grupo arilo C<sub>5-20</sub>, preferiblemente hidrógeno o un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos éster incluyen, pero no se limitan a, =NH, =NMe, =NEt, y =NPh.

Formilo (carbaldehído, carboxaldehído): -C(=O)H.

50 Acilo (ceto): -C(=O)R, en donde R es un sustituyente de acilo, por ejemplo, un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> (también denominado como grupo alquilacilo C<sub>1-7</sub> o alcanilo C<sub>1-7</sub>), un grupo heterocíclico C<sub>3-20</sub> (también denominado como grupo heterocicilacilo C<sub>3-20</sub>), o un grupo arilo C<sub>5-20</sub> (también denominado como grupo arilacilo C<sub>5-20</sub>), preferiblemente un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos acilo incluyen, pero no se limitan a, -C(=O)CH<sub>3</sub> (acetilo), -C(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (propionilo), -C(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (t-butililo), y -C(=O)Ph (benzoilo, fenona).

55 Carboxi (ácido carboxílico): -C(=O)OH.

Tiocarboxi (ácido tiocarboxílico): -C(=S)SH.

60 Tiocarboxi (ácido tiocarboxílico): -C(=O)SH.

Tionocarboxi (ácido tionocarboxílico): -C(=S)OH.

Ácido imídico: -C(=NH)OH.

65 Ácido hidroxámico: -C(=NOH)OH.

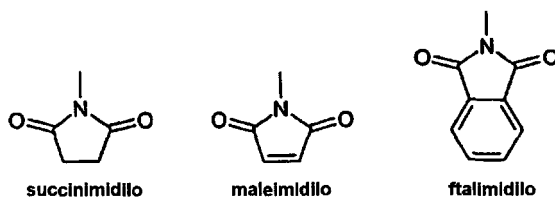
Éster (carboxilato, éster de ácido carboxílico, oxicarbonilo):  $-C(=O)OR$ , en donde R es un sustituyente de éster, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos éster incluyen, pero no se limitan a,  $-C(=O)OCH_3$ ,  $-C(=O)OCH_2CH_3$ ,  $-C(=O)OC(CH_3)_3$ , y  $-C(=O)OPh$ .

Aciloxi (éster invertido):  $-OC(=O)R$ , en donde R es un sustituyente de aciloxi, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos aciloxi incluyen, pero no se limitan a,  $-OC(=O)CH_3$  (acetoxi),  $-OC(=O)CH_2CH_3$ ,  $-OC(=O)C(CH_3)_3$ ,  $-OC(=O)Ph$ , y  $-OC(=O)CH_2Ph$ .

Oxicarboilo:  $-OC(=O)OR$ , en donde R es un sustituyente de éster, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos éster incluyen, pero no se limitan a,  $-OC(=O)OCH_3$ ,  $-OC(=O)OCH_2CH_3$ ,  $-OC(=O)OC(CH_3)_3$ , y  $-OC(=O)OPh$ .

Amido (carbamoilo, carbamilo, aminocarbonilo, carboxamida):  $-C(=O)NR^1R^2$ , en donde  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente sustituyentes de amino, tal como se definieron para los grupos amino. Los ejemplos de grupos amido incluyen, pero no se limitan a,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHCH_3$ ,  $-C(=O)N(CH_3)_2$ ,  $-C(=O)NHCH_2CH_3$ , y  $-C(=O)N(CH_2CH_3)_2$ , así como los grupos admino en los cuales  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman una estructura heterocíclica como en, por ejemplo, el piperidinocarbonilo, morfolinocarbonilo, tiomorfolinocarbonilo, y piperazinocarbonilo.

Acilamido (acilamino):  $-NR^1C(=O)R^2$ , en donde  $R^1$  es un sustituyente de amida, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , y  $R^2$  es un sustituyente de acilo, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos acilamido incluyen, pero no se limitan a,  $-NHC(=O)CH_3$ ,  $-NHC(=O)CH_2CH_3$ , y  $-NHC(=O)Ph$ .  $R^1$  y  $R^2$  pueden formar juntos una estructura cíclica, como en, por ejemplo, el succinimidilo, maleimidilo, y ftalimidilo:

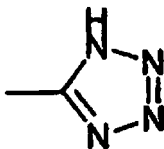


Tioamido (tiocarbamilo):  $-C(=S)NR^1R^2$ , en donde  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente sustituyentes de amino, tal como se definieron para los grupos amino. Los ejemplos de grupos tioamido incluyen, pero no se limitan a,  $-C(=S)NH_2$ ,  $-C(=S)NHCH_3$ ,  $-C(=S)N(CH_3)_2$ , y  $-C(=S)NHCH_2CH_3$ .

Ureído:  $-N(R^1)CONR^2R^3$  en donde  $R^2$  y  $R^3$  son independientemente sustituyentes de amino, como se definieron para los grupos amino, y  $R^1$  es un sustituyente de ureído, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente hidrógeno o un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos ureído incluyen, pero no se limitan a,  $-NHCONH_2$ ,  $-NHCONHMe$ ,  $-NHCONHt$ ,  $-NHCONMe_2$ ,  $-NHCONEt_2$ ,  $-NMeCONH_2$ ,  $-NMeCONHMe$ ,  $-NMeCONHt$ ,  $-NMeCONMe_2$ , y  $-NMeCONEt_2$ .

Guanidino:  $-NH-C(=NH)NH_2$ .

Tetrazolilo: un anillo aromático de cinco miembros que tiene cuatro átomos de nitrógeno y un átomo de carbono,



Amino:  $-NR^1R^2$ , en donde  $R^1$  y  $R^2$  son independientemente sustituyentes de amino, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-7}$  (también denominado como alquilamino  $C_{1-7}$  o alquilamino di- $C_{1-7}$ ), un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente H o un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , o, en el caso de un grupo amino "cíclico",  $R^1$  y  $R^2$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo heterocíclico que tiene de 4 a 8 átomos en el anillo. Los grupos amino puede ser primarios ( $-NH_2$ ), secundarios ( $-NHR^1$ ), o terciarios ( $-NHR^1R^2$ ), y en forma catiónica puede ser cuaternarios ( $-NR^1R^2R^3$ ). Los ejemplos de grupos amino incluyen, pero no se limitan a,  $-NH_2$ ,  $-NHCH_3$ ,  $-NHC(CH_3)_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ ,  $-N(CH_2CH_3)_2$ , y  $-NHPh$ . Los ejemplos de grupos amino cíclicos incluyen, pero no se limitan a, aziridino, azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, y tiomorfolino.

## ES 2 298 753 T3

Amidina (amidino):  $-C(=NR)NR^2$ , en donde cada R es un sustituyente de amidina, por ejemplo, hidrógeno, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente H o un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos tioamido incluyen, pero no se limitan a,  $-C(=NH)NH_2$ ,  $-C(=NH)NMe_2$ , y  $-C(=NMe)NMe_2$ .

Nitro:  $-NO_2$ .

Nitroso:  $-NO$ .

Azido:  $-N_3$ .

Ciano (nitrilo, carbonitrilo):  $-CN$ .

Isociano:  $-NC$ .

Cianato:  $-OCN$ .

Isocianato:  $-NCO$ .

Tiociano (tiocianato):  $-SCN$ .

Isotiociano (isotiocianato):  $-NCS$ .

Sulfidrilo (tiol, mercapto):  $-SH$ .

Tioéter (sulfuro):  $-SR$ , en donde R es un sustituyente de tioéter, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$  (también denominado como grupo alquiltio  $C_{1-7}$ ), un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos alquiltio  $C_{1-7}$  incluyen, pero no se limitan a,  $-SCH_3$  y  $-SCH_2CH_3$ .

Disulfuro:  $-SS-R$ , en donde R es un sustituyente de disulfuro, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$  (también denominado como alquildisulfuro  $C_{1-7}$ ). Los ejemplos de grupos alquildisulfuro  $C_{1-7}$  incluyen, pero no se limitan a,  $-SSCH_3$  y  $-SSCH_2CH_3$ .

Ácido sulfónico (sulfo):  $-S(=O)_2OH$ ,  $-SO_3H$ .

Sulfonato (éster de ácido sulfónico):  $-S(=O)_2OR$ , en donde R es un sustituyente de sulfonato, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos sulfonato incluyen, pero no se limitan a,  $-S(=O)_2OCH_3$  y  $-S(=O)_2OCH_2CH_3$ .

Ácido sulfinico:  $-S(=O)OH$ ,  $-SO_2H$ .

Sulfinato (éster de ácido sulfinico):  $-S(=O)OR$ , en donde R es un sustituyente de sulfinato, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos sulfinato incluyen, pero no se limitan a,  $-S(=O)OCH_3$  y  $-S(=O)OCH_2CH_3$ .

Sulfato:  $-OS(=O)_2OR$ ; en donde R es un sustituyente de sulfato, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos sulfato incluyen, pero no se limitan a,  $-OS(=O)_2OCH_3$  y  $-SO(=O)_2OCH_2CH_3$ .

Sulfona (sulfonilo):  $-S(=O)_2R$ , en donde R es un sustituyente de sulfona, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$  fluorado o perfluorado). Los ejemplos de grupos sulfato incluyen, pero no se limitan a,  $-S(=O)_2CH_3$  (metanosulfonilo, mesilo),  $-S(=O)_2CF_3$  (triflilo),  $-S(=O)_2CH_2CH_3$  (esilo),  $-S(=O)_2C_4F_9$  (nonaflilo),  $-S(=O)_2CH_2CF_3$  (tresilo),  $-S(=O)_2Ph$  (fenilsulfonilo, besilo), 4-metilfenilsulfonilo (tosilo), 4-clorofenilsulfonilo (closilo), 4-bromofenilsulfonilo (brosilo), 4-nitrofenilo (nosilo), 2-naftalensulfonato (napsilo), y 5-dimetilamino-naftalen-1-ilsulfonato (dansilo).

Sulfina (sulfinilo, sulfóxido):  $-S(=O)R$ , en donde R es un sustituyente de sulfina, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos sulfina incluyen, pero no se limitan a,  $-S(=O)CH_3$  y  $-S(=O)CH_2CH_3$ .

Sulfoniloxi:  $-OS(=O)_2R$ ; en donde R es un sustituyente de sulfoniloxi, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos sulfoniloxi incluyen, pero no se limitan a,  $-OS(=O)_2CH_3$  (mesilato) y  $-OS(=O)_2CH_2CH_3$  (esilato).

Sulfiniloxi:  $-OS(=O)R$ ; en donde R es un sustituyente de sulfiniloxi, por ejemplo, un grupo alquilo  $C_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $C_{3-20}$ , o un grupo arilo  $C_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $C_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos sulfiniloxi incluyen, pero no se limitan a,  $-OS(=O)CH_3$  y  $-OS(=O)CH_2CH_3$ .

## ES 2 298 753 T3

Sulfamino:  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ , en donde  $\text{R}^1$  es un sustituyente de amino, tal como se definió para los grupos amino. Los ejemplos de grupos sulfamino incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{OH}$  y  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ .

Sulfonamino:  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ , en donde  $\text{R}^1$  es un sustituyente de amino, como se definió para los grupos amino, y  $\text{R}$  es un sustituyente de sulfonamino, por ejemplo, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos sulfonamino incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$  y  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_5$ .

Sulfinamino:  $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})\text{R}$ , en donde  $\text{R}^1$  es un sustituyente de amino, como se definió para los grupos amino, y  $\text{R}$  es un sustituyente de sulfinamino, por ejemplo, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ . Los ejemplos de grupos sulfinamino incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{NHS}(=\text{O})\text{CH}_3$  y  $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ .

Sulfamilo:  $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ , en donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son independientemente sustituyentes de amino, tal como se definieron para los grupos amino. Los ejemplos de grupos sulfamilo incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ , y  $-\text{S}(=\text{O})\text{NHPh}$ .

Sulfonamido:  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^1\text{R}^2$ , en donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son independientemente sustituyentes de amino, tal como se definieron para los grupos amino. Los ejemplos de grupos sulfonamido incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_3)$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ , y  $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHPh}$ .

Fosfino (fosfina):  $-\text{PR}^2$ , en donde  $\text{R}$  es un sustituyente de fosfino, por ejemplo,  $-\text{H}$ , un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferiblemente  $-\text{H}$ , un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ . Los ejemplos de grupos fosfino incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{PH}_2$ ,  $-\text{P}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{P}(\text{t-Bu})_2$ , y  $-\text{P}(\text{Ph})_2$ .

Fosfo:  $-\text{P}(=\text{O})_2$ .

Fosfinilo (óxido de fosfina):  $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^2$ , en donde  $\text{R}$  es un sustituyente de fosfinilo, por ejemplo, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferiblemente un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ . Los ejemplos de grupos fosfinilo incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{t-Bu})_2$ , y  $-\text{P}(=\text{O})(\text{Ph})_2$ .

Ácido fosfónico (fosfono):  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ .

Fosfonato (éster de fosfono):  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR})_2$ , en donde  $\text{R}$  es un sustituyente de fosfonato, por ejemplo,  $-\text{H}$ , un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferiblemente  $-\text{H}$ , un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ . Los ejemplos de grupos fosfonato incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{P}(=\text{O})(\text{O-t-Bu})_2$ , y  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OPh})_2$ .

Ácido fosfórico (fosfonooxi):  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ .

Fosfato (éster de fosfonooxi):  $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR})_2$ , en donde  $\text{R}$  es un sustituyente de fosfato, por ejemplo,  $-\text{H}$ , un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferiblemente  $-\text{H}$ , un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ . Los ejemplos de grupos fosfato incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{O-t-Bu})_2$ , y  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OPh})_2$ .

Ácido fosforoso:  $-\text{OP}(\text{OH})_2$ .

Fosfito:  $-\text{OP}(\text{OR})_2$ , en donde  $\text{R}$  es un sustituyente de fosfito, por ejemplo,  $-\text{H}$ , un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferiblemente  $-\text{H}$ , un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ . Los ejemplos de grupos fosfito incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{OP}(\text{OCH}_3)_2$ ,  $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OP}(\text{O-t-Bu})_2$ , y  $-\text{OP}(\text{OPh})_2$ .

Fosforamidito:  $-\text{OP}(\text{OR}^1)-\text{NR}^2_2$ , en donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son sustituyentes de fosforamidito, por ejemplo,  $-\text{H}$ , un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  (opcionalmente sustituido), un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferiblemente  $-\text{H}$ , un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ . Los ejemplos de grupos fosforamidito incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ , y  $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN})-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ .

Fosforamidato:  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^1)-\text{NR}^2_2$ , en donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son sustituyentes de fosforamidato, por ejemplo,  $-\text{H}$ , un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  (opcionalmente sustituido), un grupo heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ , preferiblemente  $-\text{H}$ , un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , o un grupo arilo  $\text{C}_{5-20}$ . Los ejemplos de grupos fosforamidato incluyen, pero no se limitan a,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ , y  $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN})-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ .

En muchos casos, los propios sustituyentes pueden estar sustituidos. Por ejemplo, un grupo alquilo  $\text{C}_{1-7}$  puede sustituirse con, por ejemplo, hidroxil (también denominado como grupo hidroxilalquilo  $\text{C}_{1-7}$ ), un grupo alcoxi  $\text{C}_{1-7}$  (también denominado como grupo alkoxilalquilo  $\text{C}_{1-7}$ ), amino (también denominado como un grupo aminoalquilo  $\text{C}_{1-7}$ ), halógeno (también denominado como un grupo haloalquilo  $\text{C}_{1-7}$ ), carboxi (también denominado como un grupo carboxialquilo  $\text{C}_{1-7}$ ), y arilo  $\text{C}_{5-20}$  (también denominado como grupo aril- $\text{C}_{5-20}$ -alquilo- $\text{C}_{1-7}$ ).

De forma similar, un grupo arilo C<sub>5-20</sub> puede estar sustituido con, por ejemplo, hidroxilo (también denominado como grupo hidroxiarilo C<sub>5-20</sub>), halógeno (también denominado como grupo haloarilo C<sub>5-20</sub>), amino (también denominado como un grupo aminoarilo C<sub>5-20</sub>, por ejemplo, como en la anilina), alquilo C<sub>1-7</sub> (también denominado como un grupo alquilo-C<sub>1-7</sub>-arilo-C<sub>5-20</sub>, por ejemplo, como en el tolueno), y alcoxi C<sub>1-7</sub> (también denominado como un grupo alcoxi-C<sub>1-7</sub>-arilo-C<sub>5-20</sub>, por ejemplo, como en el anisol).

Estos y otros ejemplos específicos de tales sustituyentes sustituidos se describen más abajo.

Grupo haloalquilo C<sub>1-7</sub>: El término “grupo haloalquilo C<sub>1-7</sub>”, tal como se usan en la presente invención, se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> en el cual se ha remplazado al menos un átomo de hidrógeno (por ejemplo, 1, 2, 3) con un átomo de halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, I). Si se ha remplazado más de un átomo de hidrógeno con un átomo de halógeno, los átomos de halógeno pueden ser independientemente el mismo o diferente. Cada átomos de hidrógeno puede remplazarse con un átomo de halógeno, en cuyo caso el grupo puede denominarse de forma conveniente como “grupo perhaloalquilo C<sub>1-7</sub>”. Los ejemplos de haloalquilos C<sub>1-7</sub> incluyen, pero no se limitan a, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>F, -CCl<sub>3</sub>, -CBr<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, y -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>. haloalcoxi C<sub>1-7</sub>: -OR, en donde R es un grupo haloalquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de grupos haloalquilo C<sub>1-7</sub> incluyen, pero no se limitan a, -OCF<sub>3</sub>, -OCHF<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>F, -OCCl<sub>3</sub>, -OCBr<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F, -OCH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>, y -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

Grupo hidroxialquilo C<sub>1-7</sub>: El término “grupo hidroxialquilo C<sub>1-7</sub>”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> en el cual se ha remplazado al menos un átomo de hidrógeno con un grupo hidroxilo. Los ejemplos de grupos hidroxialquilo C<sub>1-7</sub> incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, y -CH(OH)CH<sub>2</sub>OH.

Grupo carboxialquilo C<sub>1-7</sub>: El término “grupo carboxialquilo C<sub>1-7</sub>”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> en el cual se ha remplazado al menos un átomo de hidrógeno con un grupo carboxilo. Los ejemplos de grupos carboxialquilo C<sub>1-7</sub> incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>COOH y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH.

Grupo aminoalquilo C<sub>1-7</sub>: El término “grupo aminoalquilo C<sub>1-7</sub>”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un grupo alquilo C<sub>1-7</sub> en el cual se ha remplazado al menos un átomo de hidrógeno con un grupo amino. Los ejemplos de grupos aminoalquilo C<sub>1-7</sub> incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

Aminoalquilamino C<sub>1-7</sub>: El término “grupo aminoalquilamino C<sub>1-7</sub>”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un grupo amino, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en el cual uno de los sustituyentes, R<sup>1</sup> o R<sup>2</sup>, es él mismo un grupo aminoalquilo C<sub>1-7</sub> (-C<sub>1-7</sub>alquil-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>). Los aminoalquiloamino C<sub>1-7</sub> pueden representarse, por ejemplo, mediante la fórmula -NR<sup>1</sup>-alquilo C<sub>1-7</sub>-NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>. Los ejemplos de grupos amino amino-alquilamino-C<sub>1-7</sub>alkylamino incluyen, pero no se limitan a grupos de la fórmula -NR<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, en donde n es 1 a 6, por ejemplo, -NHCH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>NH<sub>2</sub>, -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>NH(Me), -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH(Me), -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH(Me), -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH(Me), -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>NH(Me), -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NH(Me), -NHCH<sub>2</sub>NH(Et), -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH(Et), -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NH(Et), -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>NH(Et), -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>NH(Et), y -NH(CH<sub>2</sub>)<sub>6</sub>NH(Et).

Cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>-alquilo-C<sub>1-7</sub>: El término “cicloalquilo-C<sub>3-7</sub>-alquilo-C<sub>1-7</sub>”, tal como se usa en la presente invención, describe ciertos grupos alquilo C<sub>1-7</sub> que han sido sustituidos con un grupo cicloalquilo C<sub>3-7</sub>. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, y ciclohexilmetilo.

Cicloalquenilo-C<sub>3-7</sub>-alquilo-C<sub>1-7</sub>: El término “cicloalquenilo-C<sub>3-7</sub>-alquilo-C<sub>1-7</sub>”, tal como se usa en la presente invención, describe ciertos grupos alquilo C<sub>1-7</sub> que han sido sustituidos con un grupo cicloalquenilo C<sub>3-7</sub>. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropenilmetilo y ciclohexenilmetilo.

Alquilo-C<sub>1-7</sub>-arilo-C<sub>5-20</sub>: El término “alquilo-C<sub>1-7</sub>-arilo-C<sub>5-20</sub>”, tal como se usa en la presente invención, describe ciertos grupos arilo C<sub>5-20</sub> que han sido sustituidos con un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, tolilo (como en tolueno), xililo (como en xileno), mesitilo (como en mesitileno), estirilo (como en estireno), y cumenilo (como en cumeno).

Alquilo-C<sub>1-7</sub>-ariloxi-C<sub>5-20</sub>: El término “alquilo-C<sub>1-7</sub>-ariloxi-C<sub>5-20</sub>”, tal como se usa en la presente invención, describe ciertos grupos ariloxi C<sub>5-20</sub> que han sido sustituidos con un grupo alquilo C<sub>1-7</sub>. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, toliloxi, xililoxi, mesitiloxi, y cumeniloxi.

Arilo-C<sub>5-20</sub>-alquilo-C<sub>1-7</sub>: El término “arilo-C<sub>5-20</sub>-alquilo-C<sub>1-7</sub>”, tal como se usa en la presente invención, describe ciertos grupos alquilo C<sub>1-7</sub> que han sido sustituidos con un grupo arilo C<sub>5-20</sub>. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, bencilo (fenilmetilo), tolilmetilo, feniletilo, trifenilmetilo (tritol), y cinamilo (3-fenil-2-propenilo, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-).

Arilo-C<sub>5-20</sub>-alcoxi-C<sub>1-7</sub>: El término “arilo-C<sub>5-20</sub>-alcoxi-C<sub>1-7</sub>”, tal como se usa en la presente invención, describe ciertos grupos alcoxi C<sub>1-7</sub> que han sido sustituidos con un grupo arilo C<sub>5-20</sub>. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, benciloxi, tolilmetoxi, y feniletoxi.

Halorarilo C<sub>5-20</sub>: El término “haloarilo C<sub>5-20</sub>”, tal como se usa en la presente invención, describe ciertos grupos arilo C<sub>5-20</sub> que han sido sustituidos con uno o más grupos halógeno. Los ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a, halofenilo (por ejemplo, fluorofenilo, clorofenilo, bromofenilo, o yodofenilo, estén sustituidos en orto, meta, o para), dihalofenilo, trihalofenilo, tetrahalofenilo, y pentahalofenilo.

*Incluye otras formas*

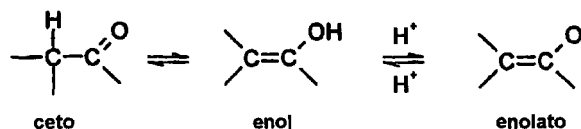
A menos que se indique lo contrario, los anteriores compuestos incluyen las bien conocidas formas iónicas, salinas, solvatos, y protegidas de estos sustituyentes. Por ejemplo, una referencia al ácido carboxílico (-COOH) incluye también la forma aniónica (carboxilato, -COO<sup>-</sup>), una sal o solvato del mismo, así como las formas protegidas convencionales. De forma similar, una referencia a un grupo amino incluye la forma protonada (-N<sup>+</sup>HR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>), un sal o solvato del grupo amino, por ejemplo, una sal de hidrocloreto, así como las formas protegidas convencionales de un grupo amino. De forma similar, una referencia a un grupo hidroxilo incluye también la forma aniónica (-O<sup>-</sup>), una sal o solvato del mismo, así como las formas protegidas convencionales de un grupo hidroxilo.

*Isómeros, sales, solvatos, formas protegidas, y profármacos*

Ciertos compuestos pueden existir en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas, epiméricas, estereoisoméricas, tautoméricas, conformacionales, o anoméricas determinadas, incluyendo, pero no limitándose a, formas cis y trans; formas E y Z, formas c-, t-, y r-; formas endo y exo; formas R, S y meso; formas D y L, formas d e l; formas (+) y (-); formas ceto, enol y enolato; formas syn y anti; formas sinclinal y anticlinal; formas  $\alpha$  y  $\beta$ ; formas axial y ecuatorial; formas en bote, silla, bote torcido, sobre y medio silla; y combinaciones de las mismas, a partir de ahora denominadas de forma conjunta como “isómeros” (o “formas isoméricas”).

Debe destacarse que, excepto como se discute más abajo para las formas tautoméricas, explícitamente excluidas del término “isómeros”, tal como se usa en la presente invención, son isómeros estructurales (o constitucionales) (es decir, isómeros que difieren en las conexiones entre átomos en vez de meramente por la posición de los átomos en el espacio). Por ejemplo, una referencia a un grupo metoxi, -OCH<sub>3</sub>, no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, un grupo hidroximetilo, -CH<sub>2</sub>OH. De forma similar, una referencia al ortoclorofenilo no debe interpretarse como una referencia a su isómero estructural, meta-clorofenilo. No obstante, una referencia a una clase de estructura bien puede incluir formas estructuralmente isoméricas que se hallan dentro de esa clase (por ejemplo, alquilo C<sub>1-7</sub> incluye el n-propilo e iso-propilo; butilo incluye n-, iso-, sec-, y tert-butilo; metoxifenilo incluye orto-, meta-, y para-metoxifenilo).

La exclusión anterior no se aplica a las formas tautoméricas, por ejemplo, a las formas ceto, enol y enolato, como en, por ejemplo, los siguientes pares tautoméricos: ceto/enol (ilustrado más abajo), imina/enamina, amida/imino alcohol, amidina/amidina, nitroso/oxima, tiocetona/enetiol, N-nitroso/hidroxiazó, y nitro/aci-nitro.



Debe destacarse que en el término “isómero” se hallan específicamente incluidos los compuestos con una o más sustituciones isotópicas. Por ejemplo, H puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo <sup>1</sup>H, <sup>2</sup>H (D), y <sup>3</sup>H (T); C puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo <sup>12</sup>C, <sup>13</sup>C, y <sup>14</sup>C; O puede estar en cualquier forma isotópica, incluyendo <sup>16</sup>O y <sup>18</sup>O; y similares.

A menos que se indique lo contrario, una referencia a un compuesto determinado incluye la totalidad de tales formas, incluyendo (completa o parcialmente) las mezclas racémicas y de otro tipo del mismo. Los procedimientos para la preparación (por ejemplo, síntesis asimétrica) y separación (por ejemplo, cristalización fraccional y medios cromatográficos) de tales formas isoméricas, o son conocidos en el estado de la técnica, o pueden alcanzarse fácilmente adaptando los procedimientos enseñados en la presente invención, o procedimientos conocidos, de una forma conocida.

A menos que se indique lo contrario, una referencia a un compuesto determinado incluye también las formas iónicas, sales, solvatos y formas protegidas del mismo, por ejemplo, tal como se discute más abajo.

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular una sal correspondiente del compuesto activo, por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables se discuten en Berge *et al.*, 1977, “Pharmaceutically Acceptable Salts”, *J. Pharm. Sci.*, Vol. 66, pp. 1-19.

Por ejemplo, si el compuesto es aniónico, o tiene un grupo funcional que puede ser aniónico (por ejemplo, -COOH puede ser -COO<sup>-</sup>), entonces puede formarse una sal con un catión apropiado. Los ejemplos de cationes inorgánicos apropiados incluyen, pero no se limitan a, iones de metales alcalinos tales como Na<sup>+</sup> y K<sup>+</sup>, cationes de tierras alcalinas tales como Ca<sup>2+</sup> y Mg<sup>2+</sup>, y otros cationes tales como Al<sup>3+</sup>. Los ejemplos de cationes orgánicos apropiados incluyen, pero no se limitan a, ion amonio (es decir, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) y los iones de amonio sustituidos (por ejemplo, NH<sub>3</sub>R<sup>+</sup>, NH<sub>2</sub>R<sup>2+</sup>, NHR<sup>3+</sup>, NR<sup>4+</sup>). Son ejemplos de algunos iones de amonio sustituidos apropiados los derivados de: etilamina, dietilamina, dicitlohexilamina, trietilamina, butilamina, etilenediamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, bencilamina, fenilbencilamina, colina, meglumina, y trometamina, así como los aminácidos, tales como la lisina y arginina. Un ejemplo de un ion amonio cuaternario común es el N(CH<sub>3</sub>)<sub>4</sub><sup>+</sup>.

Si el compuesto es catiónico, o tiene un grupo funcional que puede ser catiónico (por ejemplo,  $-\text{NH}_2$  puede ser  $-\text{NH}_3^+$ ), entonces puede formarse una sal con un anión apropiado. Los ejemplos de aniones inorgánicos apropiados incluyen, pero no se limitan a los derivados de los siguientes ácidos inorgánicos: clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, sulfuroso, nítrico, nitroso, fosfórico, y fosforoso.

Los ejemplos de aniones orgánicos apropiados incluyen, pero no se limitan a los derivados de los siguientes ácidos orgánicos: 2-acetoxibenzoico, acético, ascórbico, aspártico, benzoico, camforsulfónico, cinnámico, cítrico, edético, etanodisulfónico, etanosulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, hidroximaléico, hidroxinaftaleno, carboxílico, isetiónico, láctico, lactobiónico, láurico, maleico, málico, metanosulfónico, mícico, oleico, oxálico, palmítico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fenilsulfónico, propiónico, pirúvico, salicílico, esteárico, succínico, sulfanílico, tartárico, toluenesulfónico, y valérico. Los ejemplos de aniones orgánicos poliméricos apropiados incluyen, pero no se limitan a los derivados de los siguientes ácidos poliméricos: ácido tánico, carboximetilcelulosa.

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular un solvato correspondiente del compuesto activo. El término “solvato” se usa en la presente invención en el sentido convencional para referirse a un complejo de soluto (por ejemplo, el compuesto activo, una sal del compuesto activo) y solvente. Si el solvente es agua, el solvato puede mencionarse convenientemente como un hidrato, por ejemplo, un monohidrato, un dihidrato, un trihidrato, etcétera.

