



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 350 446**

51 Int. Cl.:
C07D 327/06 (2006.01)
C07D 411/10 (2006.01)
A61K 31/382 (2006.01)
A61P 5/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03736470 .0**
96 Fecha de presentación : **18.04.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1501819**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.02.2005**

54 Título: **Moduladores de los receptores de estrógenos.**

30 Prioridad: **24.04.2002 US 375237 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.01.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.01.2011

73 Titular/es: **MERCK SHARP & DOHME Corp.**
126 East Lincoln Avenue
Rahway, New Jersey 07065, US

72 Inventor/es: **Dininno, Frank, P.;**
Morgan, Jerry, Dwain, li y
Blizzard, Timothy, Allen

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 350 446 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Descripción

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 Los estrógenos naturales y sintéticos tienen una amplia utilidad terapéutica, incluyendo: alivio de los síntomas de la menopausia, tratamiento del acné, tratamiento de la dismenorrea y hemorragia uterina disfuncional, tratamiento de la osteoporosis, tratamiento del hirsutismo, tratamiento del cáncer de próstata, tratamiento de los sofocos y prevención de la enfermedad cardiovascular. Dado que los estrógenos tienen un gran valor terapéutico, se ha producido un
10 gran interés en el descubrimiento de los compuestos que simulan el comportamiento de tipo estrógeno en los tejidos sensibles a los estrógenos.

Por ejemplo, los compuestos similares a los estrógenos serían beneficiosos en el tratamiento y prevención de la pérdida ósea. La pérdida ósea se produce en una amplia gama de sujetos, incluyendo mujeres posmenopáusicas o que han sido sometidas a una
15 histerectomía, pacientes tratados en el pasado o actualmente con corticosteroides y pacientes con disgenesia gonadal. Las principales enfermedades óseas que actualmente son motivo de preocupación pública son osteoporosis, hipercalcemia de neoplasia maligna, osteopenia por metástasis óseas, enfermedad periodontal, hiperparatiroidismo, erosiones periarticulares en artritis reumatoide, enfermedad de Paget, osteopenia inducida por inmovilización y
20 osteoporosis inducida por glucocorticoides. Todas estas afecciones se caracterizan por pérdida ósea, resultado de un desequilibrio entre la resorción ósea, es decir degradación y formación de hueso, que continua a lo largo de la vida a la velocidad de aproximadamente 14% anual de media. No obstante, la velocidad del recambio óseo difiere de un sitio a otro, por ejemplo es mayor en el hueso trabecular de las vértebras y en el hueso alveolar de las mandíbulas que el
25 las cortezas de los huesos largos. El potencial de pérdida ósea está directamente relacionado con el recambio y puede representar hasta más del 5% al año en las vértebras inmediatamente después de la menopausia, un trastorno que da lugar a un incremento del riesgo de fracturas.

Actualmente, en EE.UU. hay aproximadamente 20 millones de personas con fracturas detectables de las vértebras debido a osteoporosis. Además, aproximadamente 250.000
30 fracturas de cadera al año se atribuyen a la osteoporosis. Esta situación clínica se asocia con una tasa de mortalidad del 12% en los primeros dos años, mientras que el 30% de los pacientes requieren asistencia domiciliaria después de la fractura.

La osteoporosis afecta a aproximadamente 20-25 millones de mujeres posmenopáusicas solo en EE.UU. Se ha postulado la teoría de que la rápida pérdida de masa
35 ósea en estas mujeres se debe al cese de producción de estrógenos en los ovarios. Dado que

en los estudios se ha demostrado que los estrógenos ralentizan la reducción de la masa ósea por osteoporosis, la terapia de sustitución de estrógenos es un tratamiento reconocido para la osteoporosis posmenopáusica.

Además de la masa ósea, parece que los estrógenos tienen un efecto sobre la biosíntesis de colesterol y la salud cardiovascular. Estadísticamente, la tasa de aparición de enfermedad cardiovascular es aproximadamente igual en mujeres posmenopáusicas y en hombres; no obstante, las mujeres premenopáusicas tienen una incidencia mucho menor de enfermedad cardiovascular que los varones. Dado que las mujeres posmenopáusicas son deficientes en estrógenos, se cree que los estrógenos desempeñan un papel beneficioso en la prevención de la enfermedad cardiovascular. El mecanismo no se conoce bien, pero las pruebas indican que los estrógenos pueden regular por aumento los receptores del colesterol en lipoproteínas de baja densidad (LPL) en el hígado para eliminar el exceso de colesterol.

Las mujeres posmenopáusicas a las que se administra terapia de sustitución de estrógenos experimentan un retorno de los niveles lipídicos a concentraciones comparables a los niveles asociados con el estado premenopáusico. Por tanto, la terapia de sustitución de estrógenos podría ser un tratamiento eficaz para dicha enfermedad. No obstante, los efectos secundarios asociados con el uso de estrógenos a largo plazo limitan el uso de esta alternativa.