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto activo en una forma químicamente protegida. El término “forma químicamente protegida” se usa en la presente invención en el sentido convencional, y se refiere a un compuesto en el cual uno o más grupos funcionales reactivos están protegidos de reacciones químicas no deseables en condiciones especificadas (por ejemplo, pH, temperatura, radiación, solvente, y similares). En la práctica, se emplean procedimientos bien conocidos para hacer no reactivo, de forma reversible, un grupo funcional, el cual, de otro modo, será reactivo en las condiciones especificadas. En una forma químicamente protegida, uno o más grupos reactivos están en forma de un grupo protegido o protector (también conocido como grupo enmascarado o enmascarador, o grupo bloqueador o bloqueante). Mediante la protección de un grupo funcional reactivo, pueden llevarse a cabo las reacciones que implican otros grupos funcionales reactivos no protegidos, sin afectar el grupo protegido; el grupo protector puede eliminarse, habitualmente en un paso subsiguiente, sin afectar sustancialmente el resto de la molécula. Consultar, por ejemplo, *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. Green y P. Wuts; 3ª edición; John Wiley and Sons, 1999).

Una amplia variedad de tales procedimientos “protectores”, “bloqueadores” o “enmascaradores” son ampliamente usados y bien conocidos en la síntesis orgánica. Por ejemplo, un compuesto que tiene dos grupos funcionales reactivos no equivalentes, ambos de los cuales serían reactivos en condiciones específicas, puede derivatizarse para hacer que uno de los grupos esté “protegido” y, por tanto, no sea reactivo en las condiciones especificadas; protegido de ese modo, el compuesto puede usarse como un reactivo que tiene efectivamente sólo un grupo funcional reactivo. Una vez se ha completado la reacción deseada (que implica el otro grupo funcional), el grupo protegido puede “desprotegerse” para devolverlo a su funcionalidad original.

Por ejemplo, un grupo hidroxilo puede protegerse como un éter ( $-\text{OR}$ ) o un éster ( $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ ), por ejemplo, como: un éster de *t*-butilo; un éter de bencilo, benzhidrido (difenilmetilo), o tritilo (trifenilmetilo); un éster de trimetilsililo o *t*-butildimetilsililo; o un acetiléster ( $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{OAc}$ ).

Por ejemplo, un grupo aldehído o cetona puede protegerse respectivamente como un acetal ( $\text{R}-\text{CH}(\text{OR})_2$ ) o cetal ( $\text{R}^2\text{C}(\text{OR})_2$ ), en el cual el grupo carbonilo ( $>\text{C}=\text{O}$ ) se convierte en un diéter ( $>\text{C}(\text{OR})_2$ ) mediante reacción con, por ejemplo, un alcohol primario. El grupo aldehído o cetona se regenera fácilmente mediante hidrólisis usando un gran exceso de agua en presencia de ácido.

Por ejemplo, un grupo amino puede protegerse, por ejemplo, como una amida ( $-\text{NRCO}-\text{R}$ ) o un uretano ( $-\text{NRCOOR}$ ), por ejemplo, como: una metilamida ( $-\text{NHCO}-\text{CH}_3$ ); una benciloxiamida ( $-\text{NHCO}-\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{NH}-\text{Cbz}$ ); como una *t*-butoxiamida ( $-\text{NHCO}-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{NH}-\text{Boc}$ ); una 2-bifenil-2-propoxiamida ( $-\text{NHCO}-\text{OC}(\text{CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{NH}-\text{Bpoc}$ ), como una 9-fluorenilmetoxiamida ( $-\text{NH}-\text{Fmoc}$ ), como una 6-nitroveratriloaxiamida ( $-\text{NH}-\text{Nvoc}$ ), como una 2-trimetilsililetiloxiamida ( $\text{NH}-\text{Teoc}$ ), como una 2,2,2-tricloroetiloxiamida ( $-\text{NH}-\text{Troc}$ ), como una aliloxiamida ( $-\text{NH}-\text{Alloc}$ ), como una 2-(fenilsulfonil)etiloxiamida ( $-\text{NH}-\text{Psec}$ ); o, en los casos apropiados (por ejemplo, aminas cíclicas), como un radical nitróxido ( $>\text{N}-\text{O}\bullet$ ).

Por ejemplo, un grupo ácido carboxílico puede protegerse como un éster, por ejemplo, como: un alquil  $\text{C}_{1-7}$  éster (por ejemplo, un metiléster; un *t*-butiléster); un haloalquil  $\text{C}_{1-7}$  éster (por ejemplo, un trihaloalquil  $\text{C}_{1-7}$  éster); un tri alquilsilil  $\text{C}_{1-7}$  alquil  $\text{C}_{1-7}$  éster, o un aril  $\text{C}_{5-20}$  alquil  $\text{C}_{1-7}$  éster (por ejemplo, un benciléster; un nitrobenciléster); o como una amida, por ejemplo, como una metilamida.

Por ejemplo, un grupo tiol puede protegerse como un tioéter ( $-\text{SR}$ ), por ejemplo, como: un benciltioéter; un acetamidometiléster ( $-\text{S}-\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$ ).

Puede ser conveniente o deseable preparar, purificar y/o manipular el compuesto activo en la forma de un profármaco. El término “profármaco”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a un compuesto que, cuando es metabolizado (por ejemplo, *in vivo*), rinde el compuesto activo deseado. Típicamente, el profármaco es inactivo,

o menos activo que el compuesto activo, pero puede proporcionar propiedades de manipulación, administración o metabólicas ventajosas.

Por ejemplo, algunos profármacos son ésteres del compuesto activo (por ejemplo, un éster metabólicamente lábil y fisiológicamente aceptable). Durante el metabolismo, el grupo éster ( $-C(=O)OR$ ) es cortado para rendir el fármaco activo. Tales ésteres pueden formarse mediante esterificación, por ejemplo, de cualquiera de los grupos ácido carboxílico ( $-C(=O)OH$ ) del compuesto progenitor, con, cuando sea apropiado, protección previa de cualesquier otros grupos reactivos presentes en el compuesto progenitor, seguido por la desprotección, si se precisa.

Los ejemplos de tales ésteres metabólicamente lábiles incluyen los de la fórmula  $-C(=O)OR$ , en donde R es:

alquilo  $C_{1-7}$  (por ejemplo, -Me, -Et, -nPr, -iPr, -nBu, -sBu, -iBu, -tBu);

aminoalquilo  $C_{1-7}$  (por ejemplo, aminoetilo; 2-(N,N-dietilamino)etilo; 2-(4-morfolino)etilo); y

aciloxi-alquilo  $C_{1-7}$  (por ejemplo, aciloximetilo;

aciloxietilo;

pivaloiloximetilo;

acetoximetilo;

1-acetoxietilo;

1-(1-metoxi-1-metil)etil-carboniloxietilo; 1-(benzoiloxi)etilo;

isopropoxi-carboniloximetilo;

1-isopropoxi-carboniloxietilo;

ciclohexil-carboniloximetilo;

1-ciclohexil-carboniloxietilo;

ciclohexiloxi-carboniloximetilo;

1-ciclohexiloxi-carboniloxietilo;

(4-tetrahidropirani) carboniloximetilo;

1-(4-tetrahidropirani)carboniloxietilo;

(4-tetrahidropirani)carboniloximetilo; y

1-(4-tetrahidropirani)carboniloxietil).

También, algunos profármacos se activan enzimáticamente para rendir el compuesto activo, o un compuesto que, a partir de una reacción química adicional, rinde el compuesto activo (por ejemplo, como en ADEPT, GDEPT, LIDEPT, etcétera). Por ejemplo, el profármaco puede ser un derivado del azúcar u otros conjugados glicosídicos, o puede ser un derivado éster del aminoácido.

#### *Acrónimos*

Por conveniencia, muchos grupos químicos se representan usando abreviaturas bien conocidas, incluyendo, pero no limitándose a, metilo (Me), etilo (Et), n-propilo (nPr), iso-propilo (iPr), n-butilo (nBu), sec-butilo (sBu), iso-butilo (iBu), tert-butilo (tBu), n-hexilo (nHex), ciclohexilo (cHex), fenilo (Ph), bifenilo (biPh), bencilo (Bn), naftilo (naf), metoxi (MeO), etoxi (EtO), benzoilo (Bz), y acetilo (Ac).

Por conveniencia, muchos grupos químicos se representan usando abreviaturas bien conocidas, incluyendo, pero no limitándose a, metanol (MeOH), etanol (EtOH), iso-propanol (i-PrOH), metiletilcetona (MEK), éter o dietiléter (Et<sub>2</sub>O), ácido acético (AcOH), diclorometano (cloruro de metileno, DCM), acetonitrilo (ACN), ácido trifluoroacético TFA), dimetilformamida (DMF), tetrahidrofurano (THF), y dimetilsulfóxido (DMSO).

#### *Síntesis química*

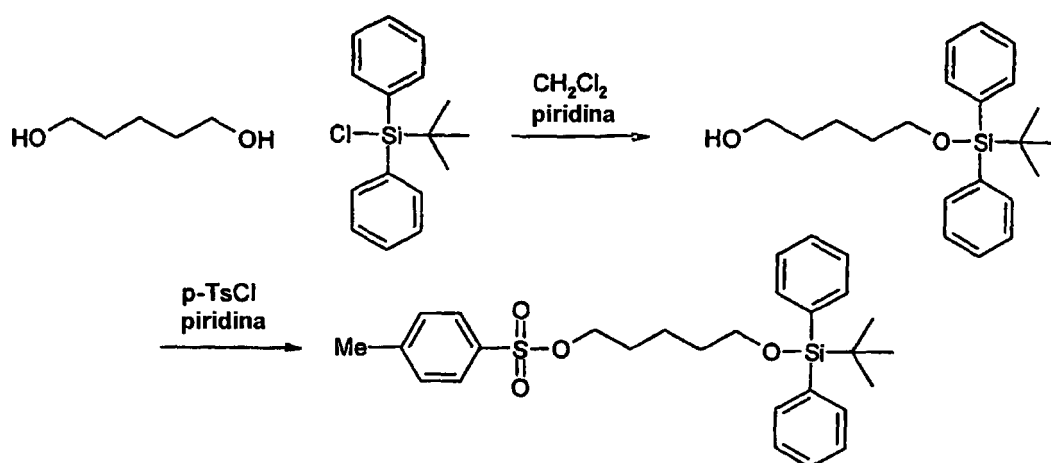
Los compuestos apropiados para su uso en la presente invención pueden sintetizarse usando procedimientos conocidos. Los reactivos e intermediarios apropiados están disponibles comercialmente. Adicionalmente, en la presente invención se describen varios procedimientos para la síntesis químicas de compuestos apropiados para su uso en la

presente invención. Estos procedimientos pueden modificarse y/o adaptarse de formas conocidas con objeto de facilitar la síntesis de compuestos adicionales apropiados para su uso en la presente invención.

Más abajo se describen ejemplos de algunos procedimientos apropiados para la síntesis de los compuestos de la presente invención.

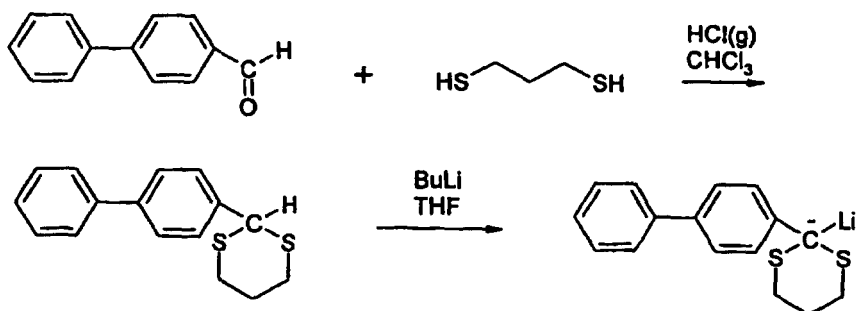
En un enfoque, primero se mono-protecte un alcanidol apropiado, por ejemplo, usando tert-butil-cloro-difenil-silano, y a continuación se mono-activa, por ejemplo, con cloruro de para-tosilo. Un ejemplo de un procedimiento semejante se muestra en el esquema siguiente.

Esquema 1



Por separado, se hace reaccionar un arilaldehído con 1,3-ditiopropano para formar el correspondiente derivado 1,3-ditiano, el cual se litia a continuación, por ejemplo, con butil-litio. Un ejemplo de un procedimiento semejante se muestra en el esquema siguiente.

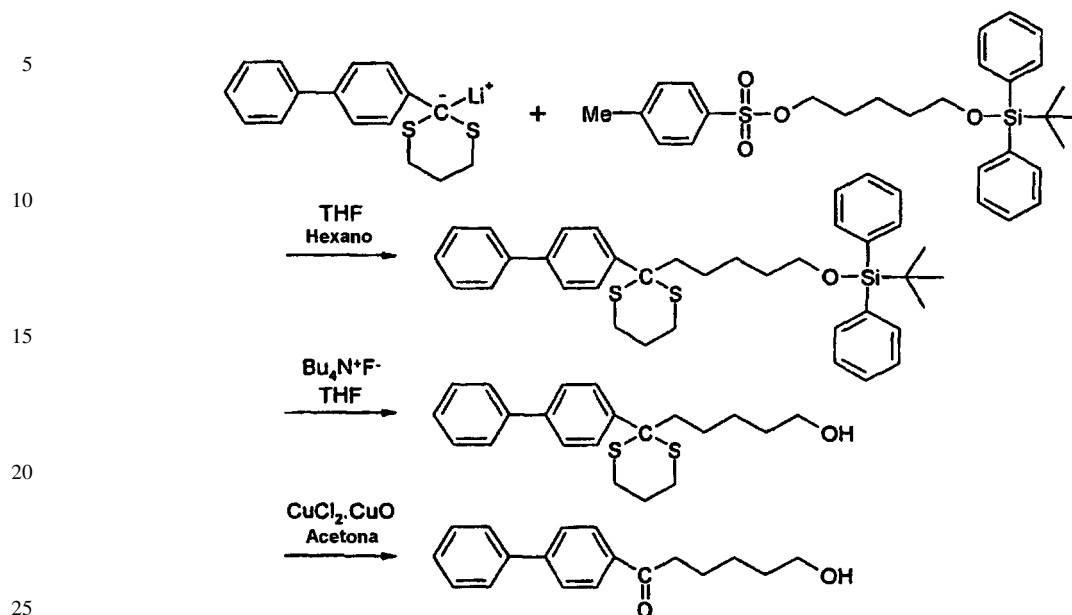
Esquema 2



El derivado 1,3-ditiano litiado se hace reaccionar a continuación con el alcano monoprotegido, monoactivado descrito más arriba. A continuación se elimina el grupo protector sililo, por ejemplo, usando fluoruro de tetrabutylamonio. Finalmente, el grupo 1,3-ditiano se elimina y se convierte de nuevo en un grupo carbonilo, por ejemplo, usando cloruro de cobre/óxido de cobre, para rendir el compuesto diana (aril-hidroxiálquil-cetona). Un ejemplo de un procedimiento semejante se muestra en el esquema siguiente.

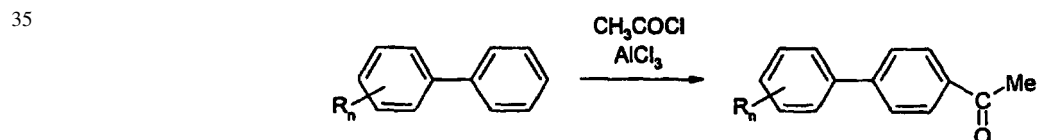
# ES 2 298 753 T3

Esquema 3



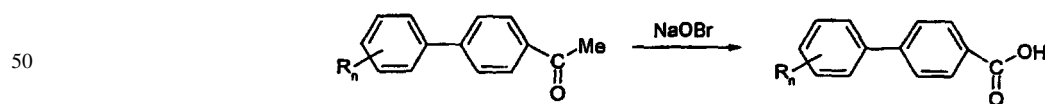
En otro enfoque, un compuesto arilo apropiado se convierte primero en una aril-metil-cetona, por ejemplo, en una reacción de Friedel-Crafts, usando, por ejemplo, cloruro de acetilo con cloruro de aluminio. Un ejemplo de un procedimiento semejante se muestra en el esquema siguiente.

Esquema 4



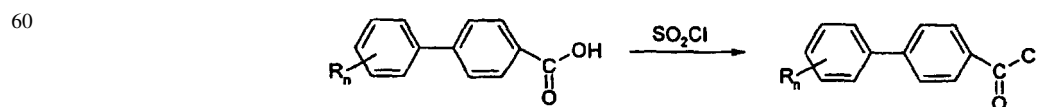
La aril-metil-cetona se oxida a continuación para formar un aril-ácido carboxílico, por ejemplo, usando NaOBr. Un ejemplo de un procedimiento semejante se muestra en el esquema siguiente.

Esquema 5



El aril-ácido carboxílico se convierte entonces en un aril-acil-haluro, por ejemplo, usando cloruro de tionilo. Un ejemplo de un procedimiento semejante se muestra en el esquema siguiente.

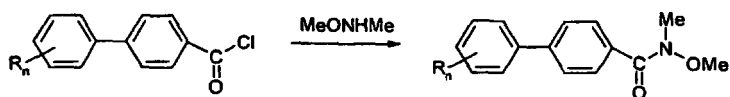
Esquema 6



El aril-acil-haluro se convierte a continuación en un carbamato reactivo (por ejemplo, una amida de Weinreb), usando, por ejemplo, hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina. Un ejemplo de un procedimiento semejante se muestra en el esquema siguiente.

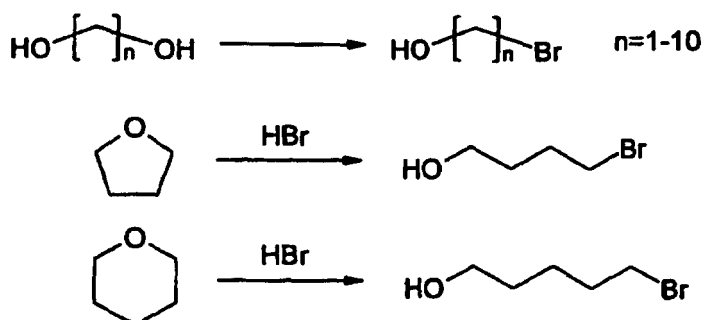
## ES 2 298 753 T3

Esquema 7



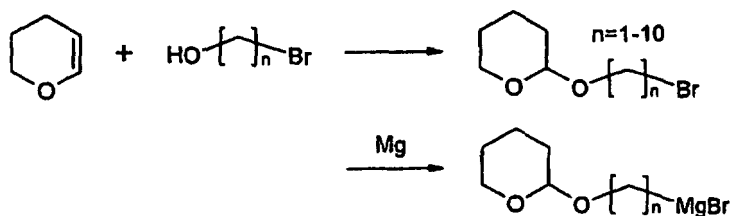
Por separado, se prepara una haloalcohol apropiado, por ejemplo, a partir de un diol o éter cíclico correspondiente (por ejemplo, THF, THP), por ejemplo, usando HBr. Un ejemplo de un procedimiento semejante se muestra en el esquema siguiente.

Esquema 8



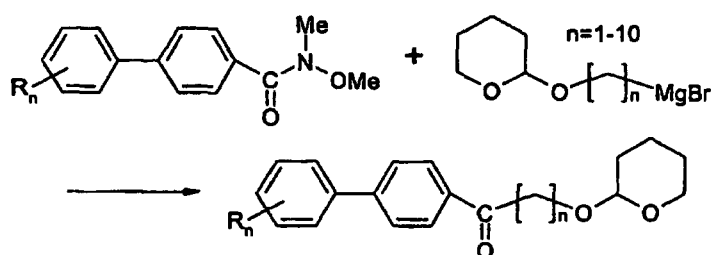
El haloalcohol se hace reaccionar a continuación con hidropirano para formar el correspondiente éter de tetrahidropirano, el cual se hace reaccionar a continuación con magnesio para formar el correspondiente reactivo de Grignard. Un ejemplo de un procedimiento semejante se muestra en el esquema siguiente.

Esquema 9



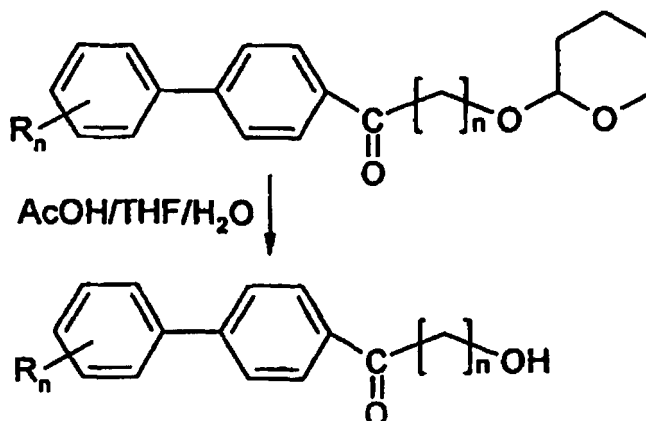
El reactivo de Grignard se hace reaccionar entonces con una amida de Weinreb apropiada, descrita más arriba, para formar la correspondiente aril-tetrahidropiranoalquil-cetona. Se muestra un ejemplo en el esquema siguiente.

Esquema 10



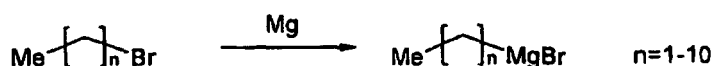
El grupo protector tetrahidropirano se elimina a continuación usando, por ejemplo, uno de una variedad de procedimientos simples conocidos (tal como comentaron, por ejemplo, Green y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 1999, J. Wiley, Nueva York, pp. 49-54), para rendir el compuesto diana (aryl-hidroalquil-cetona). Un ejemplo de un procedimiento semejante se muestra en el esquema siguiente.

Esquema 11

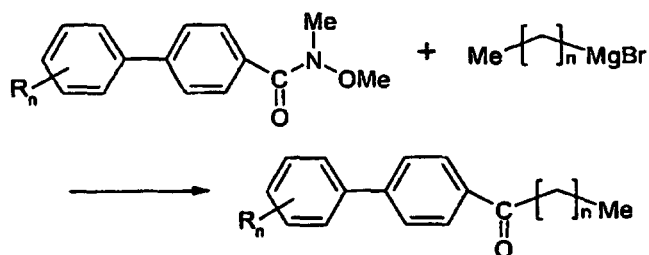


20 En otro enfoque, primero se convierte un bromoalcano apropiado en el correspondiente reactivo de Grignard, y entonces se hace reaccionar con una amida de Weinreb apropiada, descrita más arriba, para formar el compuesto diana (por ejemplo, una aril-alquil-cetona). Un ejemplo de un procedimiento semejante se muestra en el esquema siguiente.

Esquema 12



Esquema 13



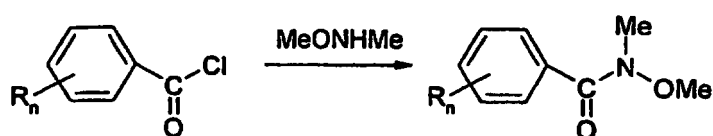
45 En otro enfoque, se convierte un dihaloalcano apropiado, por ejemplo, un dibromoalcano, en un correspondiente reactivo de di-Grignard. Un ejemplo de un procedimiento semejante se muestra en el esquema siguiente.

Esquema 14



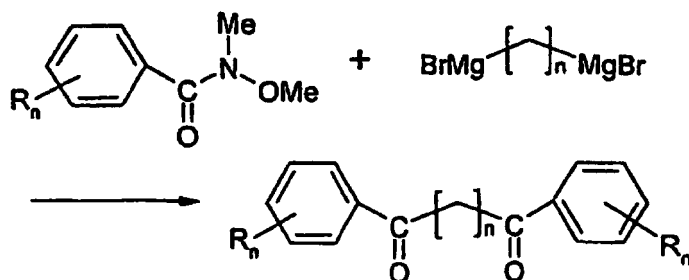
De forma separada, se prepara una amida de Weinreb apropiada. Un ejemplo de un procedimiento semejante se muestra en el esquema siguiente.

Esquema 15



El reactivo de di-Grignard se hace reaccionar entonces con la amida de Weinreb apropiada, para rendir el compuesto diana (dicetona).

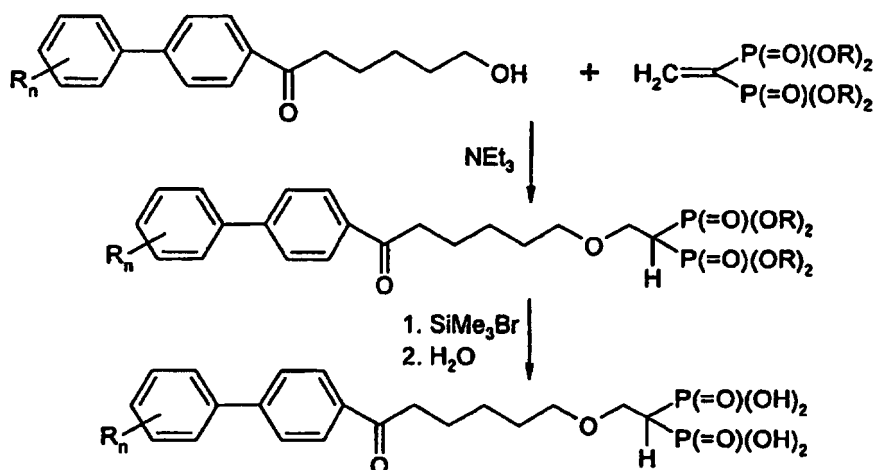
Esquema 16



Los procedimientos para la preparación de compuestos que tienen un grupo ácido fosfónico incluyen, por ejemplo, los descritos más abajo.

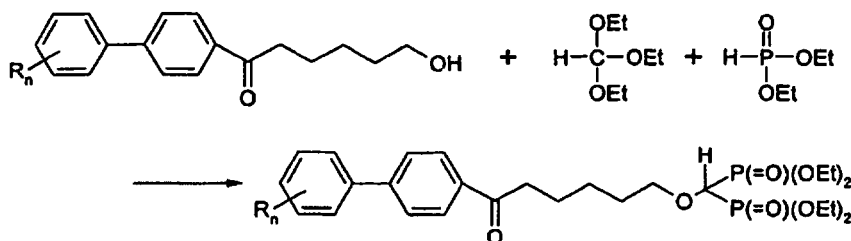
En un procedimiento, se prepara etenilidenbisfosfonato ( $\text{CH}_2=\text{C}(\text{P}(=\text{O})(\text{OR})_2)_2$ ) a partir de paraformaldehído, dietilamina y un tetraalquil metilén bisfosfonato ( $\text{H}_2\text{C}(\text{P}(=\text{O})(\text{OR})_2)_2$ ), usando, por ejemplo, el procedimiento descrito por Degenhardt y Burdsall, 1986. El eteniliden-bisfosfonato se hace reaccionar a continuación con una aril hidroxialquil cetona apropiada, en diclorometano, en presencia de trietilamina, usando, por ejemplo, el procedimiento descrito por Herczegh *et al.*, 2002. Los grupos éster de fosfato, por ejemplo, los grupos etilo, se eliminan, por ejemplo, con bromuro de trimetilsililo o se dejan en donde están. Un ejemplo de un procedimiento semejante se ilustra en el esquema siguiente.

Esquema 17



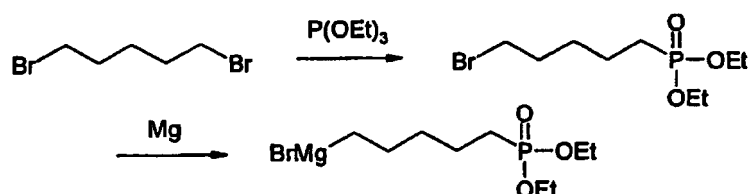
En otro procedimiento, una aril hidroxialquil cetona apropiada se calienta con trietilortoformato y dietilfosfito ( $\text{HP}(=\text{O})(\text{OEt})_2$ ) usando, por ejemplo, el procedimiento descrito por Herczegh *et al.*, 2002. De nuevo, los grupos éster de fosfato, por ejemplo, los grupos etilo, se eliminan, por ejemplo, con bromuro de trimetilsililo o se dejan en donde están. Un ejemplo de un procedimiento semejante se ilustra en el esquema siguiente.

Esquema 18

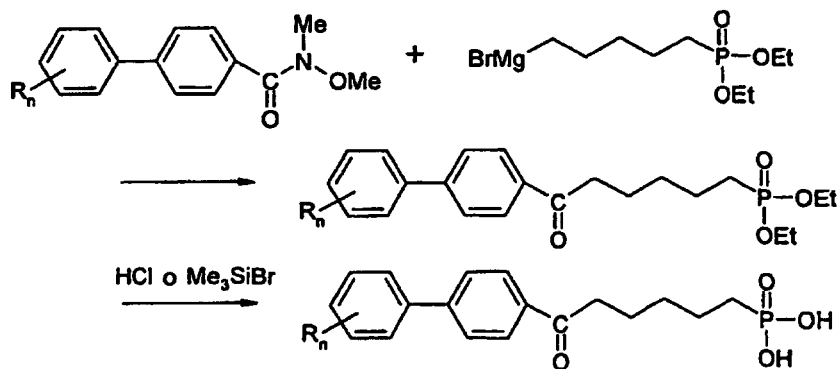


En otro procedimiento, se hace reaccionar 1,5-dibromobutano con trietilfosfito para obtener dietil-5-bromopentilfosfonato, por ejemplo, mediante el procedimiento descrito por Eberhard y Westheimer, 1965. El bromuro resultante se hace reaccionar a continuación con magnesio en dietiléter o tetrahidrofurano, para rendir el correspondiente reactivo de Grignard. Este puede acoplarse a una amida de Weinreb apropiada, descrita más arriba. Los grupos éster de fosfato puede eliminarse entonces mediante reflujo en HCl concentrado, o con bromuro de trimetilsililo. Un ejemplo de un procedimiento semejante se ilustra en los esquemas siguientes

Esquema 19

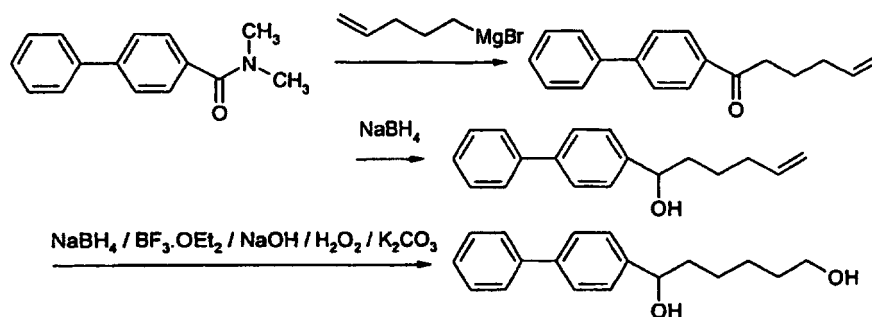


Esquema 20



Las cetonas reducidas (por ejemplo, donde el grupo  $-C(=O)-$  ha sido sustituido por  $-CH(OH)-$ ) pueden prepararse, por ejemplo, mediante la reacción de la cetona con un agente reductor, por ejemplo,  $\text{NaBH}_4$ , típicamente antes de la introducción del grupo hidroxilo terminal. Un ejemplo de un procedimiento semejante se ilustra en el esquema siguiente.

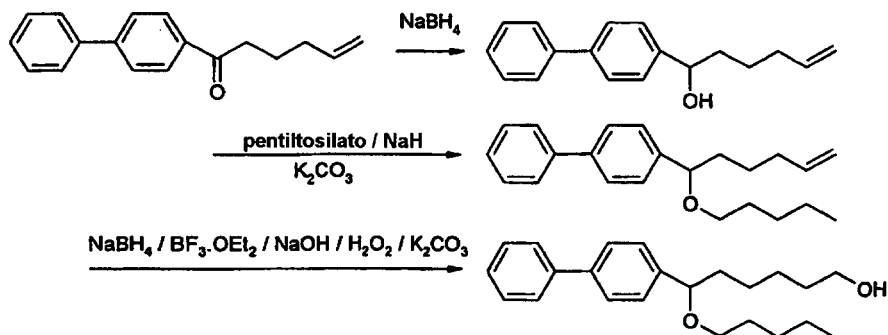
Esquema 21



Los derivados correspondientes del compuesto hidroxilo pueden prepararse, por ejemplo, antes de la introducción del grupo hidroxilo terminal. Por ejemplo, el grupo hidroxilo ( $-CH(OH)-$ ) puede convertirse en un éter (por ejemplo, un alquileter  $\text{C}_{1-7}$ ), por ejemplo, mediante reacción con haloalcano (por ejemplo, bromoalcano) y una base (por ejemplo,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ). Un ejemplo de un procedimiento semejante se ilustra en el esquema siguiente.

# ES 2 298 753 T3

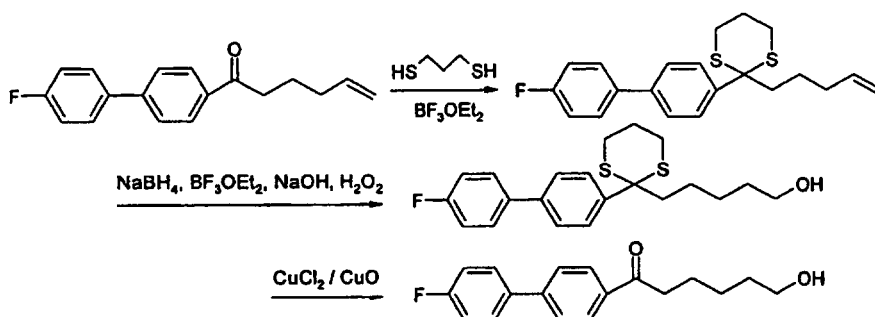
Esquema 22



Otros derivados pueden prepararse, por ejemplo, mediante la reacción del grupo hidroxilo (-CH(OH)-) con cloruro de metanosulfonilo (para rendir un sulfonato); con cloruro de acetilo (para rendir un acetato); con yodometano (por ejemplo, para rendir un metiléter); y con cloruro de bencilo (para rendir un éter de bencilo).

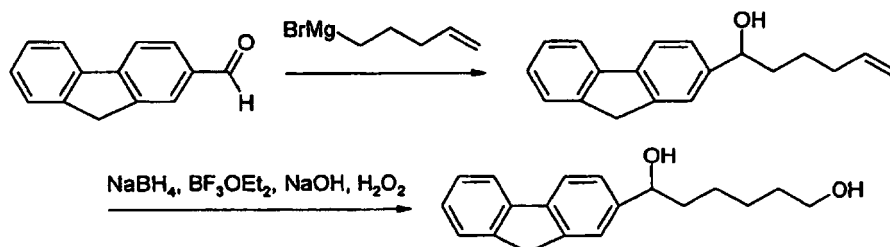
La cetona también puede protegerse, por ejemplo, como un grupo ditiano, antes de un paso de hidrobioración subsiguiente. La desprotección subsiguiente rinde la cetona deseada. Un ejemplo de un procedimiento semejante se ilustra en el esquema siguiente.

Esquema 23



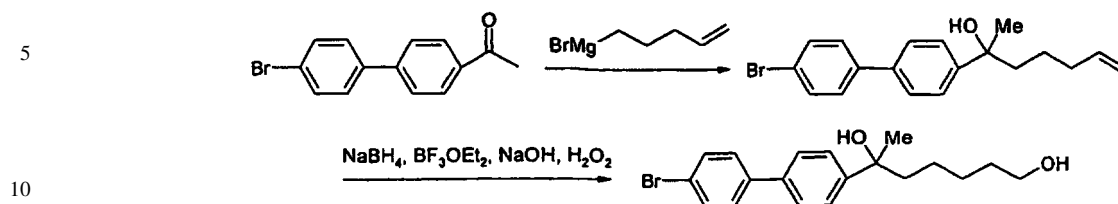
En otro enfoque, el reactivo de Grignard puede reaccionar directamente con un aldehído, y a continuación oxidarse para rendir el derivado dihidroxilo. Un ejemplo de un procedimiento semejante se ilustra en el esquema siguiente.

Esquema 24



En otro enfoque, la cetona puede reaccionar directamente con un reactivo de Grignard alqueno, para rendir el alcohol resultante. La hidrobioración produce el di-alcohol. Un ejemplo de un procedimiento semejante se ilustra en el esquema siguiente.

Esquema 25



Los productos pueden purificarse, por ejemplo, mediante cromatografía en columna.

#### 15 Usos

La presente invención proporciona compuestos activos, específicamente, cetonas activas y cetonas reducidas y derivados de las mismas, como se describe en la presente invención, las cuales, por ejemplo, inhiben los osteoclastos, por ejemplo, inhiben la supervivencia, formación, y/o actividad de los osteoclastos, y/o las cuales inhiben la resorción ósea. Los compuestos pueden, por tanto, denominarse como “inhibidores de osteoclastos” y/o “inhibidores de la resorción ósea”, y son útiles en el tratamiento de las enfermedades óseas, de los trastornos óseos, de las enfermedades mediadas por osteoclastos, de las enfermedades caracterizadas por la resorción ósea, etcétera, según se describe en la presente invención.

25 El término “activo”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a compuestos que son capaces de inhibir la supervivencia, formación, y/o actividad de los osteoclastos, y/o inhibir la resorción ósea, y específicamente incluye tanto los compuestos con actividad intrínseca (fármacos), como los profármacos de tales compuestos, profármacos que pueden por sí mismos presentar poca o ninguna actividad intrínseca.

30 Un especialista en el estado de la técnica es fácilmente capaz de determinar si un compuesto candidato inhibe la supervivencia, formación, y/o actividad de osteoclastos, y/o inhibe la resorción ósea. Por ejemplo, en los ejemplos siguientes se describen procedimientos apropiados que pueden usarse convenientemente con objeto de valorar los efectos inhibidores ofrecidos por un compuesto determinado.

#### 35 Uso en procedimientos de inhibición

También se describe en la presente invención un procedimiento para inhibir la supervivencia, formación y/o actividad de los osteoclastos, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto un osteoclasto con una cantidad efectiva de un compuesto activo, según se describe en la presente invención.

40 También se describe en la presente invención un procedimiento para inhibir la resorción ósea, *in vitro* o *in vivo*, que comprende poner en contacto célula en el microentorno del hueso con una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto activo, según se describe en la presente invención.

45 El término “células en el microentorno del hueso”, tal como se describe en la presente invención, se refiere a células tales como los osteoblastos, osteoclastos, osteocitos y células estromales de la médula ósea, las cuales están ubicadas en estrecha proximidad del hueso (por ejemplo, a menos de cien micrómetros de la superficie del hueso).

#### Trastornos óseos

50 Los compuestos de la presente invención son útiles también en el tratamiento de los trastornos óseos, por ejemplo, las enfermedades mediadas por osteoclastos (como “inhibidores de los osteoclastos”), y/o enfermedades caracterizadas por la resorción ósea (como “inhibidores de la resorción ósea”).

55 Los ejemplos de tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a los siguientes:

enfermedades del esqueleto, incluyendo pero no limitándose a la densidad mineral ósea patológicamente baja, tales como:

60 la osteoporosis (incluyendo, por ejemplo, la osteoporosis inducida por esteroides);

la osteopetrosis;

la osteoartritis;

65 la formación de hueso ectópico;

la enfermedad de Paget del hueso (osteitis deformante);

la artritis reumatoide;

la hipercalcemia causada por enfermedades asociadas con una resorción ósea incrementada, incluyendo, pero no limitándose a: intoxicación con vitamina D, hiperparatiroidismo primario o terciario, inmovilización, y sarcoidosis;

neoplasia de huesos, ambas, como un tumor primario y como metástasis, incluyendo, pero no limitándose a: osteosarcoma y osteoma (Zheng *et al.*, 1998, *J. Cell Biochem.*, vol. 70, p. 121) y la enfermedad ósea asociada al cáncer (por ejemplo, la hipercalcemia de tumores malignos, las metástasis óseas, las metástasis ósea osteolíticas, el mieloma múltiple, y el carcinoma de mama);

el aflojamiento aséptico de implantes prostéticos (por ejemplo, la articulaciones artificiales, por ejemplo, rodillas, codos, etcétera, pueden aflojarse debido a la actividad osteoclástica impulsada por la inflamación local) (consultar, por ejemplo, Childs, L.M., *et al.*, 2001, *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 16, n° 2, pp. 338-347).

En una realización, el trastorno óseo es la osteoporosis, la artritis reumatoide, la enfermedad ósea asociada a cáncer, la enfermedad de Paget, o el aflojamiento aséptico de los implantes prostéticos.

En una realización, el trastorno óseo es la osteoporosis (por ejemplo, la osteoporosis no asociada con inflamación; por ejemplo, la osteoporosis asociada con una predisposición genética, la carencia de hormona sexual, o el envejecimiento), la enfermedad ósea asociada a cáncer, la enfermedad de Paget del hueso, o el aflojamiento aséptico de los implantes prostéticos.

En una realización, el trastorno óseo es la osteoporosis (por ejemplo, la osteoporosis no asociada con inflamación y/o la osteoporosis asociada con una predisposición genética, la carencia de hormona sexual, o el envejecimiento).

#### *Inflamación/Trastornos inmunitarios*

Los compuestos de la presente invención tienen también efectos inhibidores de macrófagos, y, por tanto, son útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas con la inflamación o activación del sistema inmune.

Los ejemplos de tales enfermedades incluyen, pero no se limitan a los siguientes:

Enfermedades con un componente inflamatorio o autoinmune, incluyendo las enfermedades alérgicas, tales como la atopía, la rinitis alérgica, la dermatitis atópica, la anafilaxis, la aspergilosis bronquiopulmonar alérgica, y la pneumonitis por hipersensibilidad (enfermedad del criador de palomas, neumopatía de los granjeros, neumopatía por humidificador, enfermedad pulmonar de los trabajadores de la malta); alergias, incluyendo la dermatitis por alergia a la mosca en mamíferos tales como los animales domésticos, por ejemplo, perros y gatos; alérgenos por contacto, incluyendo las picaduras de mosquitos u otras alergias por picaduras de insectos, la hiedra venenosa, el roble venenoso, el zumaque venenoso, u otros alérgenos de la piel; trastornos autoinmunes, incluyendo, pero no limitándose a, la diabetes del tipo I, la enfermedad de Crohn, la esclerosis múltiples, la artritis, la artritis reumatoide (Ogata *et al.*, 1997, *J. Pathol.*, vol. 182, p. 106); Gong *et al.*, 1997, *J. Exp. Med.*, vol. 186, p. 131), el lupus sistémico eritematoso, la tiroiditis autoinmune (de Hashimoto), las enfermedades hepáticas autoinmunes tales como la hepatitis y la cirrosis biliar primaria, el hipertiroidismo (enfermedad de Graves; tirotoxicosis), la diabetes resistente a la insulina, la insuficiencia adrenal autoinmune (enfermedad de Addison), la ooforitis autoinmune, la orquitis autoinmune, la anemia hemolítica autoinmune, la emoglobinuria paroxística fría, la enfermedad de Behcet, la trombocitopenia autoinmune, la neutropenia autoinmune, la anemia perniciosa, la anemia pura de glóbulos rojos, coagulopatías autoinmunes, miastenia gravis, encefalimielitis alérgica experimental, polineuritis autoinmune, pénfigo y otras enfermedades bullosas, carditis reumatoide, el síndrome de Goodpasture, el síndrome poscardiotomía, el síndrome de Sjogren, la polimiositis, la dermatomiositis, y la escleroderma; los estados mórbidos resultantes de una inflamación inadecuada, tanto local como sistémica, por ejemplo, el síndrome del intestino inflamatorio o irritable (Mazzucchelli *et al.*, 1996, *J. Pathol.*, vol. 178, p. 201), las enfermedades de la piel tales como la psoriasis y el liquen plano, la hipersensibilidad del tipo retrasado, la inflamación pulmonar crónica, por ejemplo, la alveolitis pulmonar y el granuloma pulmonar, la inflamación gingival u otra enfermedad periodontal, y la inflamación ósea asociadas con lesiones de origen endodóntico (Volejnikova *et al.*, 1997, *Am. J. Pathol.*, vol. 150, p. 1711), las enfermedades de la hipersensibilidad pulmonar, tales como la pneumonitis hipersensible (Sugiyama *et al.*, 1995, *Eur. Respir. J.*, vol. 8, p. 1084), y la inflamación relacionada con la liberación de histamina a partir de basófilos (Dvorak *et al.*, 1996, *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 98, p. 355), tales como la fiebre del heno, la liberación de histamina a partir de mastocitos (Galli *et al.*, 1989, *Ciba Foundation Symposium*, vol. 147, p. 53), o los tumores de mastocitos, los tipos de reacciones de hipersensibilidad del tipo I (anafilaxis, alergia de la piel, urticarias, rinitis alérgica, y gastroenteritis alérgica); colitis ulcerante.

#### *Uso en procedimientos de terapia*

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto activo, según se describe en la presente invención, para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno óseo, por ejemplo, una enfermedad mediada por osteoclastos y/o caracterizada por la resorción ósea, según se describe en la presente invención.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad mediada por osteoclastos, según se describe en la presente invención.

5 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad caracterizada por la resorción ósea, según se describe en la presente invención.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la osteoporosis, la artritis reumatoide, la enfermedad ósea asociada al cáncer, de la enfermedad de Paget, o del aflojamiento aséptico de los implantes prostéticos.

10 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad asociada con la inflamación o con la activación del sistema inmune, según se describe en la presente invención.

#### *Uso en la fabricación de medicamentos*

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto activo, según se describe en la presente invención, en la fabricación de un medicamento para su uso en tratamientos.

20 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno óseo, por ejemplo, una enfermedad mediada por osteoclastos y/o caracterizada por la resorción ósea, según se describe en la presente invención.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad mediada por osteoclastos, según se describe en la presente invención.

25 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad caracterizada por la resorción ósea, según se describe en la presente invención.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la osteoporosis, la artritis reumatoide, la enfermedad ósea asociada al cáncer, de la enfermedad de Paget, o del aflojamiento aséptico de los implantes prostéticos.

30 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad asociada con la inflamación o con la activación del sistema inmune, según se describe en la presente invención.

#### *Procedimientos de tratamiento*

35 También se describe en la presente invención un procedimiento de tratamiento, que comprende administrar a un paciente que precisa el tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto activo, según se describe en la presente, preferiblemente en forma de una composición

40 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de un trastorno óseo, por ejemplo, una enfermedad mediada por osteoclastos y/o caracterizada por la resorción ósea, según se describe en la presente invención.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad mediada por osteoclastos, según se describe en la presente invención.

45 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad caracterizada por la resorción ósea, según se describe en la presente invención.

En una realización, el tratamiento es el tratamiento de la osteoporosis, la artritis reumatoide, la enfermedad ósea asociada al cáncer, de la enfermedad de Paget, o del aflojamiento aséptico de los implantes prostéticos.

50 En una realización, el tratamiento es el tratamiento de una enfermedad asociada con la inflamación o con la activación del sistema inmune, según se describe en la presente invención.

#### *Tratamiento*

55 El término “tratamiento”, tal como se usa en la presente invención en el contexto de tratar una enfermedad, se refiere generalmente al tratamiento y terapia, sea de un humano animal o de un animal (por ejemplo, en aplicaciones veterinarias), en el cual se consigue algún efecto terapéutico deseado, por ejemplo, la inhibición del progreso de una enfermedad, e incluye una reducción en la velocidad de progreso, una detención en la velocidad de progreso, una mejora de la enfermedad, y la curación de la enfermedad. También se incluye el tratamiento como una medida profiláctica (es decir, profilaxis). Por ejemplo, el uso con mujeres perimenopáusicas que pueden no tener aún osteoporosis, pero que están en riesgo de padecerla, también se encuentra abarcado por el término “tratamiento”.

65 El término “cantidad terapéuticamente efectiva”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a aquella cantidad de un compuesto activo, o de un material, composición o dosis que comprende un compuesto activo, que es efectiva para producir cierto efecto terapéutico deseado, proporcional a un cociente beneficio/riesgo razonable, cuando se administra de acuerdo con un régimen de tratamiento deseado.

El término “tratamiento” incluye los tratamientos y terapias de combinación, en los cuales se combinan dos o más tratamientos o terapias, por ejemplo, secuencial o simultáneamente.

Los ejemplos de tratamientos y terapias incluyen, pero no se limitan a, la quimioterapia (la administración de agentes activos, incluyendo, por ejemplo, fármacos, anticuerpos (por ejemplo, como en la inmunoterapia), profármacos (por ejemplo, como en la terapia fotodinámica, GDEPT, ADEPT, etcétera); la cirugía; la terapia por radiación; y la terapia génica.

#### *Otros usos*

Los compuestos activos pueden usarse también como aditivos para cultivos celulares para inhibir los osteoclastos, por ejemplo, inhibir la supervivencia, formación, y/o actividad de los osteoclastos.

Los compuestos activos pueden usarse también como parte de un ensayo *in vitro*, por ejemplo, con objeto de determinar si un huésped candidato es probable que se beneficie del tratamiento con el compuesto en cuestión.

Los compuestos activos pueden usarse también como un estándar, por ejemplo, en un ensayo, con objeto de identificar otros compuestos activos, otros inhibidores de osteoclastos, etcétera.

#### *Equipos*

En la presente invención también se describe un equipo que comprende (a) un compuesto activo, según se describe en la presente invención, por ejemplo, preferiblemente suministrado en un contenedor apropiado y/o con un envasado apropiado; y (b) instrucciones para su uso, por ejemplo, instrucciones escritas sobre cómo administrar el compuesto activo o la composición.

Las instrucciones escritas puede incluir también una lista de indicaciones para las cuales el ingrediente activo es un tratamiento apropiado.

#### *Rutas de administración*

El compuesto activo o la composición farmacéutica que comprende el compuesto activo puede administrarse a un sujeto mediante cualquier ruta de administración conveniente, sea sistemáticamente/periféricamente o tópicamente (es decir, en el sitio de acción deseado).

Las rutas de administración incluyen, pero no se limitan a, oral (por ejemplo, por ingestión); bucal; sublingual; transdérmica (incluyendo, por ejemplo, mediante un parche, tirita, etcétera); intranasal (por ejemplo, mediante aerosol nasal); ocular (por ejemplo, mediante gotas oftálmicas); pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación usando, por ejemplo, a través de un aerosol, por ejemplo, a través de la boca o nariz); rectal (por ejemplo, mediante supositorio o enema); vaginal (por ejemplo, mediante pesario); parenteral, por ejemplo, mediante inyección, incluyendo las subcutáneas, intradérmicas, intramusculares, intravenosas, intraarteriales, intracardíacas, intratecales, intraespinales, intracapsulares, subcapsulares, intraorbitales, intraperitoneales, intratraqueales, subcuticulares, intraarticulares, subaracnoideas, e intraesternales; mediante la implantación de un depósito o reservorio, por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente.

#### *El sujeto/paciente*

El sujeto/paciente puede ser un cordado, un vertebrado, un mamífero, un ave, un reptil (por ejemplo, serpientes, lagartos, cocodrilos), un anfibio (por ejemplo, ranas, sapos), un pez óseo (por ejemplo, el salmón, la platija, la anguila, un pez pulmonado), un pez cartilaginoso (por ejemplo, tiburones, rayas), o un pez agnato (lampreas, mixinas).

El sujeto/paciente puede ser un mamífero, un mamífero placentario, un marsupial (por ejemplo, canguro, wombat), un monotremata (por ejemplo, el ornitorrinco), un roedor (por ejemplo, un cobaya, un hámster, una rata, un ratón), un murino (por ejemplo, un ratón), un lagomorfo (por ejemplo, un conejo), un ave (por ejemplo, un pájaro), canino (por ejemplo, un perro), felino (por ejemplo, un gato), equino (por ejemplo, un caballo), porcino (por ejemplo, un cerdo), ovino (por ejemplo, una oveja), bovino (por ejemplo, una vaca), un primate, simio (por ejemplo, un mono o simio), un mono (por ejemplo, un titi, un babuino), un simio (por ejemplo, un gorila, chimpancé, orangután, gibón), o un humano.

Además, el sujeto/paciente puede estar en cualquiera de sus formas de desarrollo, por ejemplo, ser un feto.

En una realización preferida, el sujeto/paciente es un humano.

#### *Formulaciones*

Aunque es posible administrar el compuesto activo solo, es preferible presentarlo como una formulación farmacéutica (por ejemplo, composición, preparación, medicamento) que comprende al menos un compuesto activo, según se definió más arriba, junto con uno o más ingredientes distintos farmacéuticamente aceptables bien conocidos por

los especialistas en la técnica, incluyendo, pero no limitándose a, portadores, diluyentes, excipiente, adyuvantes, rellenos, tampones, conservantes, antioxidantes, lubricantes, estabilizantes, solubilizadores, tensioactivos (por ejemplo, agentes humectantes), agentes enmascaradores, agentes colorantes, agentes aderezantes, y agentes edulcorantes. La formulación puede comprender además otros agentes activos, por ejemplo, otros agentes terapéuticos o profilácticos.

Por tanto, la presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas, según se definieron más arriba, y procedimientos para preparar una composición farmacéutica que comprenden mezclar al menos un compuesto activo, según se definió más arriba, junto con uno o más otros ingredientes farmacéuticamente aceptables bien conocidos por los especialistas en la técnica, por ejemplo, portadores, diluyentes, excipientes, etcétera. Si se formula en unidades discretas (por ejemplo, tabletas, etcétera), cada unidad contiene una cantidad predeterminada (dosis) del compuesto activo.

El término “farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en la presente invención, se refiere a compuestos, ingredientes, materiales, composiciones, formas de dosificación, etcétera, que son, dentro del ámbito de la opinión médica sensata, apropiados para su uso en contacto con tejidos del sujeto en cuestión (por ejemplo, un humano) sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, proporcionado con un cociente beneficio/riesgo razonable. Cada portador, diluyente, excipiente, etcétera, también debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación.

Los portadores, diluyentes, excipientes, etcétera apropiados, pueden hallarse en textos farmacéuticos estándares, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990; y *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 2ª edición, 1994.

Las formulaciones pueden prepararse mediante cualesquier procedimientos bien conocidos en el estado de la técnica de farmacia. Tales procedimientos incluyen el paso de poner en asociación el compuesto activo con un portador que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan consiguiendo la asociación uniforme e íntima del compuesto activo con los portadores (por ejemplo, portadores líquidos, portadores sólidos finamente divididos, etcétera), y a continuación conformar el producto, si es necesario.

La formulación puede prepararse para proporcionar una liberación rápida o lenta, inmediata, retrasada, sincronizada, o liberación continuada; o una combinación de las mismas.

Las formulaciones pueden estar convenientemente en forma de líquidos, soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), emulsiones (por ejemplo, aceite-en-agua, agua-en-aceite), elixires, jarabes, electuarios, enjuagues, gotas, tabletas (incluyendo, por ejemplo, las tabletas recubiertas), granulados, polvos, pastillas para chupar, pastillas, cápsulas (incluyendo, por ejemplo, cápsulas de gelatina duras y blandas, sellos, píldoras, ampollas, en embolada, supositorios, pesarios, tinturas, geles, pastas, ungüentos, cremas, lociones, aceites, espumas, aerosoles, vaporizados, o aerosoles).

Las formulaciones pueden proporcionarse convenientemente como un parche, tirita adhesiva, venda, vendaje, o similares, el cual está impregnado con uno o más compuestos activos, y opcionalmente uno o más distintos ingredientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, por ejemplo, los potenciadores de la penetración, la permeación, y la absorción. Las formulaciones también pueden proporcionarse de forma apropiada en forma de un depósito o reservorio.

El compuesto activo puede disolverse en, suspenderse en, o mezclarse con uno o más de otros ingredientes farmacéuticamente aceptables. El compuesto activo puede presentarse en un liposoma u otra micropartícula, la cual está diseñada para apuntar el compuesto activo, por ejemplo, hacia los componentes de la sangre o uno o más órganos.

Las formulaciones apropiadas para su administración oral (por ejemplo, mediante ingestión; incluyen los líquidos, las soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), las suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), las emulsiones (por ejemplo, aceite-en-agua, agua-en-aceite), los elixires, los jarabes, los electuarios, las tabletas, los granulados, los polvos, las cápsulas, los sellos, las píldoras, las ampollas y en embolada.

Las formulaciones apropiadas para la administración bucal incluyen los enjuagues, las pastillas para chupar, las pastillas, así como los parches, las tiritas adhesivas, los depósitos, y los recipientes. Las pastillas para chupar típicamente comprenden el compuesto activo en una base con sabor, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto. Las pastillas típicamente comprenden el compuesto activo en una matriz inerte, tal como la gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga. Los enjuagues típicamente comprenden el compuesto activo en un portador líquido apropiado.

Las formulaciones apropiadas para la administración sublingual incluyen las tabletas, las pastillas para chupar, las pastillas, las cápsulas, y las píldoras.

Las formulaciones apropiadas para la administración transmucosal oral incluyen los líquidos, las soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), las suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), las emulsiones (por ejemplo, aceite-en-agua, agua-en-aceite), los elixires, las pastillas para chupar, las pastillas, así como los parches, las tiritas adhesivas, los depósitos, y los recipientes.

## ES 2 298 753 T3

Las formulaciones apropiadas para la administración transmucosal no oral incluyen los líquidos, las soluciones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), las suspensiones (por ejemplo, acuosas, no acuosas), las emulsiones (por ejemplo, aceite-en-agua, agua-en-aceite), los supositorios, los pesarios, los geles, las pastas, las pomadas, las cremas, las lociones, los aceites, así como los parches, las tiritas adhesivas, los depósitos, y los recipientes.

Las formulaciones apropiadas para la administración transdérmicas incluyen los geles, las pastas, las pomadas, las cremas, las lociones, y los aceites, así como los parches, las tiritas adhesivas, las vendas, los vendajes, los depósitos, y los recipientes.

Las tabletas pueden prepararse mediante medios convencionales, por ejemplo, compresión o moldeado, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse comprimiendo en una máquina apropiada el compuesto activo en una forma suelta, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con uno o más unidores (por ejemplo, povidona, gelatina, goma arábica, sorbitol, goma tragacanto, hidroximetilcelulosa); rellenos o diluyentes (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina, hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato magnésico, talco, sílice); desintegrantes (por ejemplo, glicolato sódico de almidón, povidona entrecruzada, carboximetilcelulosa sódica entrecruzada); agentes de superficie activa o dispersantes o humectantes (por ejemplo, lauril sulfato sódico); conservantes (por ejemplo, metil p-hidroxibenzoato, propil p-hidroxibenzoato, ácido sórbico); saborizantes, agentes potenciadores del sabor, y edulcorantes. Las tabletas moldeadas pueden prepararse moldeando en una máquina apropiada una mezcla del compuesto en polvo, humedecida con un diluyente líquido inerte. Las tabletas pueden opcionalmente recubrirse o marcarse, y pueden formularse con objeto de proporcionar una liberación lenta o controlada del compuesto activo usado en las mismas, por ejemplo, usando la hidroximetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado. Las tabletas pueden opcionalmente proporcionarse con un recubrimiento, por ejemplo, para afectar la liberación, por ejemplo, un recubrimiento entérico para proporcionar la liberación en partes del intestino distintas del estómago.

Las pomadas se preparan típicamente a partir del compuesto activo y una base de pomada parafínica o miscible con agua.

Las cremas se preparan típicamente a partir del compuesto activo y una base de crema de aceite en agua. Si se desea, la fase acuosa de la base de crema puede incluir, por ejemplo, al menos un 30% en peso de un alcohol polihídrico, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo, tal como el propilenglicol, el butano-1,3-diol, el manitol, el sorbitol, el glicerol, y el polietilenglicol, y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir de forma deseable un compuesto que potencia la absorción o penetración del compuesto activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Los ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen el dimetilsulfóxido y los análogos relacionados.

Las emulsiones se preparan típicamente a partir del compuesto activo y una fase aceitosa, las cual opcionalmente puede comprender simplemente un emulsionante (también conocido como emulgente), o puede comprender una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite, o con ambos, una grasa y un aceite. Preferiblemente se incluye un emulsionante junto con un emulsionante lipofílico, el cual actúa como un estabilizador. También se prefiere incluir ambos, un aceite y una grasa. Juntos, el o los emulsionantes con o sin estabilizador(es) forman la denominada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y/o la grasa forman la denominada base de pomada emulsionante, la cual forma la fase aceitosa dispersada de las formulaciones en crema.

Los emulgentes y estabilizadores de emulsión apropiados incluyen el Tween 60, el Span 80, el alcohol cetoestearílico, el alcohol miristílico, el glicerilmonoestearato, y el lauril sulfato sódico. La elección de los aceites o grasas apropiados para la formulación se basa en conseguir las propiedades cosméticas deseadas, puesto que la solubilidad del compuesto activo en la mayoría de los aceites con probabilidades de ser usados en formulaciones de emulsión farmacéutica, puede ser muy baja. Por tanto, la crema debería ser preferiblemente un producto no graso, que no manchara, y lavable, con una consistencia apropiada para evitar su fuga de tubos u otros contenedores. Pueden usarse los alquilésteres mono o dibásicos, de cadena lineal o ramificada, tales como el diisoadipato, isocetilestearato, el diéster de propilenglicol de aceites grasos de coco, el isopropil miristato, el decil oleate, el isopropil palmitato, el butil estearato, el 2-etilhexil palmitato, o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocida como Crodamol CAP, siendo éstos tres últimos los ésteres preferidos. Estos pueden usarse solos o en combinación, dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, pueden usarse lípidos con punto de fusión elevado, tales como la parafina blanda blanca y/o la parafina líquida, u otros aceites minerales.

Las formulaciones apropiadas para la administración intranasal, en las que el portador es un líquido, incluyen, por ejemplo, el aerosol nasal, las gotas nasales, o la administración nasal mediante un nebulizador, incluyen las soluciones acuosas o aceitosas del compuesto activo.

Las formulaciones apropiadas para la administración intranasal, en donde el portador es un sólido, incluyen, por ejemplo, las presentadas como un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el rango de aproximadamente 20 a aproximadamente 500 micrómetros, el cual se administra en la forma en la cual se toma el rapé, es decir, mediante una rápida inhalación a través de las vías nasales, desde un contenedor del polvo mantenido cerca de la nariz.

Las formulaciones apropiadas para la administración pulmonar (por ejemplo, mediante terapia de inhalación o insuflación) incluyen aquellas presentadas como un atomizador de aerosol a partir de un envase presurizado, con el uso de un propelente apropiado, tal como el diclorodifluorometano, el triclorofluorometano, el diclorotetrafluorometano, el dióxido de carbono, u otros gases apropiados.

Las formulaciones apropiadas para la administración ocular incluyen las gotas oculares, en donde el compuesto activo está disuelto o en suspensión en un portador apropiado, especialmente un solvente acuoso del compuesto activo.

Las formulaciones apropiadas para la administración rectal pueden presentarse como un supositorio con una base apropiada que comprende, por ejemplo, aceites, ceras, grasas, polioles semilíquidos o líquidos naturales o endurecidos, por ejemplo, mantequilla de coco o un salicilato; o como una solución o suspensión para tratamiento mediante enema.

Las formulaciones apropiadas para la administración vaginal pueden presentarse como formulaciones en pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o aerosoles, que contienen, además del compuesto activo, portadores tales como aquellos que, en el estado de la técnica, se sabe que son apropiados.

Las formulaciones apropiadas para la administración parenteral (por ejemplo, mediante inyección) incluyen los líquidos estériles, acuosos o no acuosos, isotónicos, libres de pirógenos (por ejemplo, soluciones, suspensiones), en los cuales el compuesto activo se disuelve, suspende, o suministra de otro modo (por ejemplo, en un liposoma u otras micropartículas). Tales líquidos pueden contener adicionalmente otros ingredientes farmacéuticamente aceptables, tales como antioxidantes, tampones, conservantes, estabilizadores, bacteriostáticos, agentes de suspensión, agentes espesantes, y solutos, con los que hacer la formulación isotónica con la sangre (u otro fluido corporal relevante) del receptor previsto. Los ejemplos de excipientes incluyen, por ejemplo, el agua, los alcoholes, los polioles, el glicerol, los aceites vegetales, y similares. Los ejemplos de portadores isotónicos apropiados para su uso en tales formulaciones incluyen la inyección de cloruro sódico, la solución de Ringer, o la inyección de Ringer lactato. Típicamente, la concentración del compuesto activo en el líquido es desde aproximadamente 1 ng/ml hasta aproximadamente 10 mg/ml, por ejemplo, desde aproximadamente 10 ng/ml hasta aproximadamente 1 mg/ml. Las formulaciones podrían presentarse en contenedores sellados de una dosis o múltiples dosis, por ejemplo, en ampollas y viales, y podrían almacenarse en forma liofilizada, requiriendo solamente la adición del portador líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse soluciones y suspensiones para inyección extemporánea a partir de polvos, granulados y tabletas.

### *Dosis*

Un especialista en la técnica se percatará que las dosis de los compuestos activos y de las composiciones que comprenden los compuestos activos pueden variar entre pacientes. La determinación de la dosis óptima generalmente implicará equilibrar el nivel de beneficio terapéutico respecto cualquier riesgo o efectos secundarios perjudiciales. El nivel de dosis seleccionado dependerá de una variedad de factores, incluyendo, pero no limitándose a, la actividad del compuesto concreto, la ruta de administración, el tiempo de administración, la velocidad de excreción del compuesto, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usado en combinación, la gravedad de la enfermedad, y la especie, sexo, edad, peso, condición, estado de salud general, y la historia médica previa del paciente. La cantidad de compuesto y la ruta de administración dependerán en última instancia de la discreción del médico, veterinario, o clínico, aunque generalmente la dosis se seleccionará para conseguir concentraciones locales en el sitio de acción que consigan el efecto deseado sin causar efectos secundarios perjudiciales o nocivos sustanciales.

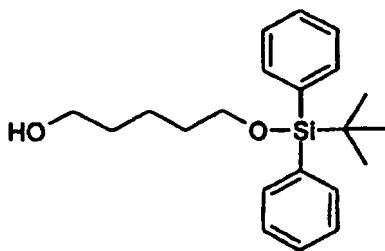
La administración puede efectuarse en una dosis, de forma continua o intermitente (por ejemplo, en dosis divididas a intervalos apropiados) a lo largo del curso del tratamiento. Los procedimientos para determinar los medios y dosis de administración más efectivos son bien conocidos por los especialistas en la técnica, y variarán con la formulación usada para la terapia, el propósito de la terapia, la célula o células objetivo que están siendo tratadas, y el sujeto que está siendo tratado. Pueden realizarse una única o múltiples administraciones con el nivel y patrón de dosis seleccionado por el médico, veterinario o clínico responsable del tratamiento.

En general, una dosis apropiada del compuesto activo está en el rango de aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 250 mg (más típicamente, aproximadamente 100 mg a aproximadamente 25 mg) por kilogramo de peso corporal del sujeto, y por día. Cuando el compuesto activo es una sal, un éster, una amida, un profármaco, o similares, la cantidad administrada se calcula en base al compuesto progenitor y, por tanto, el peso real a usarse se incrementa proporcionalmente.

### **Ejemplos**

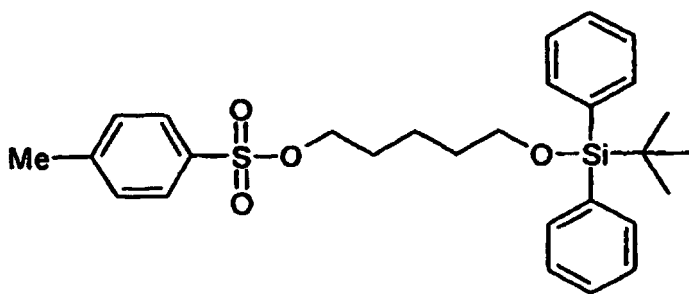
Los ejemplos siguientes se proporcionan sólo para ilustrar la presente invención, y no se pretende que limiten el ámbito de la presente invención, según se define mediante las reivindicaciones anexas.

## Ejemplo 1

*4-(t-butildifenilsiloxi)-pentanol (ABD-64)*

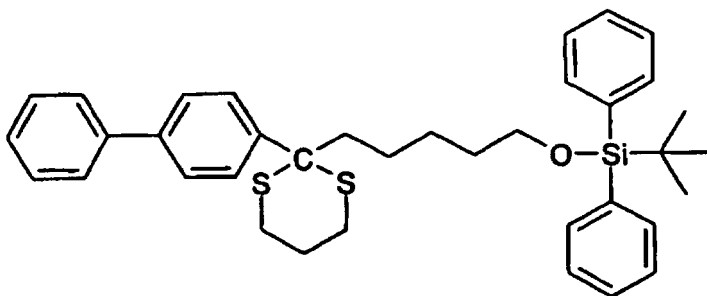
Se disolvió pentanediol (20 g, 0,2 mol) en piridina (50 ml), y se añadió tert-butilclorodifenilsilano (14 g, 0,05 mol) gota a gota. Se añadió una cantidad catalítica (0,1 g) de dimetilaminopiridina (DMAP), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se disolvió en cloruro de metileno y se lavó con agua (100 ml), HCl 2 M (3 × 100 ml), y agua. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evaporó hasta un aceite pálido, y se purificó mediante cromatografía líquida (petróleo ligero:acetato de etilo, 2:1) para rendir el compuesto del título como un aceite claro (90% de rendimiento).  $\delta$ C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz): 19,2, 22,0, 26,9, 32,3, 32,5, 62,9, 63,8, 127,6, 129,6, 134,1 y 135,6.

## Ejemplo 2

*4-(t-butildifenilsiloxi) pentil p-toluensulfonato (ABD-65)*

Se disolvió 4-(t-butildifenilsiloxi)-pentanol (15 g, 0,04 mol) en diclorometano (100 ml) conteniendo piridina (7 g). Se añadió cloruro de tosilo (15,3 g, 0,08 mol) lentamente, y se dejó la mezcla con agitación durante la noche. La mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (2 × 100 ml), y la fase acuosa se lavó de nuevo con corriente de diclorometano (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con HCl 2 M HCl (100 ml) y agua. LA solución se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se evaporó hasta un aceite pálido, y se purificó mediante cromatografía líquida (petróleo ligero:acetato de etilo, 3:1) para rendir el compuesto del título como un aceite espeso (rendimiento del 85%).  $\delta$ C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz): 19,2, 21,7, 21,8, 26,9, 28,6, 31,8, 63,5, 70,6, 127,7, 127,9, 129,6, 129,9, 133,2, 133,9, 135,6 y 144,7.

## Ejemplo 3

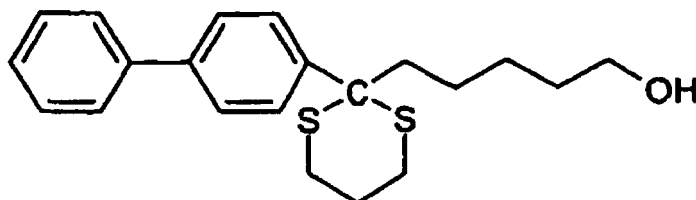
*2,2-[4-bifenil-5-(t-butildifenilsiloxi)pentil]-1,3-propanoditiano (ABD-66)*

## ES 2 298 753 T3

Se burbujeó cloruro de hidrógeno a través de una solución de 1,3-propanoditiol (10 ml, 0,1 mol) y bifenilcarboxialdehído (18 g, 0,1 mol) en cloroformo (70 ml) hasta que se saturó la mezcla (5 minutos). Se dejó reposar la mezcla durante 30 minutos, y entonces se lavó con H<sub>2</sub>O, 10% de KOH y H<sub>2</sub>O. La fase orgánica se filtró a través de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. La cristalización a partir de metanol rindió bifenil-2-(1,3-ditiano). El bifenil ditiano (2,72 g, 0,01 mol) se suspendió en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y se enfrió a menos de -50°C en hielo seco/acetona. El frasco de reacción se tapó con un septum y se burbujeó con nitrógeno. Se añadió lentamente butil litio (6,25 ml, solución 1,6 M en hexano) bajo N<sub>2</sub> a la mezcla agitada enérgicamente. Se disolvió el 4-(t-butildifenilsiloxi) pentil p-toluensulfonato (4,92 g, 0,01 mol) en tetrahidrofurano (8 ml), y la solución se añadió al frasco de reacción usando una jeringa. Se dejó entibiar la reacción hasta la temperatura ambiente, y se continuó la agitación durante 24 horas. La mezcla se virió en agua (100 ml) y se extrajo con pentano (3 × 70 ml) para rendir una solución amarilla. La fase acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano (100 ml), los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evaporó el solvente, y se purificó el producto mediante cromatografía en columna (elución lenta con hexano) para rendir el compuesto del título como un sólido amarillo (rendimiento del 55%). δC (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz): 19,2, 23,7, 25,4, 26,9, 27,7, 32,3, 45,3, 59,0, 63,8, 127,1, 127,2, 127,4, 127,6, 128,8, 129,4, 129,5, 134,1, 135,6, 139,5, 140,6 y 141,1,

### Ejemplo 4

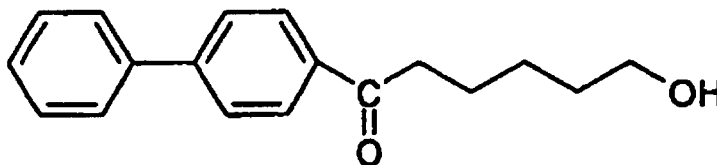
#### 2,2-[4-bifenil-(5-hidroxipentil)]-1,3-propanoditiano (ABD-67)



El grupo sililo del 2,2-[4-bifenil-5-(t-butildifenilsiloxi)pentil]-1,3-propanoditiano se eliminó resolviendo el sólido amarillo (2 g) en fluoruro de tert-butilamonio (15 ml de 1 M en tetrahidrofurano), y agitando durante 30 minutos. Se evaporó el solvente, y el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua, y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El producto se purificó mediante cromatografía líquida (acetato de etilo:petróleo ligero, 2:1, seguido por una repetición usando 1:1) para rendir el compuesto del título como un aceite espeso (rendimiento del 85%). δC (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz): 23,7, 25,3, 25,7, 27,7, 32,4, 45,2, 58,9, 62,7, 127,0, 127,1, 127,4, 128,8, 129,3, 139,6, 140,5 y 141,0.

### Ejemplo 5

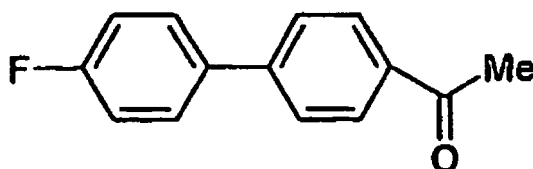
#### 6-hidroxi-1-(4-bifenil)-hexan-1-ona (ABD-68)



Se disolvió el 2,2-[4-bifenil-(5-hidroxipentil)]-1,3-propanoditiano (1,5 g) en acetona acuosa al 1% (30 ml). Se añadieron CuCl<sub>2</sub> anhidro (1,35 g, 10 mmol) y CuO (1,6 g, 20 mmol), y se hizo refluir la mezcla durante 1 hora. El residuo se filtró y lavó con acetona. La evaporación de los filtrados rindió un sólido marrón. Este se extrajo con dietileter seguido por diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron, se evaporaron y se purificaron mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:petróleo ligero, 1:1) para rendir el compuesto del título como un sólido blanco (rendimiento del 45%). δC (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz): 24,0, 25,5, 32,5, 38,5, 62,7, 127,3, 128,3, 128,7, 129,0, 135,7, 139,9, 145,7 y 200,1.

### Ejemplo 6

#### 1-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-etanona

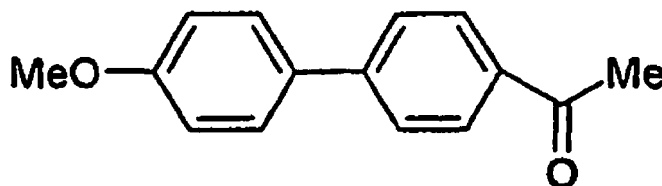


## ES 2 298 753 T3

Se añadió 4'-fluoro-bifenilo (0,03 mol) a  $\text{AlCl}_3$  1 M en nitrobenceno (40 ml, 0,04 mol) con refrigeración en un baño de hielo. Se añadió cloruro de acetilo (0,06 mol) gota a gota, y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución oscura se vertió en una mezcla de hielo molido (150 ml), agua (25 ml) y HCl (50 ml). Se separó la fase acuosa, y se eliminó el nitrobenceno mediante destilación de vapor para rendir un sólido oscuro de bajo punto de fusión. El sólido se recrystalizó a partir de metanol acuoso para rendir el compuesto del título.  $\delta\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz): 26,7, 115,9 (d, J 21,5), 127,1, 129,0 (d, J = 7,8), 135,8, 136,0 (d, J 2,9), 144,7, 163,0 (d, J 248,0) y 197,8.

### Ejemplo 7

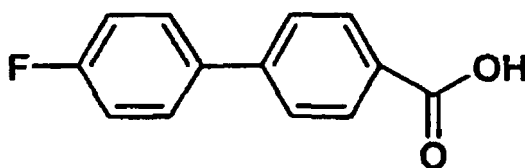
#### 1-(4'-metoxi-bifenil-4-il)-etanona



El 4'-metoxibifenilo (0,05 mol) y el  $\text{AlCl}_3$  (0,06 mol) se disolvieron en  $\text{CS}_2$  hirviendo (60 ml) con agitación. Se añadió cloruro de acetilo (0,1 mol) gota a gota, y se continuó el reflujo durante 1 hora. La mezcla se vertió sobre hielo molido (150 ml) que contenía agua (50 ml) y HCl (50 ml). Se separó la fase orgánica y el  $\text{CS}_2$  se eliminó mediante destilación. El sólido se recrystalizó a partir de isopropanol acuoso para rendir el compuesto del título.  $\delta\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz): 26,6, 55,4, 114,4, 126,6, 128,4, 129,0, 132,2, 135,3, 145,4, 159,9 y 198,0.

### Ejemplo 8

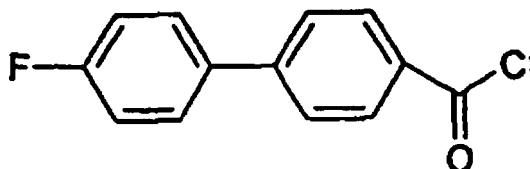
#### Ácido 4'-fluoro-bifenil-4-carboxílico



Se disolvió NaOH (7 g) en agua (25 ml) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió bromo (7,8 g) gota a gota para rendir una solución de NaOBr. Se disolvió 1-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-etanona (0,01 mol) en dioxano (35 ml) y se calentó hasta 50°C en un baño de agua. La solución de NaOBr se añadió lentamente a una solución agitada del acetato de bifenilo, y la agitación se prolongó a 50°C durante 20 minutos adicionales. Se dejó enfriar la solución, y se añadió una solución de metabisulfito sódico (8 g en 40 ml de agua) seguido por agua (170 ml). Se evaporaron 50 ml del líquido bajo presión reducida con calor. El resto se acidificó con HCl (5 ml) y se formó un precipitado blanco después de enfriarlo. El precipitado se filtró y recrystalizó a partir de ácido acético para rendir el compuesto del título.  $\delta\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz): 115,9, 126,8, 129,2, 129,6, 129,8 (d, J 2,9), 135,5 (d, J 2,9), 143,2, 162,4 (d, J 245,1) y 167,2.

### Ejemplo 9

#### Cloruro de 4'-fluoro-bifenil-4-carbonilo

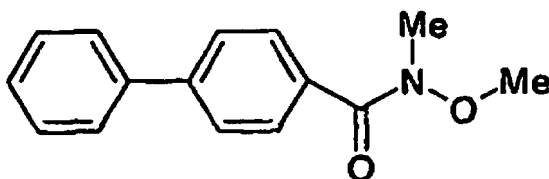


El 4'-fluoro-bifenil-4-carboxilato (10 mmol) se disolvió en cloruro de tionilo (30 ml), y se hizo refluir durante 3 horas. La mezcla se vertió sobre ácido acético (100 ml), y se dejó reposar hasta que cesó el burbujeo. Los componentes volátiles se eliminaron bajo vacío y la mezcla se dejó recrystalizar durante la noche. El compuesto del título se recuperó mediante filtración.

## ES 2 298 753 T3

### Ejemplo 10

#### Metoxi-metil amida del ácido bifenil-4-carboxílico (ABD-132)



Se suspendió el cloruro de 4-bifenilcarbonilo (8 g) en cloroformo (30 ml). Se añadió gota a gota a una solución agitada de hidrócloruro de N,O-dimetil hidroxilamina (5,2 g) y trietilamina (13,5 ml) en cloroformo (80 ml) a 0°C. Una vez se hubo completado la adición, se dejó entibiar la muestra hasta temperatura ambiente, y se agitó durante otros 30 minutos. La fase orgánica se separó, se lavó con agua, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La evaporación rindió un aceite, purificado mediante cromatografía en columna Flash (acetato de etilo:petróleo ligero, 1:1) para rendir el compuesto del título como un sólido blanco.  $\delta$ C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz): 33,8, 61,1, 126,7, 127,2, 127,9, 128,9, 132,8, 140,2, 143,4 y 169,7.  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): 3,38 (3H, s), 3,59 (3H, s), 7,37-7,48 (3H, m), 7,61 (4H, m) y 7,77 (2H, d, J 8,5).

### Ejemplo 11

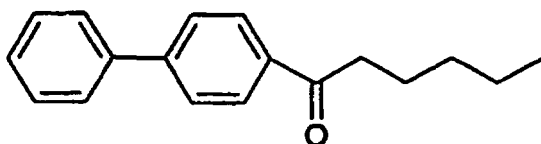
#### Bromuro de pentilmagnesio



El bromopentano (2,5 g) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml). Se añadió magnesio (0,5 g), y la mezcla se calentó suavemente hasta que comenzó una reacción exotérmica. Se dejó hervir la mezcla hasta que finalizó la reacción, para rendir el compuesto del título.

### Ejemplo 12

#### 1-bifenil-4-il-hexan-1-ono (ABD-133)



La amida de Weinreb (metoxi-metil amida del ácido bifenil-4-carboxílico) (1,5 g) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió el reactivo de Grignard gota a gota con agitación. La mezcla se dejó entibiar hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 1,5 horas. Se evaporó el solvente y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (petróleo ligero:acetato de etilo, 5:1) para rendir el compuesto del título como un sólido blanco.  $\delta$ C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz): 14,0, 22,6, 24,2, 31,6, 38,7, 127,2, 127,3, 128,2, 128,7, 129,0, 135,8, 140,0, 145,6 y 200,2.  $\delta$ H (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz): 0,92 (3H, t, J 7,3), 1,38 (4H, m), 1,77 (2H, m), 2,98 (2H, t, J 7,3), 7,39-7,47 (3H, m), 7,62 (2H, d, J 7,0), 7,67 (2H, d, J 8,5) y 8,03 (2H, d, J 8,2).

### Ejemplo 13

#### 4-Bromobutanol



Se añadió ácido bromhídrico al 48% (60 ml) a tetrahidrofurano bajo reflujo (135 ml) a lo largo de un período de 30 minutos. El reflujo se mantuvo durante 4 horas adicionales. Se dejó enfriar la solución, y el exceso de HBr se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, y se secó sobre MgSO<sub>4</sub>. La evaporación del solvente rindió el compuesto del título como un aceite claro (rendimiento: 25 g).

## Ejemplo 14

*5-Bromopentanol*

5



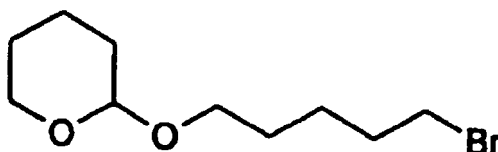
10 El compuesto del título se obtuvo usando el procedimiento del ejemplo anterior, usando tetrahydrofurano para producir un aceite marrón (rendimiento: 8,5 g).

## Ejemplo 15

*2-(5-bromo-pentiloxi)-tetrahidro-pirano*

15

20



25

Se disolvió 5-bromopentanol (8 g) en diclorometano (100 ml) y se refrigeró en un baño de hielo. Se añadió dihidropirano (9 g) gota a gota, seguido por ácido p-toluensulfónico monohidrato (1 g). La mezcla se dejó entibiar lentamente hasta la temperatura ambiente, y se agitó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con 200 ml de éter, se lavó con NaOH al 10% (100 ml) y se secó sobre MgSO<sub>4</sub> para rendir el compuesto del título.  $\delta$ C (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz): 19,7, 25,0, 25,5, 28,9, 30,7, 32,6, 33,7, 62,4, 67,2 y 89,9.

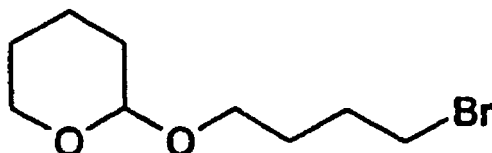
30

## Ejemplo 16

*2-(5-bromo-butiloxi)-tetrahidro-pirano*

35

40



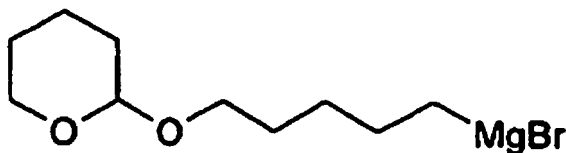
El compuesto del título se obtuvo usando el procedimiento del ejemplo anterior, usando 4-bromobutanol.

## Ejemplo 17

45

*2-(5-bromo-pentiloxi)-tetrahidro-pirano magnesio (bromuro de 2-pentiloxi-tetrahidro-piran magnesio)*

50



55

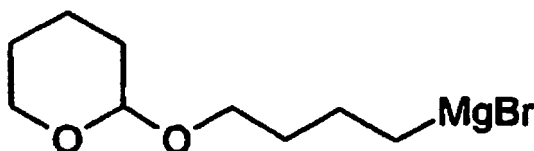
El compuesto del título, un reactivo de Grignard, se preparó a partir de 2-(5-bromo-pentiloxi)-tetrahidro-pirano mediante reacción con magnesio.

## Ejemplo 18

60

*2-(5-bromo-butiloxi)-tetrahidro-piran magnesio (bromuro de 2-pentiloxi-tetrahidro-piran magnesio)*

65



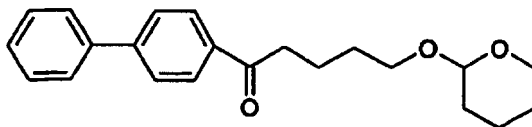
## ES 2 298 753 T3

El compuesto del título, un reactivo de Grignard, se preparó a partir de 2-(5-bromo-butiloxi)-tetrahydro-pirano mediante reacción con magnesio.

### 5 Ejemplo 19

*1-Bifenil-4-il-6-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-pentan-1-ona*

10



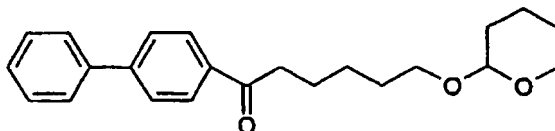
15

El compuesto del título se preparó mediante la reacción del reactivo de Grignard 2-(5-bromo-butiloxi)-tetrahydro-piran magnesio con la amida de Weinreb metoxi-metil amida del ácido bifenil-4-carboxílico.

### 20 Ejemplo 20

*1-Bifenil-4-il-6-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-hexan-1-ona*

25



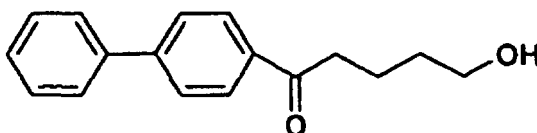
30

El compuesto del título se preparó mediante la reacción del reactivo de Grignard 2-(5-bromo-pentiloxi)-tetrahydro-piran magnesio con la amida de Weinreb metoxi-metil amida del ácido bifenil-4-carboxílico.

### 35 Ejemplo 21

*1-bifenil-4-il-5-hidroxi-pentan-1-ona (ABD-241)*

40



45

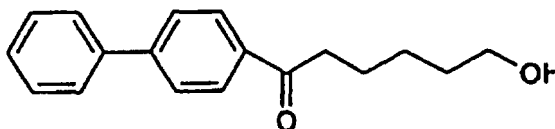
Se eliminó el grupo tetrahidropirano de la 1-bifenil-4-il-6-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-pentan-1-ona para rendir el compuesto del título, por ejemplo, usando AcOH/THF/H<sub>2</sub>O (4:2:1) a 45°C durante 3,5 horas. La evaporación con xileno rindió el alcohol libre deseado.

50

### Ejemplo 22

*1-bifenil-4-il-6-hidroxi-hexan-1-ona (ABD-68)*

55

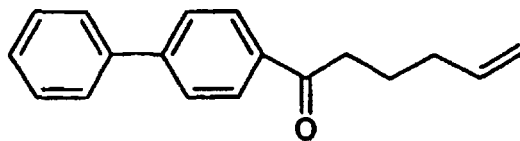


60

Se eliminó el grupo tetrahidropirano de la 1-bifenil-4-il-6-(tetrahydro-piran-2-iloxi)-hexan-1-ona para rendir el compuesto del título, por ejemplo, usando AcOH/THF/H<sub>2</sub>O (4:2:1) a 45°C durante 3,5 horas. La evaporación con xileno rindió el alcohol libre deseado.

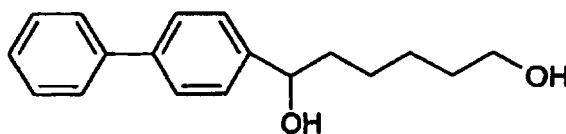
65

## Ejemplo 23

*1-bifenil-4-il-hex-5-en-1-ona (ABD-149)*

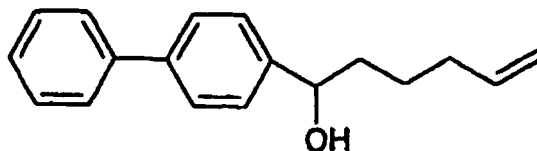
Se calentó suavemente 5-bromo-1-penteno (1,5 g) con virutas de magnesio (1 g) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) hasta que comenzó la reacción. La mezcla se dejó refluir sin calentamiento adicional para rendir el reactivo de Grignard, entonces se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La metoxi-metil amida del ácido bifenil-4-carboxílico (4 g) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y se refrigeró en baño de hielo. El reactivo de Grignard se añadió gota a gota con agitación enérgica. A continuación de la adición, se dejó entibiar la mezcla hasta la temperatura ambiente, y se continuó la agitación durante 2 horas. Se añadió solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 ml) a la mezcla y se extrajo con petróleo. El secado con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  seguido por evaporación rindió un aceite. La cromatografía en columna (petróleo ligero:acetato de etilo, 5:1) rindió el compuesto del título como un sólido blanco (70%).  $\delta\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz): 23,4, 33,3, 37,8, 115,4, 127,3, 127,3, 128,2, 128,7, 129,0, 135,8, 138,1, 139,9, 145,6 y 199,9,  $\delta\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz): 1,88 (2H, quintuplete, J 7,32), 2,17 (2H, quintuplete, J 7,32), 3,00 (2H, t, J 7,32), 5,03 (2H, m), 5,84 (1H, m), 7,62 (2H, d, J 7,9), 7,47 (3H, m), 7,67 (2H, d, J 7,9) y 8,03 (2H, d, J 7,9).

## Ejemplo 24

*1-bifenil-4-il-hexan-1,6-diol (ABD-150)*

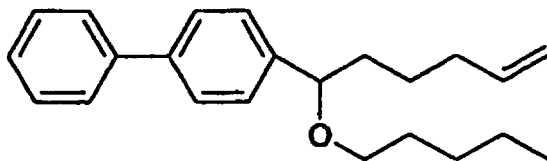
Se disolvió la 1-bifenil-4-il-hex-5-en-1-ona en  $\text{NaBH}_4$  0,5 M en diglima (9 ml) y se refrigeró en baño de hielo. Se añadió  $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$  (1 ml) en diglima (4 ml) con agitación enérgica. La agitación se continuó durante 1 hora, y se añadió agua (1 ml). Se añadió  $\text{NaOH}$  3 M (2 ml) seguido por  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30% (3 ml). Se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro (5 g) y se decantó el solvente. El  $\text{K}_2\text{CO}_3$  se lavó con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporaron. La destilación bajo vacío (temperatura del baño de aceite: 175°C) eliminó la mayoría de la diglima restante. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (petróleo ligero:dietiléter, 2:1) para rendir un aceite claro que se solidificó para rendir el compuesto del título como un polvo blanco (65%).  $\delta\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz): 25,6, 25,7, 32,6, 39,0, 62,8, 74,2, 126,4, 127,1, 127,2, 127,3, 128,8, 140,4, 140,8 y 143,9.  $\delta\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz): 1,39 (4H, m), 1,54 (2H, m), 1,81 (2H, m), 2,11 (1 o 2H, s), 3,37 (0 o 1H, s), 3,60 (2H, m), 4,69 (1H, t, J 6,4), 7,40 (5H, m) y 7,56 (4H, m). GCMS (EI+) (M hallada, 270.  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_2$  exige 270).

## Ejemplo 25

*1-bifenil-4-il-hex-5-en-1-ol (ABD-162)*

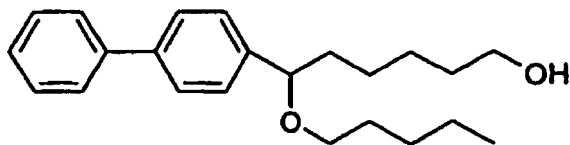
Se disolvió la 1-bifenil-4-il-hex-5-en-1-ona en dietiléter (25 ml), se añadió  $\text{NaBH}_4$  (2,5 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió agua (50 ml) y la mayoría del solvente se evaporó bajo vacío. El residuo se vertió en agua, y el producto se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporó el acetato de etilo con vacío para rendir un sólido blanco.  $\delta\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz): 25,2, 33,6, 38,5, 74,3, 114,8, 126,4, 127,1, 127,2, 128,8, 138,6, 140,5, 140,9 y 143,9.

## Ejemplo 26

*4-(1-pentiloxihex-5-enil)-bifenilo (ABD-170)*

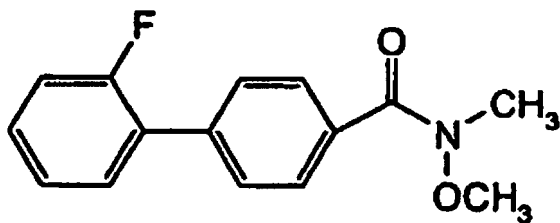
Se disolvió el 1-bifenil-4-il-hex-5-en-1-ol (0,5 g) en 30 ml de tetrahidrofurano. Se añadió NaH (0,2 g) y se agitó durante 15 minutos. Se añadió el éster pentil toluen-4-sulfonato (0,5 g) (preparado a partir de cloruro de tosilo y pentanol en piridina) y la mezcla se hizo refluir durante 2 horas y a continuación se agitó durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporó. El producto puro se aisló como un aceite mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/petroleo).  $\delta\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz): 14,1, 22,6, 25,3, 28,4, 29,7, 33,7, 38,0, 69,0, 81,9, 114,6, 127,1, 127,2, 128,8, 138,8, 140,2, 141,0 y 142,4.  $\delta\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz): 0,89 (3H, m), 1,26 (6H, m), 1,57 (4H, m), 2,09 (2H, m), 3,30 (2H, m), 4,22 (1 H, t), 4,96 (2H, m, alqueno), 5,78 (1 H, m, alqueno), 7,35 (2H, d, J 8,24), 7,35 (1 H, m), 7,43 (2H, t, J 7,93) y 7,57 (4H, d, J 8,24).

## Ejemplo 27

*6-bifenil-4-il-6-pentiloxi-hexan-1-ol (ABD-177)*

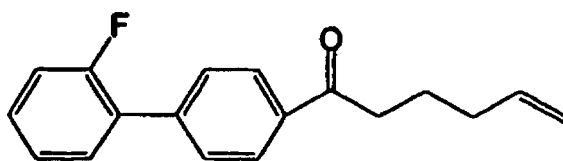
Se disolvió el 4-(1-pentiloxihex-5-enil)-bifenilo (1 g) en  $\text{NaBH}_4$  0,5 M en diglima (8 ml) y se refrigeró en baño de hielo. Se añadió  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (1 ml) en diglima (4 ml) con agitación enérgica. La agitación se continuó durante 1 hora, y se añadió agua (1 ml). Se añadió NaOH 3 M (2 ml) seguido por  $\text{H}_2\text{O}_2$  al 30% (3 ml). Se añadió  $\text{K}_2\text{CO}_3$  anhidro (5 g) y se decantó el solvente. El  $\text{K}_2\text{CO}_3$  se lavó con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y evaporaron. La destilación bajo vacío eliminó la mayoría de la diglima restante. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo/petroleo) para rendir un aceite.  $\delta\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz): 14,1, 22,6, 25,7, 25,8, 28,4, 29,7, 32,7, 34,4, 63,0, 69,0, 82,0, 126,9, 127,1, 127,2, 128,8, 140,2, 141,0 y 142,4.  $\delta\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz): 0,88 (3H, m), 1,16-1,55 (14H, m), 3,30 (2H, m), 3,62 (2H, t, J 6,1), 4,21 (1 H, t, J 6,1), 7,34 (3H, d, J 7,6), 7,43 (2H, t, J 7,3) y 7,58 (4H, t, J 7,3).

## Ejemplo 28

*Metoxi-metil amida del ácido 2'-fluoro-bifenil-4-carboxílico (ABD-153)*

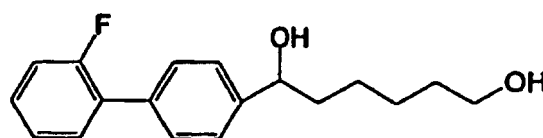
El cloruro de 2'-fluoro-bifenil-4-carbonilo se preparó mediante los procedimientos descritos en los Ejemplos 6 a 9. Se hizo reaccionar con hidroccloruro de N,O-dimetil hidroxilamina, usando el procedimiento esbozado en el Ejemplo 10, para rendir el compuesto del título.  $\delta\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz): 33,8, 61,2, 116,2 (d, J 22,5), 124,5 (d, J 2,9), 128,2 (d, J 13,7), 128,4, 128,7 (d, J 2,0), 129,6 (d, J 7,8), 130,7 (d, J 2,9), 133,2, 138,1, 159,7 (d, J 248,5) y 169,6.

## Ejemplo 29

*1-(2'-fluoro-bifenil-4-il)-hex-5-en-1-ona (ABD-173)*

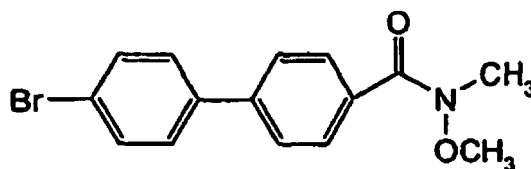
Se hicieron reaccionar la metoxi-metil amida del ácido 2'-fluoro-bifenil-4-carboxílico y el reactivo de Grignard preparado a partir de 5-bromopenteno, tal como se describe en el Ejemplo 23, para rendir el compuesto del título como un sólido blanco.  $\delta C$  (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz): 23,4, 33,2, 37,8, 115,4, 116,3 (d, J 22,5), 124,6 (d, J 2,5), 128,1, 128,2, 129,2, 129,9 (d, J 8,8), 130,6 (d, J 2,9), 136,0, 138,1, 140,4, 159,8 (d, J 249,0) y 199,9.

## Ejemplo 30

*1-(2'-fluoro-bifenil-4-il)-hexan-1,6-diol (ABD-182)*

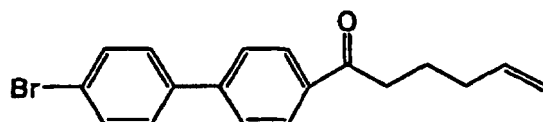
La 1-(2'-fluoro-bifenil-4-il)-hex-5-en-1-ona se convirtió en un alcohol, usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, para rendir el compuesto del título como un sólido blanco.  $\delta C$  (DMSO, 62,9 MHz): 25,3, 25,5, 32,6, 60,7, 72,0, 116,1 (d, J 22,5), 124,6 (d, J 2,5), 126,1, 128,1 (d, J 13,7), 128,4, 129,3 (d, J 8,8), 130,7 (d, J 2,9), 133,3, 146,2 y 159,1 (d, J 246).

## Ejemplo 31

*Metoxi-metil amida del ácido 4'-bromo-bifenil-4-carboxílico (ABD-171)*

El cloruro de 4'-bromo-bifenil-4-carbonilo se preparó como se ha descrito más arriba para el cloruro de 2'-fluoro-bifenil-4-carbonilo. Se hizo reaccionar con hidrocloreto de N,O-dimetil hidroxilamina, usando el procedimiento esbozado en el Ejemplo 10, para rendir el compuesto del título.  $\delta C$  (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz): 33,9, 61,2, 122,2, 126,5, 128,8, 129,0, 132,0, 133,2, 139,2, 142,1 y 169,5.

## Ejemplo 32

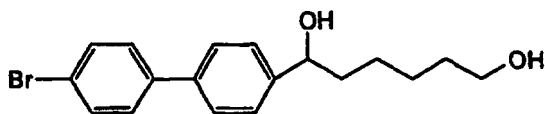
*1-(4'-bromo-bifenil-4-il)-hex-5-en-1-ona (ABD-193)*

La metoxi-metil amida del ácido 4'-bromo-bifenil-4-carboxílico se hizo reaccionar con un reactivo de Grignard preparado a partir de 5-bromopenteno y magnesio, según se describió en el Ejemplo 23, para rendir el compuesto del título como un sólido blanco.  $\delta C$  (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz): 23,3, 33,2, 37,8, 115,4, 122,6, 127,1, 128,8, 128,8, 132,1, 136,0, 138,1, 138,8, 144,3 y 199,8.

## ES 2 298 753 T3

### Ejemplo 33

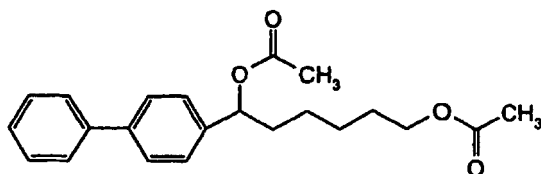
*1-(4'-bromobifenil)-4-il-hexan-1,6-diol (ABD-195)*



La 1-(4'-bromo-bifenil-4-il)-hex-5-en-1-ona se convirtió en un alcohol, usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 24, para rendir el compuesto del título como un sólido blanco.  $\delta C$  ( $CDCl_3$ , 62,9 MHz): 25,6, 25,7, 32,6, 39,1, 62,8, 74,2, 121,6, 126,5, 127,0, 128,7, 131,9, 139,2, 139,7 y 144,4.

### Ejemplo 34

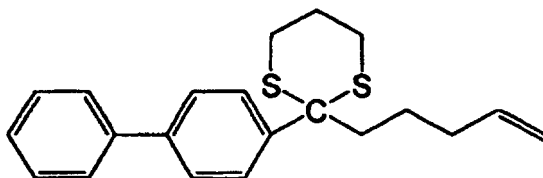
*Éster 6-acetoxi-6-bifenil-4-il-hexil acetato (ABD-191)*



Se disolvió 1-bifenil-4-il-hexan-1,6-diol (1 g) en ácido acético anhidro (25 ml). Se añadió piridina (5 ml) y la mezcla se agitó durante 3 horas a 50°C. La mezcla se vertió en agua (200 ml), se extrajo con diclorometano (100 ml), se seco ( $Na_2SO_4$ ) y se evaporó para rendir el compuesto del título como un aceite espeso.  $\delta C$  ( $CDCl_3$ , 62,9 MHz): 21,0, 21,4, 25,2, 25,7, 28,5, 36,2, 64,4, 75,8, 127,0; 127,2, 127,3, 127,5, 128,8, 139,7, 140,8, 140,9 y 170,5.

### Ejemplo 35

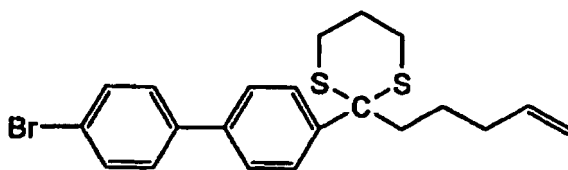
*2-bifenil-4-il-2-pent-4-enil-[1,3]ditiano (ABD-151)*



Se disolvió el 1-bifenil-4-il-hex-5-en-1-ona (1,5 g) en DCM (30 ml). Se añadieron propanoditiol (1,5 g) y dieterato de trifluoruro de boro (1 ml), y la mezcla se agitó durante 24 horas. Se añadió NaOH al 5% (50 ml) y se separó la mezcla. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó para rendir un aceite. La cromatografía en columna (petróleo/acetato de etilo) rindió el compuesto del título como un aceite espeso.  $\delta C$  ( $CDCl_3$ , 62,9 MHz): 23,2, 25,3, 27,7, 33,6, 44,6, 58,9, 115,0, 127,1, 127,1, 127,4, 128,8, 129,4, 138,1, 139,6, 140,5 y 141,0.  $\delta H$  ( $CDCl_3$ , 250 MHz): 1,40 (2H, m), 2,00 (6H, m), 2,70 (4H, m), 4,92 (2H, m), 5,68 (1 H, m), 7,34 (1H, m), 7,44 (2H, m), 7,62 (4H, m) y 7,96 (2H, d, J 8,2).

### Ejemplo 36

*2-(4'-bromo-bifenil-4-il)-2-pent-4-enil-[1,3]ditiano (ABD-214)*

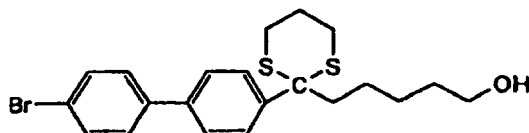


## ES 2 298 753 T3

Se disolvió 1-(4'-bromo-bifenil-4-il)-hex-5-en-1-ona (1,5 g) en DCM (30 ml). Se añadieron propanoditiol (1,5 g) y dieterato de trifluoruro de boro (1 ml), y la mezcla se agitó durante 24 horas. Se añadió NaOH al 5% (50 ml) y se separó la mezcla. La fase orgánica se lavó con agua, se secó y evaporó para rendir un aceite. La cromatografía en columna (petróleo/acetato de etilo) rindió el compuesto del título como un aceite espeso.  $\delta C$  (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz): 23,1, 25,3, 27,7, 33,6, 44,6, 58,8, 115,0, 121,7, 126,9, 128,6, 129,5, 131,9, 138,1, 138,3, 139,4 y 141,5.

### Ejemplo 37

5-[2-(4'-bromo-bifenil-4-il)-[1,3]ditian-2-il]-pentan-1-ol (ABD-224)



10

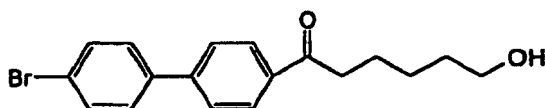
15

20

Se convirtió el 2-(4'-bromobifenil-4-il)-2-pent-4-enil-[1,3]ditiano en el compuesto del título mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 24.  $\delta C$  (CDCl<sub>3</sub>, 62,9 MHz): 23,7, 25,3, 25,7, 27,7, 32,4, 45,2, 58,9, 62,8, 121,7, 126,9, 128,6, 129,5, 131,9, 138,3, 139,4 y 141,6.

### Ejemplo 38

1-(4'-bromo-bifenil-4-il)-6-hidroxi-hexan-1-ona (ABD-226)



25

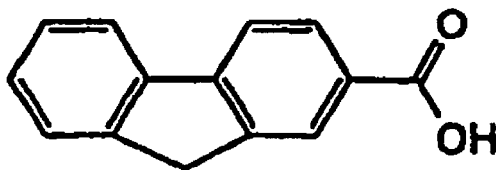
30

El 5-[2-(4'-bromo-bifenil-4-il)-[1,3]ditian-2-il]-pentan-1-ol se convirtió en el compuesto del título mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 5.

### Ejemplo 39

(Comparación)

2-carboxifluoreno (ABD-197)



40

45

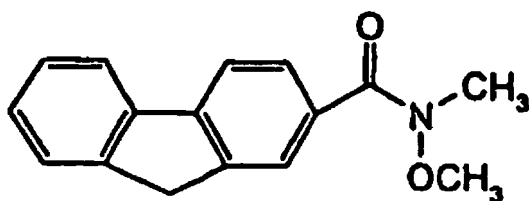
El 2-acetilfluoreno se oxidó según se describe en el Ejemplo 8 para rendir el compuesto del título como un sólido amarillo.

50

### Ejemplo 40

(Comparación)

Metoxi-metil amida del ácido 9H-fluoren-2-carboxílico (ABD-211)



60

65

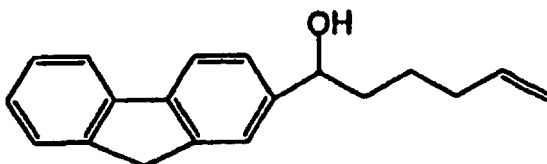
## ES 2 298 753 T3

El 2-carboxifluoreno (3 g) se hizo refluir en cloruro de tionilo (30 ml) durante 4 h. Se añadió tolueno y el solvente se eliminó bajo presión reducida para rendir el cloruro del ácido como un sólido amorfo. El compuesto del título se preparó a partir del cloruro del ácido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10.  $\delta C$  ( $CDCl_3$ , 62,9 MHz): 33,6, 33,8, 61,2, 120,1, 120,9, 124,3, 124,6, 129,8, 133,7, 134,8, 134,9, 135,3, 143,6, 146,3 y 168,6.

### Ejemplo 41

(Comparación)

*1-(9H-fluoren-2-il)-hex-5-en-1-ol (ABD-213)*

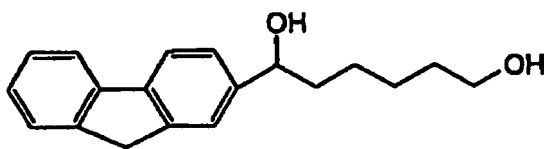


Se disolvió el 2-fluorencarboxaldehído (3 g) en una mezcla de dietiléter anhidro (30 ml) y diglima anhidra (5 ml), y se hizo reaccionar con un reactivo de Grignard preparado a partir de 5-bromopenteno y magnesio, según se describió en el Ejemplo 23. La mezcla se agitó durante 30 minutos, y se eliminó un precipitado mediante filtración, y se lavó con dietiléter para rendir un polvo blanco. El polvo se disolvió en DCM y se lavó con  $NH_4Cl$  saturado y agua. La evaporación rindió un aceite que se solidificó rápidamente. La cromatografía en columna rindió el compuesto del título como un sólido blanco.  $\delta C$  ( $CDCl_3$ , 62,9 MHz): 25,2, 33,7, 36,9, 38,7, 74,8, 114,8, 119,8, 119,9, 122,6, 124,7, 125,1, 126,7, 126,8, 138,7, 141,2, 141,5, 143,4, 143,6 y 143,6.

### Ejemplo 42

(Comparación)

*1-(9H-fluoren-2-il)-hexano-1,6-diol (ABD-220)*

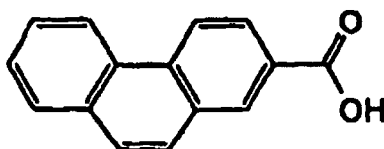


El 1-(9H-fluoren-2-il)-hex-5-en-1-ol se convirtió en el compuesto del título mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 24. La evaporación del solvente rindió un sólido color hueso. La trituración y precipitación repetidas con DCM rindieron el compuesto del título como un polvo blanco.  $\delta C$  ( $CDCl_3$ , 62,9 MHz): 25,7, 32,6, 36,9, 39,2, 62,8, 74,8, 119,8, 119,9, 122,6, 124,7, 125,1, 126,7, 126,8, 141,2, 141,5, 143,4 y 143,6.

### Ejemplo 43

(Comparación)

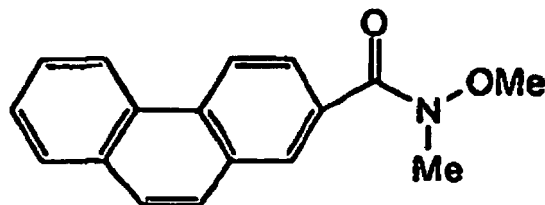
*2-carboxifenantreno (ABD-196)*



Se oxidó el 2-acetilfenantreno según se describe en el Ejemplo 8 para rendir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

## Ejemplo 44

(Comparación)

5 *Metoxi-metil amida del ácido fenantren-2-carboxílico (ABD-211)*

15

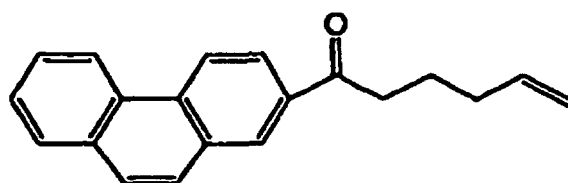
El 2-carboxifenantreno (3 g) se hizo refluir en cloruro de tionilo (30 ml) durante 4 h. Se añadió tolueno y el solvente se eliminó bajo presión reducida para rendir el cloruro del ácido como un sólido amorfo. El compuesto del título se preparó a partir del cloruro del ácido usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 10.

20

## Ejemplo 45

(Comparación)

25

*1-fenantren-4-il-hex-5-en-1-ona (ABD-149)*

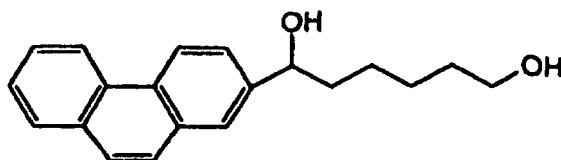
35

La metoxi-metil amida del ácido fenantren-2-carboxílico (1 g) se disolvió en THF anhidro (30 ml). Se añadieron un reactivo de Grignard, preparado a partir de 5-bromopenteno (3 g) y magnesio en THF anhidro (15 ml) según se describe en el Ejemplo 23, y se agitó la mezcla durante 2 horas. Se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  saturado, y se extrajo la mezcla con petróleo. La fase orgánica se secó y evaporó y purificó mediante cromatografía en columna (petróleo/acetato de etilo) para rendir el compuesto del título como un polvo blanco.  $\delta\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 62,9 MHz): 23,4, 33,3, 37,9, 115,4, 123,2, 123,3, 125,1, 127,0, 127,4, 127,8, 127,9, 128,8, 129,4, 129,7, 131,5, 133,0, 133,3, 134,8, 138,2 y 200,1.

45

## Ejemplo 46

(Comparación)

50 *1-fenantren-4-il-hexan-1,6-diol (ABD-217)*

55

60

La 1-fenantren-4-il-hex-5-en-1-ona se convirtió en el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 24.

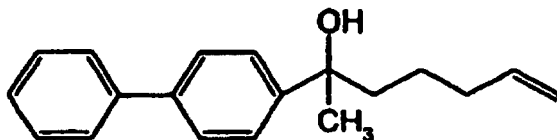
65

## Ejemplo 47

(Comparación)

5 *2-bifenil-4-il-hept-6-en-2-ol* (ABD-233)

10



15 Se disolvió 4-acetilbifenilo (2 g) en THF anhidro (30 ml), y se hizo reaccionar con un reactivo de Grignard preparado a partir de 5-bromopenteno y magnesio en THF anhidro (15 ml) según se describe en el Ejemplo 23, para rendir el compuesto del título como un polvo amarillo.

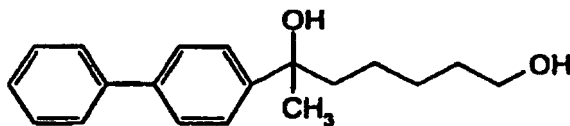
## Ejemplo 48

20

(Comparación)

25 *6-bifenil-4-il-heptano-1,6-diol* (ABD-237)

25



30

El 2-bifenil-4-il-hept-6-en-2-ol se convirtió en el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 24.

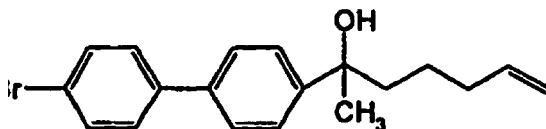
35

## Ejemplo 49

(Comparación)

40 *2-(4'-bromo-bifenil-4-il)-hept-6-en-2-ol* (ABD-238)

45



50 Se disolvió 4-(4-bromofenil)-acetofenona (2 g) en THF anhidro, y se hizo reaccionar con un reactivo de Grignard, preparado a partir de 5-bromopenteno y magnesio en THF anhidro (15 ml) según se describe en el Ejemplo 23, para rendir el compuesto del título como un polvo amarillo.

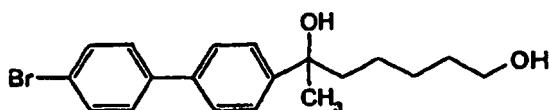
## Ejemplo 50

55

(Comparación)

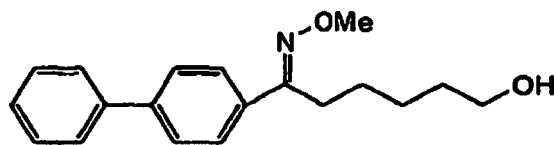
60 *6-(4'-bromo-bifenil-4-il)-heptan-1,6-diol* (ABD-239)

60



65 El 2-bifenil-4-il-hept-6-en-2-ol se convirtió en el compuesto del título usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 24.

## Ejemplo 51

*1-bifenil-4-il-6-hidroxi-hexan-1-ona-O-metil-oxima (ABD-151)*

Se disolvieron 6-hidroxi-1-(4-bifenil)-hexan-1-ona (120 mg) e hidrocloreto de O-metil-hidroxilamina (200 mg, solución al 25% en agua) en metanol (10 ml) que contenía piridina (100 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 días, se vertió en diclorometano, y se lavó con agua. La evaporación y la cromatografía en columna (acetato de etilo/petroleo ligero) rindieron el producto deseado como un sólido amorfo (85%).  $\delta C$  ( $CDCl_3$ , 62,9 MHz): 25,9, 26,4, 26,5, 32,5, 62,0, 126,7, 127,1, 127,2, 127,6, 128,9, 134,6, 140,5, 141,8 y 158,3.  $\delta H$  ( $CDCl_3$ , 250 MHz): 1,45 1,65 (7H, m), 2,78 (2H, t, J 7,0), 3,63 (2H, t, J 6,4), 4,0 (3H, s), 7,36 (1H, d, J 7,0), 7,45 (2H, t, J 7,0), 7,60 (4H, m) y 7,71 (2H, d, J 8,2), GCMS (EI+) (M hallada, 297.  $C_{19}H_{23}NO_2$  requiere 297).

*Estudios biológicos*

El cribado inicial de los compuestos candidatos se realizó usando ensayos de viabilidad, sobre cultivos de la línea celular de macrófagos J774, la cual se ha usado previamente como un sistema modelo de la supervivencia de osteoclastos (consultar, por ejemplo, Luckman *et al.*, 1998). El ensayo se basa en la supervivencia de la línea celular de macrófagos J774; los macrófagos están estrechamente relacionados con los osteoclastos, y contienen niveles elevados similares de actividad esterasa.

*Ensayo de viabilidad de macrófagos J774*

Las células J774 se sembraron a  $10^4$  células por pocillo 150 ml de  $\alpha$ MEM (medio de Eagle modificado alpha) en placas de 96 pocillos, y se dejaron crecer durante la noche. Al día siguiente, se añadieron los compuestos a los cultivos, y los cultivos se continuaron durante 72 horas adicionales. Al final del período de cultivo, se determinó la supervivencia celular usando el ensayo de MTT basado en el colorante tetrazolio, según se ha descrito previamente (consultar, por ejemplo, MacPherson *et al.*, 1999).

El MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolio) tiene un color anaranjado y es soluble en el medio usado para el cultivo de células. El enzima mitocondrial succinato deshidrogenasa actúa sobre el MTT en las células vivas y produce el formazán de color púrpura insoluble. La cantidad de formazán producido, según se mide mediante espectroscopia de UV/visible, es proporcional al número de células viables.

En resumen, se añadió MTT (5 mg/ml MTT en  $\alpha$ MEM) a cada pocillo (1:10 v/v, 15 ml) y se incubaron las células durante 4 horas. El medio se eliminó cuidadosamente usando una aguja, sin desplazar la capa de cristales. Se añadieron 100 ml de isopropanol acidificado (HCl 4 M 1:100 v/v en isopropanol) a cada pocillo, y se dejó que los cristales púrpura se disolvieran. Se midió la absorbancia en un lector de placas a 540 nm, con 690 nm como referencia. Los controles tenían un color púrpura intenso, indicando un número elevado de células vivas. Los resultados para cada compuesto de ensayo se expresaron como un porcentaje (%) del valor control promedio.

*Adición de compuestos.* Todos los compuestos estudiados se prepararon como soluciones 100 mM en DMSO. Estas soluciones de almacenamiento se diluyeron a continuación 100× en medio de cultivo. A partir de estas soluciones 1 M, se añadieron las cantidades apropiadas (3-15 ml) directamente a los pocillos con la finalidad de proporcionar la concentración final de compuesto deseada.

*Ensayo de viabilidad de macrófagos J774 con Alamar Blue*

Las células J774 se sembraron a  $10^4$  células por pocillo 150 ml de  $\alpha$ MEM (medio de Eagle modificado  $\alpha$ ) en placas de 96 pocillos, y se dejaron crecer durante la noche. Al día siguiente, se añadieron los compuestos a los cultivos, y los cultivos se continuaron durante 72 horas adicionales. Al final del período de cultivo, se determinó la supervivencia celular usando un ensayo Alamar Blue según se ha descrito previamente (consultar, por ejemplo, Nociari *et al.*, 1998).

Alamar Blue es un indicador sensible de oxidación-reducción. El colorante por sí mismo está en el estado oxidado, que es azul y no fluorescente. El colorante puede aceptar electrones procedentes de especies reductoras, tales como el NADPH y FADH, para formar una especie del colorante reducida, la cual es roja y fluorescente. Por tanto, la transformación de una forma oxidada a una forma reducida puede medirse mediante medios fluorimétricos o colorimétricos. Para las mediciones de fluorescencia, típicamente se usan las longitudes de onda de excitación a 530-560 nm y de emisión a 590 nm. Para las mediciones colorimétricas, la absorbancia se mide a 570 nm (forma reducida) y 600 nm (forma oxidada), y se realiza un cálculo sencillo para determinar las cantidades relativas de las dos especies.

Una proporción elevada de las especies reductoras, NADPH y FADH, respecto las correspondientes especies oxidadas, NADP y FAD, es un indicador de que las especies están proliferando y son viables. Un cociente bajo indica que las células están quiescentes y no son viables.

- 5 En resumen, se añadió Alamar Blue (Biosource International) sin diluir a cada pocillo (1:10 v/v, 15 ml). La placa se incubó a 37°C durante 3-4 horas y se midió la fluorescencia a 570 nm, con un ancho de banda de 25 nm. Una lectura elevada indica células con viabilidad normal, y una lectura baja indica células que han sido dañadas, y que ya no proliferan de forma normal. Los controles dieron una lectura elevada de fluorescencia, indicando un número elevado de células vivas, sanas. Un compuesto de ensayo potente dio una lectura de fluorescencia baja. Los resultados  
10 promedio para cada compuesto de ensayo (n=5) se expresaron como un porcentaje (%) del valor control promedio.

- Adición de compuestos.* Todos los compuestos estudiados se prepararon como soluciones 100 mM en DMSO. Estas soluciones de almacenamiento se diluyeron a continuación 100× o 1000× en medio de cultivo ( $\alpha$ MEM). A partir de estas soluciones 1 mM ó 100 mM, se añadieron las cantidades apropiadas (3-15 ml) directamente a los pocillos con la  
15 finalidad de proporcionar la concentración final de compuesto deseada.

- Este ensayo ofrece numerosas ventajas respecto otros ensayos, incluyendo los ensayos con MTT: permite un rendimiento más elevado; es más sensible; no se daña para las células; es más rápido; generalmente proporciona un resultado idéntico al del ensayo con MTT.

#### 20 *Ensayo de viabilidad de osteoblastos con Alamar Blue*

- Los osteoblastos se aislaron tal como se describió más arriba y se sembraron a  $10^4$  células/pocillo en placas de 96 pocillos, en 100 ml de  $\alpha$ MEM suplementado con 10% de FCS y antibióticos. Los compuestos de ensayo se añadieron  
25 transcurridas 24 horas y se dejaron durante 72 horas. La viabilidad de las células se verificó usando el ensayo de Alamar Blue tal como se ha descrito para los macrófagos J774. Se añadió Alamar Blue (Biosource International) sin diluir a cada pocillo (1:10 v/v, 10 ml). La placa se incubó a 37°C durante de 3 a 4 horas y se midió la fluorescencia a 570 nm, con un ancho de banda de 25 nm.

#### 30 *Estudios adicionales*

Algunos compuestos se evaluaron adicionalmente en dos sistemas modelo de verdaderos osteoclastos: (a) el sistema de co-cultivo múrido, y (b) el sistema de cultivo de osteoclastos en conejo.

#### 35 *Sistema de co-cultivo múrido*

El primer sistema modelo, el sistema de co-cultivo múrido, estudia la formación de osteoclastos a partir de precursores presentes en la médula ósea. Se midió el número de osteoclastos y la cantidad de resorción de dentina.

- 40 La formación y actividad de osteoclastos se estudió usando una adaptación (consultar, por ejemplo, van't Hof & Ralston, 1997) del ensayo de co-cultivo osteoblasto-médula ósea descrito originalmente por Takahashi *et al.*, 1988.

- Procedimientos de co-cultivo.* El co-cultivo (consultar, por ejemplo, Van't Hof *et al.*, 1997) es un procedimiento para estudiar la formación de osteoclastos a partir de sus precursores. En este ensayo, los osteoblastos se obtuvieron  
45 de la bóveda craneal de ratones neonatos de 2-3 día de edad. Se sembraron sobre dentina, se estimularon con 1,25-dihidroxi-vitamina D3 para estimular la expresión de RANKL y M-CSF. Los precursores tempranos de los osteoclastos estaban presentes en la médula ósea de ratones adultos. La suspensión de médula ósea se purificó para eliminar los glóbulos rojos, y el resto se cultivó sobre la capa de osteoblastos. Entonces, los factores estimuladores permitieron que los precursores de los osteoclastos se diferenciaron en osteoclastos maduros. Al final del cultivo, se identificaron  
50 los osteoclastos mediante tinción con TRAcP, y la actividad de resorción se midió de la misma forma que para los osteoclastos de conejo.

- Aunque es posible generar osteoclastos a partir de células de la médula ósea solas, tratando los cultivos con RANKL y M-CSF, el sistema de co-cultivo aún se considera como uno de los disponibles más fiable y reproducible. Es útil para estudiar los efectos de fármacos sobre ambos, los progenitores de los osteoclastos y los osteoclastos  
55 maduros.

- Preparación de la dentina.* La dentina fue marfil de elefante, preferido al hueso por su superficie uniforme, que facilita la fácil visualización de los fosos de resorción. Se cortó en rodajas de aproximadamente 200 mm de grosor usando una sierra Buehler Isomet de baja velocidad, con una hoja de disco de diamante (serie 15 HC). Estas rodajas se pulieron a mano, en grado sumo, hasta que un lado fue brillante. En estas rodajas se perforaron discos, que se correspondían con los pocillos de una placa de 96 pocillos, usando una perforadora de papel. Los residuos en exceso del pulido se eliminaron mediante sonicación. Los discos se guardaron entonces en etanol al 70% hasta que se precisaron. Estos discos se secaron entonces y se colocaron, con el lado brillante hacia arriba, en los pocillos de una placa de  
65 96 pocillos. Las células se sembraron sobre la dentina. Una vez completado el cultivo, estas rodajas de dentina se extrajeron cuidadosamente de la placa, y se estudiaron bajo el microscopio.

*Aislamiento de osteoblastos.* En resumen, los osteoblastos se aislaron a partir de los huesos de la bóveda craneal de ratones de 2 días de edad, mediante digestión secuencial con collagenasa (collagenasa del tipo I, Sigma), y se cultivaron en  $\alpha$ MEM suplementado con 10% de FCS (suero bovino fetal) y penicilina y estreptomycin, 37°C en 5% de CO<sub>2</sub>.

Más específicamente, los osteoblastos se obtuvieron a partir de la digestión con collagenasa de la bóveda craneal (huesos del cráneo) de ratones MF1 neonatos de 2-3 días de edad. En esta etapa del desarrollo, estos huesos son blandos y se extraen fácilmente. Las bóvedas craneales de 5-6 ratones se diseccionaron cuidadosamente y se lavaron en HBSS (solución salina equilibrada de Hank). Las bóvedas craneales se colocaron en un tubo de 15 ml y se agitaron a 37°C en 4 ml de collagenasa (10 mg/ml) durante 10 minutos. Esto eliminó el exceso de tejido no deseado. Se eliminó el líquido y se añadieron otros 4 ml de collagenasa (10 mg/ml) al tubo. A continuación, las bóvedas craneales se digirieron durante otros 30 minutos. Después de esto, se extrajo el sobrenadante (F1) y se guardó. Las bóvedas craneales se lavaron con 2 x 4 ml de PBS, y éste se añadió a F1. A continuación se añadieron 4 ml de EDTA (ácido etilendiaminatetraacético) (4 mM en PBS) para complejar el calcio y permitir la extracción adicional de osteoblastos. Se agitó durante 10 minutos a 37°C. El sobrenadante se extrajo y se guardó (F2). Las bóvedas craneales se lavaron de nuevo con 2 x 4 ml de HBSS, y éste se añadió a F2. Se añadieron al tubo los 4 ml finales de collagenasa (10 mg/ml), y éste se agitó de nuevo a 37°C durante 30 minutos. Mientras se hacía esto, F1 y F2 se centrifugaron a 300 g durante 3 minutos, freno al 3. Los precipitados se resuspendieron en 1 ml de medio ( $\alpha$ MEM suplementado con 10% de FCS (suero bovino fetal) y penicilina y estreptomycin), se combinaron, y se añadieron a 10 ml de medio en dos frascos de 75 cm<sup>2</sup>. Se recuperó el líquido procedente de la digestión final con collagenasa (F3), se lavaron las bóvedas craneales, y los extractos líquidos combinados se centrifugaron en la centrífuga. El precipitado se resuspendió en 1 ml de medio y se añadió en proporciones iguales a los frascos que contenían F1 y F2. Los frascos se dejaron durante 4-6 horas a 37°C y entonces se cambió el medio para eliminar cualesquiera células no adherentes. Estos frascos se pueden dejar durante hasta 4 días a 37°C, en 5% de CO<sub>2</sub>.

*Sembrado de osteoblastos.* Se retiró el medio de los frascos y las células se lavaron con PBS. Se añadieron 2 ml de tripsina a las células, y se incubaron a 37°C durante 2 minutos. Los frascos usualmente requerían una agitación suave para soltar completamente las células. Se añadieron 4 ml de medio suplementado con 10% de FCS para detener la acción enzimática. Se retiraron las células y el frasco se lavó con medio. La suspensión de células se agitó a 300 g durante 10 minutos, se eliminó el medio, y el precipitado se resuspendió en 1 ml de medio. Se contaron las células, y a continuación se sembraron en una placa de 96 pocillos que contenía las rodajas de dentina, a 8 x 10<sup>3</sup> células por pocillo, en 100 ml de medio que contenía una dilución 1000x de 1,25-dihidroxivitamina D3 de almacenamiento (concentración final: 10 nM/pocillo) para estimular la expresión de RANKL, y se cultivaron durante la noche.

*Aislamiento de células de la médula ósea.* En resumen, las poblaciones de células de la médula ósea que contenían precursores de osteoclastos se aislaron a partir de huesos largos de ratones de 3-5 meses de edad, y los eritrocitos se eliminaron mediante centrifugación en gradiente de densidad de Ficoll Hypaque. Las células de la médula ósea resultantes se lavaron con PBS (solución salina tamponada con fosfato) y se resuspendieron en medio de cultivo.

Más específicamente, se diseccionaron los fémures y tibias de 2-3 ratones MF1 adultos (3-6 meses de edad), y el tejido que los rodea se eliminó. Los huesos se recortaron para permitir el acceso a la médula ósea. La médula ósea se expulsó usando una aguja de 25G y HBSS + 10% FCS. Se obtuvo una única suspensión de células estrujando repetidamente la suspensión de células a través de agujas de tamaños decrecientes (empezando con 19G, y terminando con 25G). Se añadieron 5 ml de Ficoll a un tubo de 15 ml, y la suspensión de células se colocó cuidadosamente sobre estos, con la mínima cantidad de mezcla entre las capas. La centrifugación de densidad se realizó a 600 g, 25 minutos, freno desactivado. Esto fue suficiente para permitir que los glóbulos rojos se congregaran en el fondo del tubo, las grasas permanecieran en la parte superior del líquido, y las células de la médula ósea deseadas se concentraran en la interfaz. La capa turbia de la interfaz se recuperó con una pipeta, se colocó en un tubo de 15 ml nuevo, y se prepararon en 12 ml con HBSS. La suspensión de células se centrifugó a 300 g durante 3 minutos. El precipitado se recuperó y resuspendió en 1 ml de medio. Se contaron las células de la médula ósea, y a continuación se añadieron a la placa de 96 pocillos, que contenía los osteoblastos, a 2 x 10<sup>5</sup> células por pocillo, en 50 ml de medio.

*Estudios de los precursores de osteoclastos.* Para investigar los efectos de un fármaco sobre los precursores de osteoblastos el plan fue como sigue:

Día 0 - Sembrar los osteoblastos.

Día 1 - Sembrar las células de la médula ósea.

Día 2 - Añadir el compuesto de ensayo.

Día 4 - cambio del 100% del medio + 1,25-dihidroxivitamins D3 (concentración final, 10 nm/pocillo)

Día 6 - Añadir IL1 (10 u/ml) y 1,25-dihidroxivitamina D3 (concentración final, 10 nm/pocillo)

Día 10 - Fijar las células

## ES 2 298 753 T3

*Estudios de osteoclastos maduros.* Para investigar los efectos de un fármaco sobre los osteoblastos maduros el plan fue como sigue:

Día 0 - Sembrar los osteoblastos.

Día 1 - Sembrar las células de la médula ósea.

Día 6 - cambio del 50% del medio + IL1 10 nM y 1,25-dihidroxitamina D3.

Día 7 - Añadir fármacos y retirar y fijar las rodajas de control del día 7.

Día 10 - Fijar las células

A la conclusión del estudio, las células se fijaron en 4% de formaldehído durante 10 minutos y se lavaron en PBS. Las células fijadas, o bien se tiñeron y se mantuvieron en etanol al 70%, o se refrigeraron en agua o PBS. El cambio del 50% del medio comportó la adición de 150 ml de medio nuevo que contenía una dilución de 500× de 1,25-dihidroxitamina D3, y una dilución de 250× de IL1 (interleucina-1). Éste se dejó durante 15 minutos, y entonces se retiraron cuidadosamente 150 ml de medio. El cambio de medio debe hacerse muy cuidadosamente, porque la capa confluyente de osteoblastos puede alterarse y desprenderse fácilmente. Esto resultaría en una ausencia total de osteoclastos. Habitualmente, los primeros osteoclastos y los fosos de resorción aparecían el día 6. Un número razonable de osteoclastos estaban presentes entre los días 7-10.

Al final del cultivo, se identificaron los osteoclastos mediante la tinción de la fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAcP), y el área de los fosos se cuantificó mediante microscopia óptica de luz reflejada, tal como se ha descrito previamente (consultar, por ejemplo, van't Hof & Ralston, 1997).

*Tinción de TRAcP.* Los osteoclastos expresan niveles muy elevados de la enzima fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAcP) y pueden, por tanto, visualizarse fácilmente mediante la tinción para este enzima, por ejemplo, mediante el procedimiento siguiente. Se prepararon en el momento dos soluciones de tinción, (1) y (2), como sigue:

### Solución 1

300 ml de Naftol-AS-BI-Fosfato de almacenamiento.

1,5 ml de tampón Veronal.

1,8 ml de tampón acetato.

1,8 ml de tampón acetato con tatrato 100 mM.

### Solución 2

240 ml de pararosanilina.

240 ml de NaNO<sub>2</sub> (solución de almacenamiento al 4%).

Naftol-AS-BI-Fosfato de almacenamiento: 10 mg/ml de naftol-AS-BI-fosfato en dimetilformamida.

Tampón veronal: 1,17 g de acetato sódico anhidro; 2,94 g de veronal (barbiturato sódico); disueltos en 100 ml de agua destilada.

Tampón acetato 0,1 M, pH 5,2: solución (a): 0,82 g de acetato sódico anhidro disuelto en 100 ml de agua destilada; solución (b): 0,6 ml de ácido acético glacial preparado en 100 ml con agua destilada; el pH de la solución (a) se ajustó a pH 5,2 con la solución (b).

Pararosanilina: 1 g de pararosanilina en 20 ml de agua destilada. Se añadieron 5 ml de ácido clorhídrico concentrado, la solución se calentó cuidadosamente en un baño de agua mientras se agitaba. Se dejó enfriar la solución y a continuación se filtró.

Las soluciones (1) y (2) se mezclaron y filtraron para rendir la solución de tinción. El PBS de las células se eliminó, y se añadieron al menos 50 ml de solución de tinción. Las células se incubaron a 37°C durante aproximadamente 45 minutos, o hasta que las rodajas de dentina parecían suficientemente rojas. Para determinar cuántos pasos eran suficientes, fue necesario retirar la rodaja de dentina y comprobar bajo un microscopio óptico que los osteoclastos estuvieran convenientemente teñidos. La solución de tinción se eliminó entonces y se reemplazó con etanol al 70%. Las rodajas de dentina se almacenaron en un frigorífico.

*Recuento de osteoclastos.* Se llevó a cabo usando un microscopio óptico para determinar el número de células multinucleadas positivas para TRAcP sobre cada rodaja de dentina. Las rodajas se retiraron cuidadosamente de la placa de 96 pocillos, evitando alterar la capa celular, y se colocaron sobre un portaobjetos. Se colocaron unas pocas gotas de etanol al 70% sobre cada rodaja, seguidas por un cubreobjetos. Trabajando a través de la dentina, se contaron el número de células multinucleadas, teñidas de rojo. Habitualmente, había un número elevado de células mononucleadas rojas pequeñas.

Éstas eran las precursoras de los osteoclastos y no se contaron. El número de osteoclastos sobre las rodajas de control oscilaba desde 300 hasta 1000. Para cada compuesto o concentración estudiada, se tomó el promedio de los valores de las 5 rodajas, y se expresó como un porcentaje (%) del valor promedio de los controles. Cualesquier valores atípicos se ignoraron. La razón más común para estos fue cuando no había células de ningún tipo, indicando habitualmente que la capa de osteoblastos se había desprendido durante la manipulación.

*Cuantificación del área de resorción.* Una vez de tiñeron y contaron los osteoclastos, fue necesario limpiar a fondo la rodaja de dentina. Las rodajas se frotaron sobre una superficie apropiada, una pieza de bayeta en rollo ("Blue roll") demostró ser ideal para este propósito. Con objeto de limpiar las rodajas adecuadamente, puede ser necesario lavarlas en NCIO diluido durante unos pocos segundos para desprender los restos celulares. Los fosos de resorción pueden visualizarse bien tiñéndolos con colorantes tales como el azul de toluidina o el azul de Coomassie, mediante microscopia electrónica de barrido, o mediante microscopia óptica de luz reflejada. En este caso, utilizamos la microscopia óptica de luz reflejada, porque es muy fácil procesar las rodajas necesarias sólo mediante una limpieza a fondo y sin tinción, y la imagen obtenida puede cuantificarse bastante fácilmente usando el análisis de imágenes. Puesto que las rodajas deben ser completamente lisas para la microscopia óptica de luz reflejada, se les pegaron portaobjetos de vidrio bajo presión de un peso metálico de 0,5 kg. A continuación se podía almacenar fácilmente. Se usó un microscopio de luz reflejada Zeiss, dotado de una lente de 2,5×, un adaptador C-mount de campo amplio, y una cámara digital Diagnostics Instruments Insight para B/N, con sensor grande. Esta configuración permitió la captura de una rodaja de hueso entera en una imagen, con la resolución suficiente para identificar y medir los fosos de resorción. El paquete de programa de análisis de imágenes se desarrolló usando el juego de herramientas Aphelion ActiveX de ADCIS (ADCIS SA, Hérouville-Saint-Clair, Francia). Las rodajas de dentina aparecían como una superficie brillante luminosa cubierta por fosos de resorción oscuros. El programa calculó las áreas de resorción para cada rodaja. Cuando se determinaban los efectos de los compuestos en los co-cultivos, fue necesario usar tanto los valores obtenidos con las rodajas retiradas en el momento de añadir los fármacos (por ejemplo, Día 7), así como los controles procedentes del final del estudio (por ejemplo, Día 10).

#### *Sistema de cultivo de osteoclastos de conejo*

El segundo sistema modelo fue el sistema de osteoclastos de conejo, en donde los osteoclastos maduros, funcionales, se aislaron de los huesos largos de conejos, y se cultivaron sobre rodajas de dentina.

*Aislamiento de osteoclastos.* Los osteoclastos se aislaron a partir de huesos largos de conejos de 2-10 días de edad, según se ha descrito previamente (consultar, por ejemplo, la referencia Coxon *et al.*, 2000). Se extrajeron las cuatro extremidades de los conejos y se colocaron sobre PBS enfriado con hielo. Los tejidos blandos y el cartílago se eliminaron, y los huesos se transfirieron a PBS reciente. Los huesos se picaron en  $\alpha$ MEM (sin FCS), usando un bisturí. Todo el medio y los fragmentos se transfirieron a un tubo de 50 ml, se agitaron durante  $3 \times 10$  segundos, y se dejaron reposar durante 1 minuto. Se retiró el sobrenadante, y se preparó hasta 50 mUrabbit con medio y FCS para obtener una concentración final del 10% de FCS.

*Sembrado de osteoclastos.* Las células se sembraron sobre rodajas de dentina en una placa de 96 pocillos, a 100 m/pocillo (medio:  $\alpha$ MEM suplementado con 10% de FCS y penicilina y estreptomycin), y se dejó durante 4 horas para permitir la adhesión a la dentina. Transcurrido este período, se retiró el medio, y con él, las células no adherentes. A continuación se añadió medio reciente. La población restante estaba muy enriquecida en osteoclastos.

*Cultivo.* En este momento, los compuestos de ensayo a estudiar se añadieron a las células cultivadas a 37°C en 5% de CO<sub>2</sub> durante 48 horas. Al final del cultivo, los osteoclastos se identificaron mediante tinción para la fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAcP). Un buen número de osteoclastos en los controles era 100-200. Los resultados se expresan como un porcentaje (%) del número promedio de osteoclastos observados en los controles. El área del foso de resorción se cuantificó mediante microscopia de luz reflejada tal como se ha descrito previamente (consultar, por ejemplo, van't Hof & Ralston, 1997), y, de nuevo, los resultados se expresaron como un porcentaje (%) de los valores control.

#### *Estudios in vivo*

*Animales.* Ratones C57/BL6 hembra de 9 semanas de edad Los animales se alojaron en un estabulario indicado y se mantuvieron rutinariamente en un ciclo de 12 h:12 h de luz:oscuridad, y se les proporcionó acceso *ad libitum* a comida y agua.

*Pérdida ósea inducida por ovariectomía.* La ovariectomía bilateral (Ovx) se realizó bajo anestesia general. También se realizó la ovariectomía simulada (Sham), pero sin externalización y sustitución de los ovarios. A los animales

se les proporcionó una alimentación forzada de (a) compuesto candidato (por ejemplo, 20 mg/kg) en vehículo (aceite de oliva), o (b) vehículo (aceite de oliva). Transcurridos 21 días, se mataron los animales, y los huesos tibiales se diseccionaron y usaron para las mediciones de la densidad mineral ósea.

*Mediciones de mineral óseo.* Las mediciones de la densidad mineral (BMD) en la metafisis tibial proximal se determinaron mediante tomografía computadorizada cuantitativa periférica (pQTC) usando un densitómetro de huesos XCT Research M con un tamaño de vóxel de 70 mm y un programa de análisis versión 5.1.4. (Stratec Medizintechnik, Pforzheim, Alemania). Diariamente, se realizaron mediciones de verificación de la calidad, usando “phantom” de PVC-hidrocarburo fluorinado recubiertos de plexiglás, de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

#### Datos biológicos

Se sintetizaron ejemplos de los compuestos reivindicados y ensayaron, para conocer su actividad biológica, usando procedimientos como los descritos más arriba.

La Figura 1 es una gráfica de la viabilidad de macrófagos, según se midió mediante los ensayos de viabilidad MTT (■) y Alamar Blue (Δ) del macrófago J774, expresada como porcentaje (%) del control, después de 72 horas de exposición a 6-hidroxi-1-(4-bifenil) hexan-1-ona (ABD-68), como una función de la concentración de compuesto.

La Figura 2 es una gráfica que muestra los efectos en el sistema de cocultivo múrido, y es una representación de (a) el número de osteoclastos múridos medidos mediante TRAcP (Δ) y (b) del área del foso de resorción (■), como una función de la concentración de compuesto, expresadas ambas como porcentaje (%) del valor de control, después de 72 horas de exposición a 6-hidroxi-1-(4-bifenil) hexan-1-ona (ABD-68).

La Figura 3 es una gráfica de la viabilidad del macrófago J774 (◆) según se midió mediante el ensayo de viabilidad Alamar Blue del macrófago J774; y de la supervivencia de osteoblastos (■) según se midió mediante el ensayo Alamar Blue de osteoblastos de ratón; expresada como porcentaje (%) del control, después de 72 horas de exposición a 6-hidroxi-1-(4-bifenil) hexan-1-ona (ABD-68), como una función de la concentración de compuesto.

La Figura 3 muestra que ABD-68 es muy potente contra los macrófagos J774 ( $IC_{50} < 20$  mM) pero que muestra poca actividad contra los osteoblastos ( $IC_{50} > 100$  mM). Esto demuestra que el ABD-68 tiene el potencial de ser un fármaco efectiva para el tratamiento de enfermedades que implican un exceso de pérdida ósea, tales como la osteoporosis.

La Figura 4 es una gráfica de la viabilidad del macrófago J774 (◆) según se midió mediante el ensayo de viabilidad Alamar Blue del macrófago J774; y de la supervivencia de osteoblastos (■) según se midió mediante el ensayo Alamar Blue de osteoblastos de ratón; expresada como porcentaje (%) del control, después de 72 horas de exposición a 1-bifenil-4-il-hexan-1,6-diol (ABD-150), como una función de la concentración de compuesto.

La Figura 4 muestra que se halló que la forma reducida (ABD-150) de la cetona era al menos tan activa como la cetona progenitora (ABD-68) contra los macrófagos J774 ( $IC_{50} < 20$  mM) y que tenía una similar ausencia de actividad contra los osteoblastos ( $IC_{50} > 100$  mM).

La Figura 5 es un gráfico de barras que muestra los porcentajes de cambios en la densidad mineral del hueso trabecular (BMD), para: (a) operación simulada, sin fármacos; (b) operación simulada, 6-hidroxi-1-(4-bifenil) hexan-1-ona (ABD-68) (20 mg/kg); (c) operación de ovariectomía bilateral (OVX), sin fármacos; y (d) operación de ovariectomía bilateral (OVX), 6-hidroxi-1-(4-bifenil) hexan-1-ona (ABD-68) (20 mg/kg).

La Figura 5 demuestra la capacidad de ABD-68 para invertir los efectos de la pérdida ósea inducida por la ovariectomía, y muestra que el ABD-68 es muy efectivo para invertir la pérdida ósea observada en este modelo de la osteoporosis postmenopáusica.

Lo antes mencionado ha descrito los principios, realizaciones preferidas, y modos de operación de la presente invención. Sin embargo, la invención no debe considerarse como limitada a las realizaciones concretas discutidas. En cambio, las realizaciones descritas más arriba debe apreciarse como ilustrativas en vez de restrictivas, y debería apreciarse que, especialistas capacitados en la técnica pueden hacer variaciones en esas realizaciones sin apartarse del ámbito de la presente invención, según se define en las reivindicaciones anexas.

#### Referencias

Más arriba se citan un cierto número de patentes y publicaciones con objeto de describir y descubrir más completamente la invención y el estado de la técnica a la que pertenece la invención. Las citas completas de estas referencias se proporcionan más abajo.

**Armour, K.J., et al., 2001,** “Inhibition of bone resorption *in vitro* and prevention of ovariectomy-induced bone loss *in vivo* by flurbiprofen nitroxybutylester (HCT1026),” *Arthritis Rheum.*, vol. 44, n° 9, pp. 2185-2192.

- Barta, T.E., et al., 2002**, "Aromatic Sulfone Hydroxamates and Their Use as Protease Inhibitors", solicitud publicada de patente internacional (PCT), publicación n° WO 02/092588 (PCT/US02/15257), publicada el 21 de noviembre de 2002.
- 5 **Boots, M.R., et al., 1973**, "Hypocholesterolemic Agents II: Inhibition of  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -Methylglutaryl Coenzyme A Reductase by Arylalkyl Hydrogen Succinates and Glutarates", *J. Pharm. Sci.*, vol. 62, n° 6, pp. 952-957.
- Boots, M.R., et al., 1976**, "Hypocholesterolemic Agents IV: Inhibition of  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -Methylglutaryl Coenzyme A Reductase by Arylalkenyl and Arylepoxo Hydrogen Succinates and Glutarates", *J. Pharm. Sci.*, vol. 65, n° 5, pp. 724-727.
- 10 **Coxon, F.P., Helfrich, M.H., Van't Hof, R., Sebt, S., Ralston, S.H., Hamilton, A., y Rogers, M.J., 2000**, "Protein geranylgeranylation is required for osteoclast formation, function, and survival: inhibition by bisphosphonates and GGTI-298-2", *J. Bone Miner. Res.*, vol. 15, pp. 1467-1476.
- 15 **Degenhardt y Burdsall, 1986**, "Synthesis of Ethenylenedibis(phosphonic acid) and its Tetraalkyl Esters", *J. Org. Chem.*, vol. 51, pp. 3488-3490.
- Eberhard y Westheimer, 1965**, "Hydrolysis of Phosphonates", *J. Amer. Chem. Soc.*, vol. 87, pp. 252-260.
- 20 **Herczegh et al, 2002**, "Osteoadsorbative Bisphosphonate Derivatives of Fluoroquinolone Antibacterials", *J. Med. Chem.*, vol. 45, pp. 2338-2341.
- Hickey et al., 1997**, "Azetidione Derivatives for the Treatment of Atherosclerosis", solicitud publicada de patente internacional (PCT), publicación n° WO 97/41099, publicada el 06 de noviembre de 1997.
- 25 **Hughes, D.E., Boyce, B.F., 1997**, "Apoptosis in bone physiology and disease", *Molecular Pathology*, vol. 50, pp. 132-137.
- 30 **Inukai et al., 1977**, "p-Cyanophenyl 4-alkyl-4'-biphenylcarboxylate, method for preparing same and liquid crystal compositions using same", patente estadounidense n° 4.017.416, concedida el 12 de abril de 1977.
- Kong, Y.Y., Yoshida, H., Sarosi, I., Tan, H.L., Timms, E., Capparelli, C., et al, 1999**, "OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis", *Nature*, vol. 397, pp. 315-323.
- 35 **Konno, M.M., et al., 2002**, (ONO Pharmaceutical Co. Ltd.), "Hydroxamic Acid Derivatives, Process for the Production Thereof, and Drugs Containing the Same as the Active Ingredient", solicitud de patente europea publicada con número EP 1215203, publicada el 19 de junio de 2002.
- 40 **Luckman, S.P., Coxon, F.P., Ebetino, F.H., Russell, R.G., y Rogers, M.J., 1998**, "Heterocycle-containing bisphosphonates cause apoptosis and inhibit bone resorption by preventing protein prenylation: evidence from structure-activity relationships in J774 macrophages", *J. Bone Miner. Res.*, vol. 13, pp. 1668-1678.
- MacPherson, H; Noble, B.S.; Ralston, S.H., 1999**, "Expression and functional role of nitric oxide synthase isoforms in human osteoblast-like cells", *Bone*, vol. 24, pp. 179-185.
- 45 **Mai, A., et al., 1997**, "Arylketo-tetramethylene Analogues of Disoxaril with Anti-Human Rhinovirus 14 Activity", *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, vol. 8, n° 3, pp. 235-242.
- 50 **Mundy, G.R., 1996**, *Bone Remodelling and its disorders* (2ª edición), Londres, Martin Dunitz.
- Naka et al., 2002**, (ONO Pharmaceuticals Co. Ltd.), "IL-6 Production Inhibitors", solicitud publicada de patente internacional (PCT), publicación n° WO 02/074298, publicada el 26 de septiembre de 2002.
- 55 **Nociari, M.N., et al., 1998**, "A Novel one-step, highly sensitive fluorimetric assay to evaluate cell-mediated cytotoxicity", *Journal of Immunological Methods*, vol. 213, pp. 157-167.
- Raisz, L.G., 1988**, "Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis", *N. Engl. J. Med.*, vol. 318, pp. 818-828.
- 60 **Ralston, S.H., 1997**, "Science, Medicine and the Future: Osteoporosis", *Br. Med. J.*, vol. 315, pp. 469-472.
- Ralston, S.H., et al., 2003**, "Alkane Diol Derivatives as Therapeutic Agents for the Treatment of Bone Conditions", solicitud publicada de patente internacional (PCT), publicación n° WO 03/037321, (PCT/GB02/04933) publicada el 8 de mayo de 2003.
- 65 **Rodan, G.A., Harada, S., 1997**, "The missing bone", *Cell*, vol. 89, pp. 677-680.

**Shibata et al.**, 1999, (Japan Tobacco Inc), "Amides, Bone Formation Promoters Containing Them, and Their Use as Antiosteoporotic Agents", publicación de patente japonesa, con nº 11-80107, publicada el 26 de marzo de 1999.

**Takahashi, N.; Akatsu, T.; Udagawa, N.; Sasaki, T.; Yamaguchi, A.; Moseley, J.M.; Martin, T.J.; Suda, T.**, 1988, "Osteoblastic cells are involved in osteoclast formation", *Endocrinology*, vol. 123, pp. 2600-2602.

**Tew et al.**, 1997, "Clavulanic Acid Derivatives for Treating Atherosclerosis," solicitud publicada de patente internacional (PCT), publicación nº WO 97/10247, publicada el 20 de marzo de 1997.

**van't Hof, R.J., and Ralston, S.H.**, 1997, "Cytokine-induced nitric oxide inhibits bone resorption by inducing apoptosis of osteoclast progenitors and suppressing osteoclast activity", *J. Bone Miner. Res.*, vol. 12, pp. 1797-804.

**Yasuda, H., Shima, N., Nakagawa, N., Mochizuki, S.I., Yano, K., Fujise, N., et al.**, 1998, "Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis *in vitro*", *Endocrinology*, vol. 139, pp. 1329-1337.

**Yuan, Y. F., et al.**, 2000, "Studies on Volatile Oil in Ligusticum Chuanxiong by Supercritical Fluid Extraction", *Zhongguo Yaoxue Zazhi (Beijing) (Clin. Pharm. J. (Beijing))*, vol. 35, nº 2, pp. 84-87.

## Referencias citadas en la descripción

Esta lista de referencias citadas por el solicitante sólo es para provecho del lector. No forma parte del documento de la Patente Europea. Aunque se ha tenido sumo cuidado al compilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones, y la EPO rechaza cualquier responsabilidad en este aspecto.

## Documentos de patentes citados en la descripción

- WO 02074298 A [0027] [0497]
- US 200501119305 A1 [0027]
- US 5859047 A, Kluender [0030]
- WO 02092588 A [0032] [0497]
- US 0215257 W [0497]
- WO 9741099 A [0497]
- US 4017416 A [0497]
- EP 1215203 A [0497]
- WO 03037321 A [0497]
- GB 0204933 W [0497]
- JP 11080107 A [0497]
- WO 9710247 A [0497]

## Literatura, que no son patentes, citada en la descripción

- **BERGE et al.** Pharmaceutically Acceptable Salts. *J. Pharm. Sci.*, 1977, vol. 66, 1-19 [0219]
- **T. GREEN; P. WUTS.** *Protective Groups in Organic Synthesis*. John Wiley and Sons, 1999 [0224]
- **GREEN; WUTS.** *Protective Groups in Organic Synthesis*. J. Wiley, 1999, 49-54 [0249]
- **ZHENG et al.** *J. Cell Biochem.*, 1998, vol. 70, 121 [0272]
- **CHILDS, L.M et al.** *Journal of Bone and Mineral Research*, 2001, vol. 16 (2), 338-347 [0272]
- **OGATA.** *J. Pathol.*, 1997, vol. 182, 106 [0277]
- **GONG et al.** *J. Exp. Med.*, 1997, vol. 186, 131 [0277]

- **MAZZUCHELLI** *et al.* *J. Pathol*, 1996, vol. 178, 201 [0277]
- **VOLEJNIKOVA** *et al.* *Am. J. Pathol*, 1997, vol. 150, 1711 [0277]
- 5 • **SUGIYAMA** *et al.* *Eur. Respir. J*, 1995, vol. 8, 1084 [0277]
- **DVORAK** *et al.* *J. Allergy Clin. Immunol*, 1996, vol. 98, 355 [0277]
- **GALLI** *et al.* *Ciba Foundation Symposium*, 1989, vol. 147 [0277]
- 10 • *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Mack Publishing Company, 1990 [0314]
- *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 1994 [0314]
- 15 • **ARMOUR**, K.J *et al.* Inhibition of bone resorption *in vitro* and prevention of ovariectomy-induced bone loss *in vivo* by flurbiprofen nitroxybutylester (HCT1026. *Arthritis Rheum*, 2001, vol. 44 (9), 2185-2192 [0497]
- **BARTA**, T.E *et al.* Aromatic Sulfone Hydroxamates and Their Use as Protease Inhibitors. *Aromatic Sulfone Hydroxamates and Their Use as Protease Inhibitors*, 2002 [0497]
- 20 • **BOOTS**, M.R *et al.* Hypocholesterolemic Agents II: Inhibition of  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -Methylglutaryl Coenzyme A Reductase by Arylalkyl Hydrogen Succinates and Glutarates. *J. Pharm. Sci*, 1973, vol. 62 (6), 952-957
- **BOOTS**, M.R *et al.* Hypocholesterolemic Agents IV: Inhibition of  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -Methylglutaryl Coenzyme A Reductase by Arylalkenyl and Arylepoxyl Hydrogen Succinates and Glutarates. *J. Pharm. Sci*, 1976, vol. 65 (5), 724-727 [0497]
- 25 • **COXON**, F.P; **HELFRICH**, M.H; **VAN'T HOF**, R; **SEBTI**, S; **RALSTON**, S.H; **HAMILTON**, A; **ROGERS**, M.J. Protein geranylgeranylation is required for osteoclast formation, function, and survival: inhibition by bisphosphonates and GGTI-298. *J. Bone Miner. Res*, 2000, vol. 15, 1467-1476 [0497]
- 30 • **DEGENHARDT**; **BURDSALL**. Synthesis of Ethenylidenebis(phosphonic acid) and its Tetraalkyl Esters. *J. Org. Chem.*, 1986, vol. 51, 3488-3490 [0497]
- 35 • **EBERHARD**; **WESTHEIMER**. Hydrolysis of Phostonates. *J. Amer. Chem. Soc*, 1965, vol. 87, 252-260 [0497]
- **HERCZEGH** *et al.* Osteoadsorbative Bisphosphonate Derivatives of Fluoroquinolone Antibacterials. *J. Med. Chem.*, 2002, vol. 45, 2338-2341 [0497]
- 40 • **HICKEY** *et al.* Azetidinone Derivatives for the Treatment of Atherosclerosis, 1997 [0497]
- **HUGHES**, D.E; **BOYCE**, B.F. Apoptosis in bone physiology and disease. *Molecular Pathology*, 1997, vol. 50, 132-137 [0497]
- 45 • **INUKAI** *et al.* p-Cyanophenyl 4-alkyl-4'-biphenylcarboxylate, method for preparing same and liquid crystal compositions using same. p-Cyanophenyl 4-alkyl-4'-biphenylcarboxylate, method for preparing same and liquid crystal compositions using same, 1977 [0497]
- **KONG**, Y.Y; **YOSHIDA**, H; **SAROSI**, I; **TAN**, H.L; **TIMMS**, E; **CAPPARELLI**, C *et al.* OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature*, 1999, vol. 397, 315-323 [0497]
- 50 • **KONNO**, M.M *et al.* Hydroxamic Acid Derivatives, Process for the Production Thereof, and Drugs Containing the Same as the Active Ingredient. *ONO Pharmaceutical Co. Ltd*, 2002 [0497]
- 55 • **LUCKMAN**, S.P; **COXON**, F.P; **EBETINO**, F.H; **RUSSELL**, R.G; **ROGERS**, M.J. Heterocycle-containing bisphosphonates cause apoptosis and inhibit bone resorption by preventing protein prenylation: evidence from structure-activity relationships in J774 macrophages. *J. Bone Miner. Res*, 1998, vol. 13, 1668-1678 [0497]
- 60 • **MACPHERSON**, H; **NOBLE**, B.S; **RALSTON**, S.H. Expression and functional role of nitric oxide synthase isoforms in human osteoblast-like cells. *Bone*, 1999, vol. 24, 179-185 [0497]
- **MAI**, A *et al.* Arylketotetramethylene Analogues of Disoxaril with Anti-Human Rhinovirus 14 Activity. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 1997, vol. 8 (3), 235-242 [0497]
- 65 • *Bone Remodelling and its disorders*. **MUNDY**, G.R. Bone Remodelling and its disorders. Martin Dunitz, 1996 [0497]

- **NAKA** *et al.* *IL-6 Production Inhibitors*, 2002 [0497]
- **NOCIARI**, M.N *et al.* A Novel one-step, highly sensitive fluorimetric assay to evaluate cell-mediated cytotoxicity. *Journal of Immunological Methods*, 1998, vol. 213, 157-167 [0497]
- **RAISZ**, L.G. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *N. Engl. J. Med*, 1988, vol. 318, 818-828 [0497]
- **RALSTON**, S.H. Science, Medicine and the Future: Osteoporosis. *Br. Med. J*, 1997, vol. 315, 469-472 [0497]
- **RALSTON**, S.H *et al.* Alkane Diol Derivatives as Therapeutic Agents for the Treatment of Bone Conditions, 2003 [0497]
- **RODAN**, G.A; **HARADA**, S. The missing bone. *Cell*, 1997, vol. 89, 677-680 [0497]
- **SHIBATA** *et al.* Amides, Bone Formation Promoters Containing Them, and Their Use as Antiosteoporotic Agents. *Japan Tobacco Inc*, 1999 [0497]
- **TAKAHASHI**, N; **AKATSU**, T; **UDAGAWA**, N; **SASAKI**, T; **YAMAGUCHI**, A; **MOSELEY**, J.M; **MARTIN**, T.J; **SUDA**, T. Osteoblastic cells are involved in osteoclast formation. *Endocrinology*, 1988, vol. 123, 2600-2602 [0497]
- **TEW** *et al.* Clavulanic Acid Derivatives for Treating Atherosclerosis. *Clavulanic Acid Derivatives for Treating Atherosclerosis*, 1997 [0497]
- **VAN'T HOF**, R.J; **RALSTON**, S.H. Cytokine-induced nitric oxide inhibits bone resorption by inducing apoptosis of osteoclast progenitors and suppressing osteoclast activity. *J. Bone Miner. Res*, 1997, vol. 12, 1797-804 [0497]
- **YASUDA**, H; **SHIMA**, N; **NAKAGAWA**, N; **MOCHIZUKI**, S.I; **YANO**, K; **FUJISE**, N *et al.* Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis *in vitro*. *Endocrinology*, 1998, vol. 139, 1329-1337 [0497]
- **YUAN**, Y, F *et al.* Studies on Volatile Oil in Ligusticum Chuanxiong by Supercritical Fluid Extraction. *Zhongguo Yaoxue Zazhi (Beijing) (Clin. Pharm. J. (Beijing))*, 2000, vol. 35 (2), 84-87 [0497]

## REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de:

la osteoporosis, la artritis reumatoide, la enfermedad ósea asociada al cáncer, de la enfermedad de Paget, o el aflojamiento aséptico de los implantes prostéticos;

en donde el compuesto se selecciona de entre los compuestos de las fórmulas, y sales, solvatos, amidas, ésteres, y éteres farmacéuticamente aceptables de los mismos:



en donde:

$\text{Ar}^1$  es independientemente un bifenilo, y no está sustituido o está sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre: (1) ácido carboxílico; (2) éster; (3) amido; (4) acilo; (5) halo; (6) ciano; (7) nitro; (8) hidroxilo; (9) éter; (10) tiol; (11) tioéter; (12) aciloxi; (13) amino; (14) acilamino; (15) aminoacilamino; (16) sulfonamino; (17) sulfonilo; (18) sulfonato; (19) sulfonamido; (20) aril  $\text{C}_{5-20}$ -alquilo  $\text{C}_{1-7}$ ; (21) arilo  $\text{C}_{5-20}$ ; (22) heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ ; (23) alquilo  $\text{C}_{1-7}$ ; (24) oxo; (25) imino; (26) hidroximino; y (27) fosfato;

$\text{R}^{\text{alk}}$  es independientemente un grupo alquilenos  $\text{C}_{4-8}$ , y no está sustituido, o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre: halógeno, hidroxilo, alcoxi  $\text{C}_{1-7}$ , amino, y amido;

$-\text{OR}^{\text{O}}$ , si está presente, es independientemente  $-\text{OH}$  u  $-\text{OR}^{\text{K}}$ ;

$-\text{OR}^{\text{K}}$ , si está presente, se selecciona independientemente de entre:

$-\text{O}-\text{R}^{\text{K1}}$ ;

$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{K2}}$ ;

$-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{K3}}$ ;

$-\text{O}-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{K4}}$ ;

en donde:

cada uno de  $\text{R}^{\text{K1}}$ ,  $\text{R}^{\text{K2}}$ ,  $\text{R}^{\text{K3}}$ , y  $\text{R}^{\text{K4}}$  es independientemente ariolo  $\text{C}_{5-20}$ -alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , arilo  $\text{C}_{5-20}$ , heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ , o alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , y está opcionalmente sustituido; y

cada uno de  $\text{R}^{\text{K3}}$  y  $\text{R}^{\text{K4}}$  puede ser además  $-\text{H}$ ;

$\text{Q}$  es independientemente  $-\text{OH}$  u  $-\text{OR}^{\text{OT}}$ ;

en donde:

$-\text{OR}^{\text{OT}}$ , si está presente, es independientemente:  $-\text{O}-\text{R}^{\text{E1}}$ ;

en donde:

$\text{R}^{\text{E1}}$  es independientemente: aril  $\text{C}_{5-20}$ -alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre: (1) ácido carboxílico; (2) éster; (3) amido; (4) acilo; (5) halo; (6) ciano; (7) nitro; (8) hidroxilo; (9) éter; (10) tiol; (11) tioéter; (12) aciloxi; (13) amino; (14) acilamino; (15) aminoacilamino; (16) sulfonamino; (17) sulfonilo; (18) sulfonato; (19) sulfonamido; (20) aril  $\text{C}_{5-20}$ -alquilo  $\text{C}_{1-7}$ ; (21) arilo  $\text{C}_{5-20}$ ; (22) heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ ; (23) alquilo  $\text{C}_{1-7}$ ; (24) oxo; (25) imino; (26) hidroximino; y (27) fosfato;

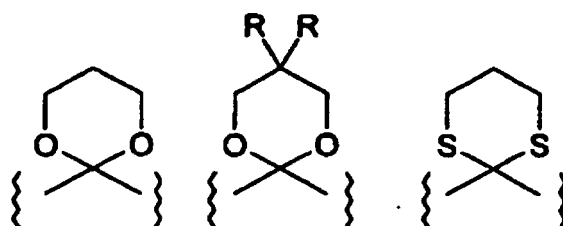
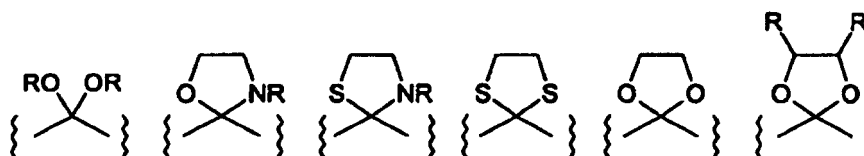
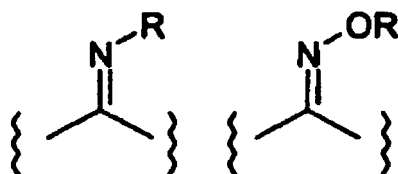
arilo  $\text{C}_{5-20}$ , no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre: (1) ácido carboxílico; (2) éster; (3) amido; (4) acilo; (5) halo; (6) ciano; (7) nitro; (8) hidroxilo; (9) éter; (10) tiol; (11) tioéter; (12) aciloxi; (13)

amino; (14) acilamino; (15) aminoacilamino; (16) sulfonamino; (17) sulfonilo; (18) sulfonato; (19) sulfonamido; (20) aril C<sub>5-20</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>; (21) arilo C<sub>5-20</sub>; (22) heterociclilo C<sub>3-20</sub>; (23) alquilo C<sub>1-7</sub>; (24) oxo; (25) imino; (26) hidroxiimino; y (27) fosfato;

heterociclilo C<sub>3-20</sub>, no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre: (1) ácido carboxílico; (2) éster; (3) amido; (4) acilo; (5) halo; (6) ciano; (7) nitro; (8) hidroxilo; (9) éter; (10) tiol; (11) tioéter; (12) aciloxi; (13) amino; (14) acilamino; (15) aminoacilamino; (16) sulfonamino; (17) sulfonilo; (18) sulfonato; (19) sulfonamido; (20) aril C<sub>5-20</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>; (21) arilo C<sub>5-20</sub>; (22) heterociclilo C<sub>3-20</sub>; (23) alquilo C<sub>1-7</sub>; (24) oxo; (25) imino; (26) hidroxiimino; y (27) fosfato;

alquilo C<sub>1-7</sub>, no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre: (1) ácido carboxílico; (2) éster; (3) amido; (4) acilo; (5) halo; (6) ciano; (7) nitro; (8) hidroxilo; (9) éter; (10) tiol; (11) tioéter; (12) aciloxi; (13) amino; (14) acilamino; (15) aminoacilamino; (16) sulfonamino; (17) sulfonilo; (18) sulfonato; (19) sulfonamido; (20) aril C<sub>5-20</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>; (21) arilo C<sub>5-20</sub>; (22) heterociclilo C<sub>3-20</sub>; (23) alquilo C<sub>1-7</sub>; (24) oxo; (25) imino; (26) hidroxiimino; y (27) fosfato;

en donde el grupo carbonilo (-C(=O)-) en la fórmula (1) opcionalmente se reemplaza con un grupo seleccionado de entre los siguientes, en donde cada R es independientemente aril C<sub>5-20</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>, arilo C<sub>5-20</sub>, heterociclilo C<sub>3-20</sub>, o alquilo C<sub>1-7</sub>, y está opcionalmente sustituido:



con la condición de que, si -OR<sup>OT</sup> es -O-R<sup>EI</sup>, entonces R<sup>EI</sup> no es un grupo fenilo sustituido con un grupo sulfonilo; y con la condición de que -ORO, si está presente, es distinto de siloxi.

2. Uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de entre los compuestos de la fórmula (1), y sales, solvatos, amidas, ésteres, y éteres farmacéuticamente aceptables de los mismos:

3. Uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de entre los compuestos de la fórmula (2), y sales, solvatos, amidas, ésteres, y éteres farmacéuticamente aceptables de los mismos:

4. Uso según la reivindicación 1 ó 2, en donde el grupo carbonilo (-C(=O)-) en la fórmula (1) no está sustituido como se describe en la reivindicación 1.

5. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R<sup>alk</sup> es un grupo alquilenos C<sub>4-8</sub>, y no está sustituido, o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre: halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, amino, y amido.

6. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R<sup>alk</sup> es un grupo alquilenos C<sub>5</sub>, y no está sustituido, o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre: halógeno, hidroxilo, alcoxi C<sub>1-7</sub>, amino, y amido.

## ES 2 298 753 T3

7. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde  $R^{alk}$  es un grupo alquileo  $C_6$ , y no está sustituido, o está sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre: halógeno, hidroxilo, alcoxi  $C_{1-7}$ , amino, y amido.

8. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde  $R^{alk}$  es un grupo alifático completamente saturado.

9. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde  $R^{alk}$  no está sustituido.

10. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde  $R^{alk}$  es  $-(CH_2)_n-$ , en donde n es un entero de 4 a 8.

11. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde  $R^{alk}$  es  $-(CH_2)_5-$ .

12. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde  $R^{alk}$  es  $-(CH_2)_6-$ .

13. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde Q es independientemente  $-OR^{OT}$ .

14. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde Q es independientemente  $-OH$ .

15. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde:

$R^{E1}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-7}$ , no sustituido o sustituido con uno o más grupos seleccionados de entre: (1) ácido carboxílico; (2) éster; (3) amido; (4) acilo; (5) halo; (6) ciano; (7) nitro; (8) hidroxilo; (9) éter; (10) tiol; (11) tioéter; (12) aciloxi; (13) amino; (14) acilamino; (15) aminoacilamino; (16) sulfonamino; (17) sulfonilo; (18) sulfonato; (19) sulfonamido; (20) aril  $C_{5-20}$ -alquilo  $C_{1-7}$ ; (21) arilo  $C_{5-20}$ ; (22) heterociclilo  $C_{3-20}$ ; (23) alquilo  $C_{1-7}$ ; (24) oxo; (25) imino; (26) hidroximino; y (27) fosfato.

16. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde  $-OR^O$ , si está presente, es independientemente  $-OR^K$ .

17. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde  $-OR^O$ , si está presente, es independientemente  $-OH$ .

18. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde:

cada uno de  $R^{K1}$ ,  $R^{K2}$ ,  $R^{K3}$ , y  $R^{K4}$ , si está presente, es independientemente alquilo  $C_{1-7}$ , y está opcionalmente sustituido; y

cada uno de  $R^{K3}$  y  $R^{K4}$ , si está presente, puede ser adicionalmente  $-H$ .

19. Uso según la reivindicación 1, en donde:

el compuesto se selecciona de entre los compuestos de la fórmula (1), y sales, solvatos, amidas, ésteres, y éteres farmacéuticamente aceptables de los mismos;

y en donde:

$R^{alk}$  es independientemente un grupo alquileo  $C_{4-8}$  alifático completamente saturado, y no está sustituido; y

Q es independientemente  $-OH$ .

20. Uso según la reivindicación 1, en donde:

el compuesto se selecciona de entre los compuestos de la fórmula (1), y sales, solvatos, amidas, ésteres, y éteres farmacéuticamente aceptables de los mismos;

y en donde:

en donde el grupo carbonilo  $-(C(=O)-)$  en la fórmula (1) no está sustituido como se describe en la reivindicación 1;

$R^{alk}$  es independientemente un grupo alquileo  $C_{4-8}$  alifático completamente saturado, y no está sustituido; y

Q es independientemente  $-OH$ .

21. Uso según la reivindicación 1, en donde:

el compuesto se selecciona de entre los compuestos de la fórmula (2), y sales, solvatos, amidas, ésteres, y éteres farmacéuticamente aceptables de los mismos; y en donde;

$R^{alk}$  es independientemente un grupo alquileo  $C_{4-8}$  alifático completamente saturado, y no está sustituido; y

Q es independientemente -OH.

22. Uso según la reivindicación 1, en donde:

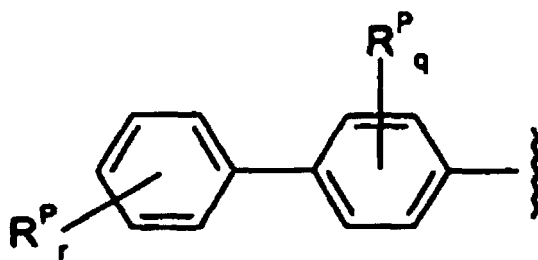
el compuesto se selecciona de entre los compuestos de la fórmula (2), y sales, solvatos, amidas, ésteres, y éteres farmacéuticamente aceptables de los mismos; y en donde;

-OR<sup>O</sup> es independientemente -OH;  $R^{alk}$  es independientemente un grupo alquileo  $C_{4-8}$  alifático completamente saturado, y no está sustituido;

Q es independientemente -OH.

23. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 19 a 22, en donde  $R^{alk}$  es  $-(CH_2)_5-$ .

24. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde, Ar<sup>1</sup> es independientemente un grupo bifenil-4-ilo opcionalmente sustituido de la siguiente fórmula:



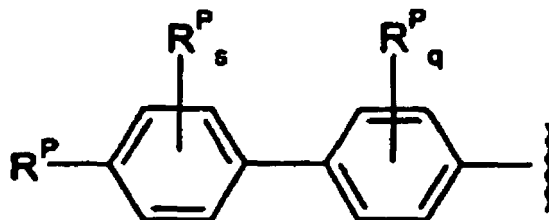
en donde:

cada  $R^P$  se selecciona independientemente de entre: (1) ácido carboxílico; (2) éster; (3) amido; (4) acilo; (5) halo; (6) ciano; (7) nitro; (8) hidroxilo; (9) éter; (10) tiol; (11) tioéter; (12) aciloxi; (13) amino; (14) acilamino; (15) aminoacilamino; (16) sulfonamino; (17) sulfonilo; (18) sulfonato; (19) sulfonamido; (20) aril  $C_{5-20}$ -alquilo  $C_{1-7}$ ; (21) arilo  $C_{5-20}$ ; (22) heterociclilo  $C_{3-20}$ ; (23) alquilo  $C_{1-7}$ ; (24) oxo; (25) imino; (26) hidroximino; (27) fosfato;

q es un entero de 0 a 4; y

r es un entero de 0 a 5.

25. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde, Ar<sup>1</sup> es independientemente un grupo bifenil-4-ilo 4'-sustituido de la siguiente fórmula:



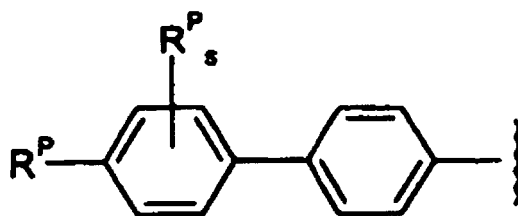
en donde:

cada  $R^P$  se selecciona independientemente de entre: (1) ácido carboxílico; (2) éster; (3) amido; (4) acilo; (5) halo; (6) ciano; (7) nitro; (8) hidroxilo; (9) éter; (10) tiol; (11) tioéter; (12) aciloxi; (13) amino; (14) acilamino; (15) aminoacilamino; (16) sulfonamino; (17) sulfonilo; (18) sulfonato; (19) sulfonamido; (20) aril  $C_{5-20}$ -alquilo  $C_{1-7}$ ; (21) arilo  $C_{5-20}$ ; (22) heterociclilo  $C_{3-20}$ ; (23) alquilo  $C_{1-7}$ ; (24) oxo; (25) imino; (26) hidroximino; (27) fosfato;

q es un entero de 0 a 4; y

s es un entero de 0 a 4.

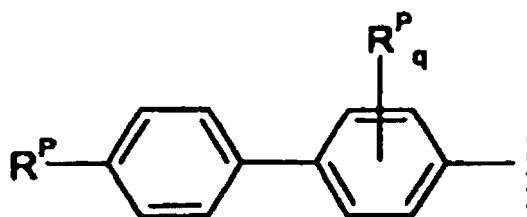
26. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, en donde,  $\text{Ar}^1$  es independientemente un grupo bifeníl-4-ilo opcionalmente sustituido de la siguiente fórmula:



en donde:

cada  $\text{R}^P$  se selecciona independientemente de entre: (1) ácido carboxílico; (2) éster; (3) amido; (4) acilo; (5) halo; (6) ciano; (7) nitro; (8) hidroxilo; (9) éter; (10) tiol; (11) tioéter; (12) aciloxi; (13) amino; (14) acilamino; (15) aminoacilamino; (16) sulfonamino; (17) sulfonilo; (18) sulfonato; (19) sulfonamido; (20) aril  $\text{C}_{5-20}$ -alquilo  $\text{C}_{1-7}$ ; (21) arilo  $\text{C}_{5-20}$ ; (22) heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ ; (23) alquilo  $\text{C}_{1-7}$ ; (24) oxo; (25) imino; (26) hidroximino; (27) fosfato; y s es un entero de 0 a 4.

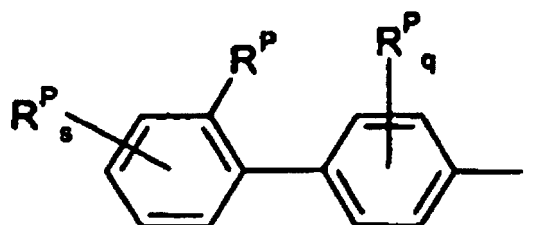
27. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde,  $\text{Ar}^1$  es independientemente un grupo bifeníl-4-ilo 4'-sustituido de la siguiente fórmula:



en donde:

cada  $\text{R}^P$  se selecciona independientemente de entre: (1) ácido carboxílico; (2) éster; (3) amido; (4) acilo; (5) halo; (6) ciano; (7) nitro; (8) hidroxilo; (9) éter; (10) tiol; (11) tioéter; (12) aciloxi; (13) amino; (14) acilamino; (15) aminoacilamino; (16) sulfonamino; (17) sulfonilo; (18) sulfonato; (19) sulfonamido; (20) aril  $\text{C}_{5-20}$ -alquilo  $\text{C}_{1-7}$ ; (21) arilo  $\text{C}_{5-20}$ ; (22) heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ ; (23) alquilo  $\text{C}_{1-7}$ ; (24) oxo; (25) imino; (26) hidroximino; (27) fosfato; y q es un entero de 0 a 4.

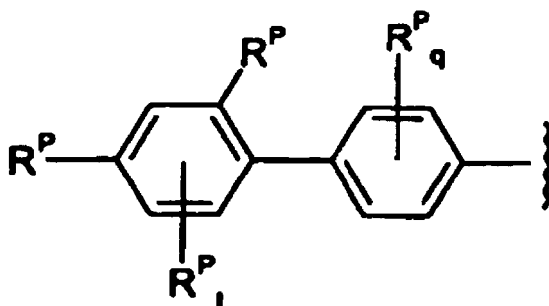
28. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde,  $\text{Ar}^1$  es independientemente un grupo bifeníl-4-ilo 2'-sustituido de la siguiente fórmula:



en donde:

cada  $\text{R}^P$  se selecciona independientemente de entre: (1) ácido carboxílico; (2) éster; (3) amido; (4) acilo; (5) halo; (6) ciano; (7) nitro; (8) hidroxilo; (9) éter; (10) tiol; (11) tioéter; (12) aciloxi; (13) amino; (14) acilamino; (15) aminoacilamino; (16) sulfonamino; (17) sulfonilo; (18) sulfonato; (19) sulfonamido; (20) aril  $\text{C}_{5-20}$ -alquilo  $\text{C}_{1-7}$ ; (21) arilo  $\text{C}_{5-20}$ ; (22) heterociclilo  $\text{C}_{3-20}$ ; (23) alquilo  $\text{C}_{1-7}$ ; (24) oxo; (25) imino; (26) hidroximino; (27) fosfato; q es un entero de 0 a 4; y s es un entero de 0 a 4.

29. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde, Ar<sup>1</sup> es independientemente un grupo bifeníl-4-ilo 2',4'-disustituido de la siguiente fórmula:



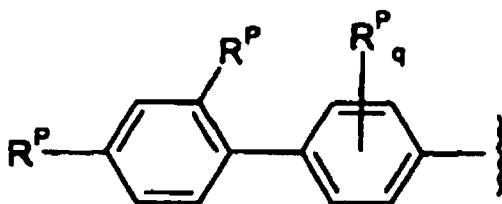
en donde:

cada R<sup>P</sup> se selecciona independientemente de entre: (1) ácido carboxílico; (2) éster; (3) amido; (4) acilo; (5) halo; (6) ciano; (7) nitro; (8) hidroxil; (9) éter; (10) tiol; (11) tioéter; (12) aciloxi; (13) amino; (14) acilamino; (15) aminoacilamino; (16) sulfonamino; (17) sulfonilo; (18) sulfonato; (19) sulfonamido; (20) aril C<sub>5-20</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>; (21) arilo C<sub>5-20</sub>; (22) heterociclilo C<sub>3-20</sub>; (23) alquilo C<sub>1-7</sub>; (24) oxo; (25) imino; (26) hidroxiimino; (27) fosfato;

q es un entero de 0 a 4; y

t es un entero de 0 a 3.

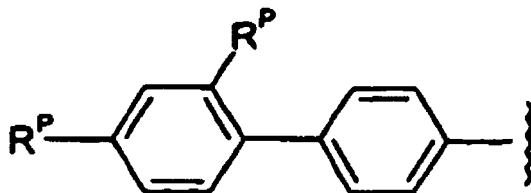
30. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde, Ar<sup>1</sup> es independientemente un grupo bifeníl-4-ilo 2',4'-disustituido de la siguiente fórmula:



en donde:

cada R<sup>P</sup> se selecciona independientemente de entre: (1) ácido carboxílico; (2) éster; (3) amido; (4) acilo; (5) halo; (6) ciano; (7) nitro; (8) hidroxil; (9) éter; (10) tiol; (11) tioéter; (12) aciloxi; (13) amino; (14) acilamino; (15) aminoacilamino; (16) sulfonamino; (17) sulfonilo; (18) sulfonato; (19) sulfonamido; (20) aril C<sub>5-20</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>; (21) arilo C<sub>5-20</sub>; (22) heterociclilo C<sub>3-20</sub>; (23) alquilo C<sub>1-7</sub>; (24) oxo; (25) imino; (26) hidroxiimino; (27) fosfato; y q es un entero de 0 a 4.

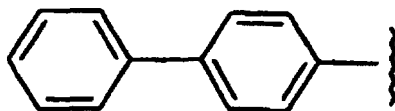
31. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde, Ar<sup>1</sup> es independientemente un grupo bifeníl-4-ilo 2',4'-disustituido de la siguiente fórmula:



en donde:

cada R<sup>P</sup> se selecciona independientemente de entre: (1) ácido carboxílico; (2) éster; (3) amido; (4) acilo; (5) halo; (6) ciano; (7) nitro; (8) hidroxil; (9) éter; (10) tiol; (11) tioéter; (12) aciloxi; (13) amino; (14) acilamino; (15) aminoacilamino; (16) sulfonamino; (17) sulfonilo; (18) sulfonato; (19) sulfonamido; (20) aril C<sub>5-20</sub>-alquilo C<sub>1-7</sub>; (21) arilo C<sub>5-20</sub>; (22) heterociclilo C<sub>3-20</sub>; (23) alquilo C<sub>1-7</sub>; (24) oxo; (25) imino; (26) hidroxiimino; (27) fosfato;

32. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, en donde  $\text{Ar}^1$  es independientemente un grupo bifenil-4-ilo no sustituido de la siguiente fórmula:



33. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 31, en donde cada  $\text{R}^p$  se selecciona independientemente de entre:

- (1)  $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$ ;
- (2)  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^1$ , en donde  $\text{R}^1$  es independientemente tal como se define en (20), (21), (22) o (23);
- (3)  $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^2\text{R}^3$  o  $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^2\text{R}^3$ , en donde cada uno de  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  es independientemente  $-\text{H}$ ; o como se define en (20), (21), (22) o (23); o  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo;
- (4)  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^4$ , en donde  $\text{R}^4$  es independientemente tal como se define en (20), (21), (22) o (23);
- (5)  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ;
- (6)  $-\text{CN}$ ;
- (7)  $-\text{NO}_2$ ;
- (8)  $-\text{OH}$ ;
- (9)  $-\text{OR}^5$ , en donde  $\text{R}^5$  es independientemente tal como se define en (20), (21), (22) o (23);
- (10)  $-\text{SH}$ ;
- (11)  $-\text{SR}^6$ , en donde  $\text{R}^6$  es independientemente tal como se define en (20), (21), (22) o (23);
- (12)  $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^7$ , en donde  $\text{R}^7$  es independientemente tal como se define en (20), (21), (22) o (23);
- (13)  $-\text{NR}^8\text{R}^9$ , en donde cada uno de  $\text{R}^8$  y  $\text{R}^9$  es independientemente  $-\text{H}$ ; o como se define en (20), (21), (22) o (23); o  $\text{R}^8$  y  $\text{R}^9$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo;
- (14)  $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$  o  $-\text{NR}^{10}\text{C}(=\text{S})\text{R}^{11}$ , en donde  $\text{R}^{10}$  es independientemente  $-\text{H}$ , o tal como se define en (20), (21), (22) o (23); y  $\text{R}^{11}$  es independientemente  $-\text{H}$ , o tal como se define en (20), (21), (22) o (23);
- (15)  $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$  o  $-\text{NR}^{12}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ , en donde  $\text{R}^{12}$  es independientemente  $-\text{H}$ , o tal como se define en (20), (21), (22) o (23); y cada uno de  $\text{R}^{13}$  y  $\text{R}^{14}$  es independientemente  $-\text{H}$ , o como se define en (20), (21), (22) o (23); o  $\text{R}^{13}$  y  $\text{R}^{14}$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo;
- (16)  $-\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{16}$ , en donde  $\text{R}^{15}$  es independientemente  $-\text{H}$ , o tal como se define en (20), (21), (22) o (23); y en donde  $\text{R}^{16}$  es independientemente  $-\text{H}$ , o tal como se define en (20), (21), (22) o (23);
- (17)  $-\text{SO}_2\text{R}^{17}$ , en donde  $\text{R}^{17}$  es independientemente tal como se define en (20), (21), (22) o (23);
- (18)  $-\text{OSO}_2\text{R}^{18}$  y en donde  $\text{R}^{18}$  es independientemente tal como se define en (20), (21), (22) o (23);
- (19)  $-\text{SO}_2\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ , en donde cada uno de  $\text{R}^{19}$  y  $\text{R}^{20}$  es independientemente  $-\text{H}$ ; o como se define en (20), (21), (22) o (23); o  $\text{R}^{19}$  y  $\text{R}^{20}$ , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo que tiene de 3 a 7 átomos en el anillo;
- (20) aril  $\text{C}_{5-20}$ -alquilo  $\text{C}_{1-7}$ , por ejemplo, en donde arilo  $\text{C}_{5-20}$  es tal como se define en (21); no sustituido o sustituido con uno o más grupos, tal como se define en (1) a (27);
- (21) arilo  $\text{C}_{5-20}$ , incluyendo carboarilo  $\text{C}_{6-20}$  y heteroarilo  $\text{C}_{5-20}$ ; no sustituido o sustituido con uno o más grupos, tal como se define en (1) a (27);

## ES 2 298 753 T3

(22) heterociclilo C<sub>3-20</sub>; no sustituido o sustituido con uno o más grupos, tal como se define en (1) a (27);

(23) alquilo C<sub>1-7</sub>, incluyendo:

alquilo C<sub>1-7</sub> insaturado, por ejemplo, alqueno C<sub>2-7</sub> y alquino C<sub>2-7</sub>;

alquilo C<sub>1-7</sub> cíclico, por ejemplo, cicloalquilo C<sub>3-7</sub>, cicloalqueno C<sub>3-7</sub>, cicloalquino C<sub>3-7</sub>;

alquilo C<sub>1-7</sub> sustituido con uno o más grupos, tal como se define en (1) a (22) y (24) a (27);

(24) =O;

(25) =NR<sup>21</sup>, en donde R<sup>21</sup> es independientemente -H; o tal como se define en (20), (21), (22) o (23);

(26) =NOH;

(27) -P(=O)(OR<sup>22</sup>)<sub>2</sub> y -OP(=O)(OR<sup>22</sup>)<sub>2</sub>, en donde R<sup>22</sup> es independientemente -H; o tal como se define en (20), (21), (22) o (23).

34. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 31, en donde cada R<sup>p</sup> se selecciona independientemente de entre:

(1) -C(=O)OH;

(2) -C(=O)OMe, -C(=O)OEt, -C(=O)OiPr, -C(=O)OtBu; -C(=O)OcPr; -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt; -C(=O)OPh, -C(=O)OCH<sub>2</sub>Ph;

(3) -(C=O)NH<sub>2</sub>, -(C=O)NMe<sub>2</sub>, -(C=O)NEt<sub>2</sub>, -(C=O)N(iPr)<sub>2</sub>, -(C=O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>; -(C=O)-morpholino, -(C=O)NHPh, -(C=O)NHCH<sub>2</sub>Ph;

(4) -(C=O)Me, -(C=O)Et, -(C=O)tBu, -(C=O)cHex, -(C=O)Ph; -(C=O)CH<sub>2</sub>Ph;

(5) -F, -Cl, -Br, -I;

(6) -CN;

(7) -NO<sub>2</sub>;

(8) -OH;

(9) -OMe, -OEt, -OiPr, -OtBu, -OPh, -OCH<sub>2</sub>Ph; -OCF<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt; -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(iPr)<sub>2</sub>; -OPh-Me, -OPh-OH, -OPh-OMe, -OPh-F, -OPh-Cl, -OPh-Br, -OPh-I;

(10) -SH;

(11) -SMe, -SEt, -SPh, -SCH<sub>2</sub>Ph;

(12) -OC(=O)Me, -OC(=O)Et, -OC(=O)OiPr, -OC(=O)OtBu; -OC(=O)OcPr; -OC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, -OC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OMe, -OC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OEt; -OC(=O)Ph, -OC(=O)CH<sub>2</sub>Ph;

(13) -NH<sub>2</sub>, -NHMe, -NHEt, -NH(iPr), -NMe<sub>2</sub>, -NEt<sub>2</sub>, -N(iPr)<sub>2</sub>, -N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>; -NHPh, -NHCH<sub>2</sub>Ph; piperidino, piperazino, morfolino;

(14) -NH(C=O)Me, -NH(C=O)Et, -NH(C=O)Ph, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>Ph; -NMe(C=O)Me, -NMe(C=O)Et, -NMe(C=O)Ph, -NMeC(=O)CH<sub>2</sub>Ph;

(15) -NH(C=O)NH<sub>2</sub>, -NH(C=O)NHMe, -NH(C=O)NHEt, -NH(C=O)NHPh, -NH(C=O)NHCH<sub>2</sub>Ph; -NH(C=S)NH<sub>2</sub>, -NH(C=S)NHMe, -NH(C=S)NHEt, -NH(C=S)NHPh, -NH(C=S)NHCH<sub>2</sub>Ph;

(16) -NHSO<sub>2</sub>Me, -NHSO<sub>2</sub>Et, -NHSO<sub>2</sub>Ph, -NHSO<sub>2</sub>PhMe, -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph; -NMeSO<sub>2</sub>Me, -NMeSO<sub>2</sub>Et, -NMeSO<sub>2</sub>Ph, -NMeSO<sub>2</sub>PhMe, -NMeSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph;

(17) -SO<sub>2</sub>Me, -SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -SO<sub>2</sub>Et, -SO<sub>2</sub>Ph, -SO<sub>2</sub>PhMe, -SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph;

(18) -OSO<sub>2</sub>Me, -OSO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -OSO<sub>2</sub>Et, -OSO<sub>2</sub>Ph, -OSO<sub>2</sub>PhMe, -OSO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph;

## ES 2 298 753 T3

- (19)  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHMe}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHEt}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NMe}_2$ ,  $-\text{SO}_2\text{NEt}_2$ ,  $-\text{SO}_2$ -morfolino,  $-\text{SO}_2\text{NHPh}$ ,  $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{Ph}$ ;
- (20)  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Ph-Me}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Ph-OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Ph-F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{Ph-Cl}$ ;
- (21)  $-\text{Ph}$ ,  $-\text{Ph-Me}$ ,  $-\text{Ph-OH}$ ,  $-\text{Ph-OMe}$ ,  $-\text{Ph-F}$ ,  $-\text{Ph-Cl}$ ,  $-\text{Ph-Br}$ ,  $-\text{Ph-I}$ ; piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, tiazolilo;
- (22) pirrolidinilo, piperidinilo, azepinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, azetidinilo, piperazinilo, imidazolinilo, piperazinedionilo, y oxazolinonilo;
- (23)  $-\text{Me}$ ,  $-\text{Et}$ ,  $-\text{nPr}$ ,  $-\text{iPr}$ ,  $-\text{nBu}$ ,  $-\text{iBu}$ ,  $-\text{sBu}$ ,  $-\text{tBu}$ ,  $-\text{nPe}$ ;  $-\text{cPr}$ ,  $-\text{cHex}$ ;  $-\text{CH=CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$ ;  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{CHF}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CCl}_3$ ,  $-\text{CBr}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ , and  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ;  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OMe}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OEt}$ ,  $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ;  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ;
- (24)  $=\text{O}$ ;
- (25)  $=\text{NH}$ ,  $=\text{NMe}$ ;  $=\text{NEt}$ ;
- (26)  $=\text{NOH}$ ;
- (27)  $-\text{OP(=O)(OH)}_2$ ,  $-\text{P(=O)(OH)}_2$ ,  $-\text{OP(=O)(OMe)}_2$ ,  $-\text{P(=O)(OMe)}_2$ .

35. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 31, en donde cada  $\text{R}^{\text{P}}$  se selecciona independientemente de entre:

- (1)  $-\text{C(=O)OH}$ ;
- (2)  $-\text{C(=O)OMe}$ ,  $-\text{C(=O)OEt}$ ,  $-\text{C(=O)OtBu}$ ,  $-\text{C(=O)OPh}$ ;
- (3)  $-\text{C(=O)NH}_2$ ,  $-\text{C(=O)NHMe}$ ,  $-\text{C(=O)NMe}_2$ ,  $-\text{C(=O)NHPh}$ ;
- (4)  $-\text{C(=O)Me}$ ;
- (5)  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ;
- (6)  $-\text{CN}$ ;
- (7)  $-\text{NO}_2$ ;
- (8)  $-\text{OH}$ ;
- (9)  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{OEt}$ ,  $-\text{OiPr}$ ,  $-\text{OnPr}$ ,  $-\text{OtBu}$ ,  $-\text{OPh}$ ,  $-\text{OBn}$ ;
- (11)  $-\text{SMe}$ ;
- (12)  $-\text{OC(C=O)Me}$ ,  $-\text{OC(C=O)Et}$ ,  $-\text{OC(C=O)tBu}$ ,  $-\text{OC(C=O)Ph}$ ;
- (13)  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHMe}$ ,  $-\text{NMe}_2$ ,  $-\text{NHEt}$ ,  $-\text{NEt}_2$ ;
- (14)  $-\text{NHC(=O)Me}$ ,  $-\text{NHC(=O)Et}$ ,  $-\text{NHC(=O)Ph}$ ;
- (17)  $-\text{S(=O)}_2\text{Me}$ ,  $-\text{S(=O)}_2\text{Et}$ ,  $-\text{S(=O)}_2\text{Ph}$ .
- (19)  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ ,
- (21)  $-\text{Ph}$ ;
- (23)  $-\text{Me}$ ,  $-\text{Et}$ ,  $-\text{iPr}$ ,  $-\text{nPr}$ ,  $-\text{cPr}$ ,  $-\text{tBu}$ ,  $-\text{CF}_3$ ;
- (27)  $-\text{P(=O)(OMe)}_2$ .

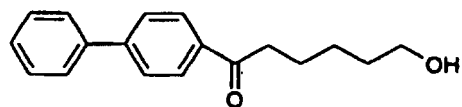
36. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 31, en donde cada  $\text{R}^{\text{P}}$  se selecciona independientemente de entre:  $-\text{Me}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OMe}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NMe}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ , y  $-\text{CN}$ .

37. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 24 a 31, en donde cada  $\text{R}^{\text{P}}$  se selecciona independientemente de entre:  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ , e  $-\text{I}$ .

# ES 2 298 753 T3

38. Uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de entre los siguientes compuestos, y sales, solvatos, amidas, ésteres, y éteres farmacéuticamente aceptables de los mismos:

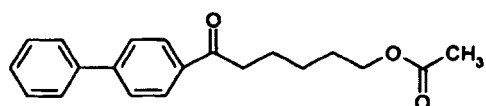
5



**ABD-68**

10

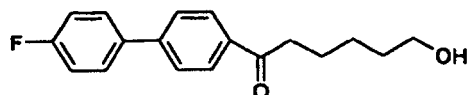
15



**ABD-81**

20

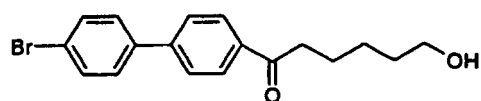
25



**ABD-227**

30

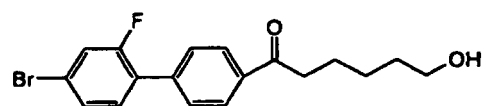
35



**ABD-228**

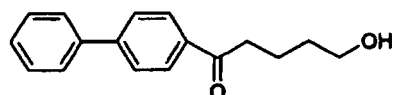
40

45



**ABD-240**

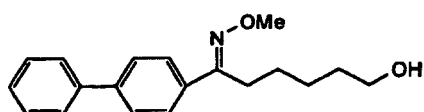
50



**ABD-241**

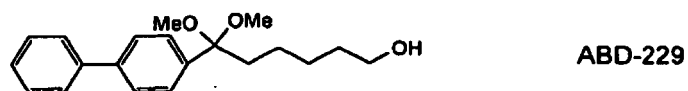
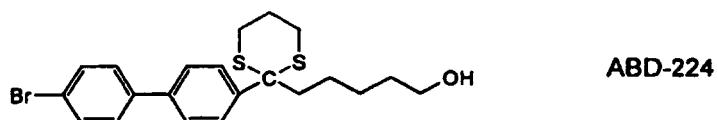
55

60

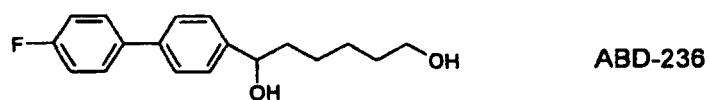
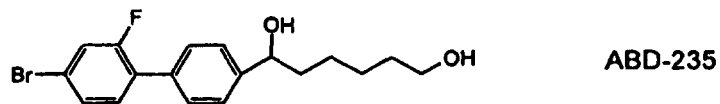
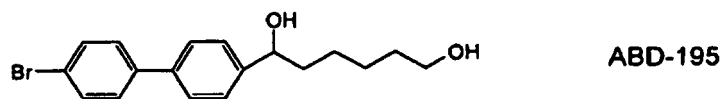
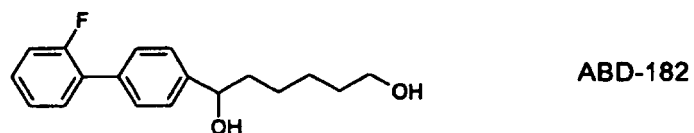
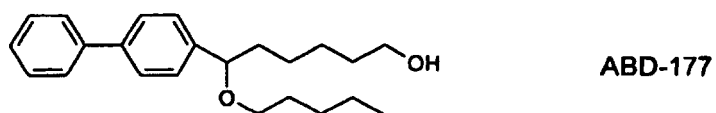
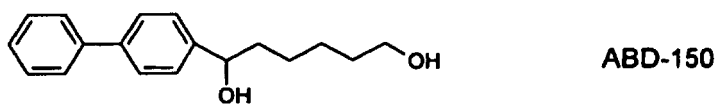


**ABD-152**

65



15 39. Uso según la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona de entre los siguientes compuestos, y sales, solvatos, amidas, ésteres, y éteres farmacéuticamente aceptables de los mismos:



## ES 2 298 753 T3

40. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el tratamiento es el tratamiento de la osteoporosis.

5 41. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el tratamiento es el tratamiento de la osteoporosis no asociado con inflamación.

42. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde el tratamiento es el tratamiento de la osteoporosis asociado con una predisposición genética, deficiencia de hormona sexual, o envejecimiento.

10 43. Uso de un compuesto en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una enfermedad asociada con inflamación o la activación del sistema inmune, en donde el compuesto es un compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

15 44. Compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39.

45. Composición que comprende un compuesto según se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, y un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

20 46. Compuesto según se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, para su uso en un procedimiento de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

25

30

35

40

45

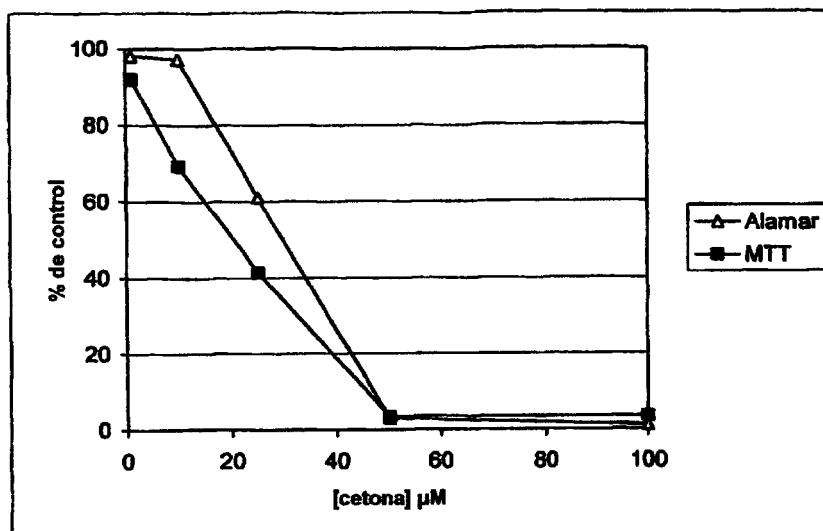
50

55

60

65

**FIGURA 1**



**FIGURA 2**

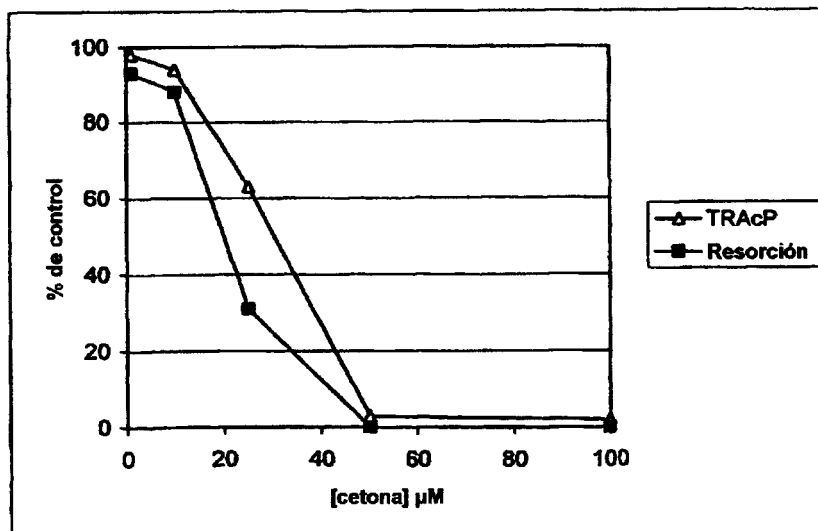


FIGURA 3

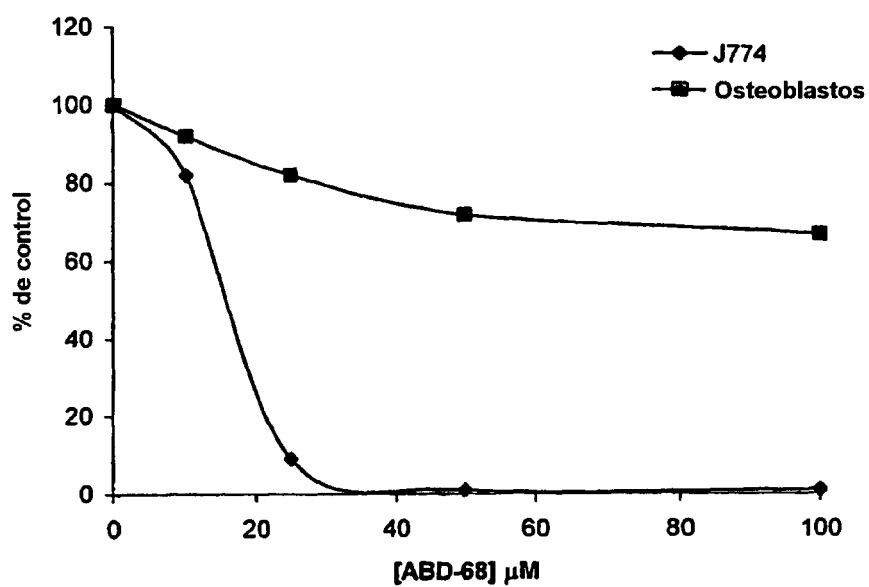


FIGURA 4

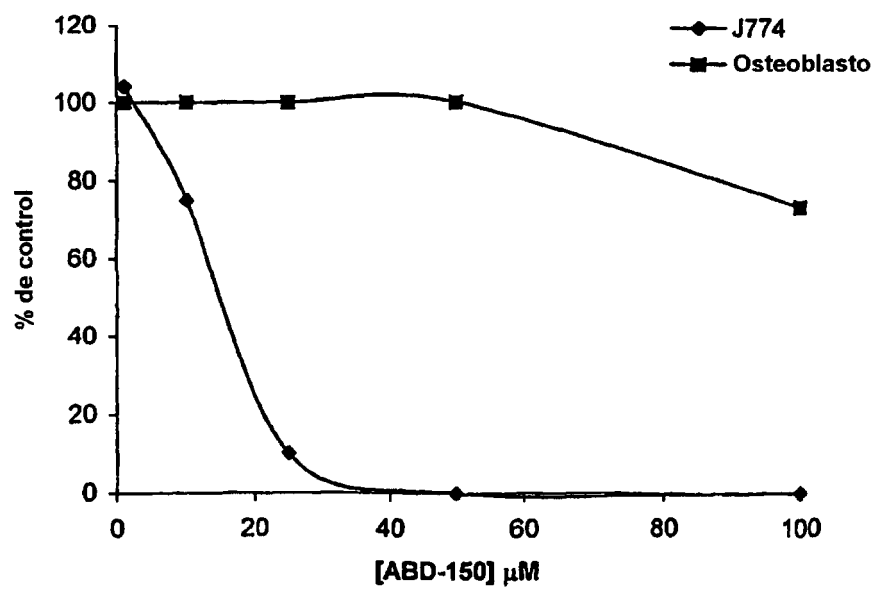


FIGURA 5