Otros estados de enfermedad que afectan a las mujeres posmenopáusicas incluyen cáncer de mama y cáncer de útero dependientes de estrógenos. Normalmente se han usado compuestos antiestrogénicos, tales como tamoxifeno, como quimioterapia para tratar a los pacientes con cáncer de mama. El tamoxifeno, un antagonista y agonista doble de los receptores de estrógenos, es beneficioso en el tratamiento del cáncer de mama dependiente de estrógenos. No obstante, el tratamiento con tamoxifeno es menos que ideal porque el comportamiento agonista del tamoxifeno potencia sus efectos secundarios estrogénicos indeseados. Por ejemplo, el tamoxifeno y otros compuestos agonistas de los receptores de estrógenos tienden a incrementar la producción de células cancerosas en el útero. Un tratamiento mejor para estos tipos de cáncer sería un compuesto antiestrogénico que tenga propiedades agonistas insignificantes o inexistentes.

Aunque los estrógenos pueden ser beneficiosos para tratar enfermedades tales como pérdida ósea, incremento de los niveles de lípidos y cáncer, se ha implicado a la terapia con estrógenos a largo plazo en varios trastornos, incluidos un incremento del riesgo de cáncer de útero y de endometrio. Éstos y otros efectos secundarios de la terapia de sustitución estrogénica no son aceptables para muchas mujeres, por lo que se limita su uso.

Se han sugerido tratamientos alternativos, tales como una dosis combinada de

progestágenos y estrógenos, en un intento de reducir el riesgo de cáncer. No obstante, dichos tratamientos hacen que el paciente experimente metrorragia de privación, que es inaceptable para muchas mujeres mayores. Además, la combinación de estrógenos con progestágenos reduce el efecto beneficioso de disminución del colesterol de la terapia con estrógenos. 5 Además, los efectos a largo plazo del tratamiento con progestágenos se desconocen.

Además de las mujeres posmenopáusicas, los varones que sufren cáncer de próstata también se pueden beneficiar de compuestos antiestrogénicos. El cáncer de próstata a menudo es sensible a hormonas endocrinas, la estimulación con andrógenos estimula el crecimiento tumoral, mientras que la supresión de andrógenos retrasa el crecimiento tumoral. 10 La administración de estrógenos es útil en el tratamiento y control del cáncer de próstata porque la administración de estrógenos disminuye los niveles de gonadotropina y, en consecuencia, los niveles de andrógenos.

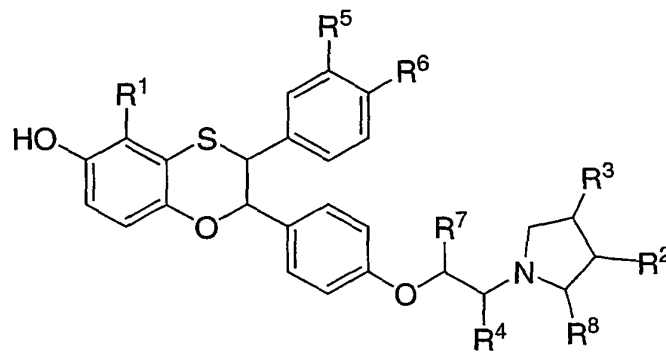
Se ha encontrado que el receptor de estrógenos tiene dos formas: ER α y ER β . Los ligandos se unen de forma diferente a estas dos formas y cada forma tiene una especificidad tisular diferente a los ligandos de unión. Por tanto, es posible tener compuestos que sean selectivos por ER α y ER β , y, en consecuencia, confieran un grado de especificidad tisular a un ligando concreto. 15

Lo que se necesita en la técnica son compuestos que puedan producir las mismas respuestas positivas que la terapia de sustitución estrogénica sin los efectos negativos. 20 También se necesitan compuestos similares a los estrógenos que ejerzan efectos selectivos sobre diferentes tejidos del cuerpo. Específicamente, lo que se necesita son compuestos que exhiban una potente afinidad selectiva por ER α y que actúen como *antagonistas* sobre los tejidos de mama y de útero y como *agonistas* sobre hueso y lípidos.

Los compuestos de la presente invención son ligandos de los receptores de estrógenos y, como tales, pueden ser útiles para el tratamiento o la prevención de diversas afecciones relacionadas con el funcionamiento de los estrógenos, incluyendo: pérdida ósea, fracturas óseas, osteoporosis, osteoporosis inducida por glucocorticoides, enfermedad de Paget, incremento anormal del recambio óseo, enfermedad periodontal, pérdida de dientes, artritis reumatoide, osteoartritis, osteolisis periprotésica, osteogénesis imperfecta, enfermedad ósea metastásica, hipercalcemia de neoplasia maligna y mieloma múltiple, degeneración de cartílago, endometriosis, enfermedad fibroide uterina, cáncer de mama, útero o próstata, sofocos, enfermedad cardiovascular, alteración de la función cognitiva, trastornos degenerativos cerebrales, reestenosis, ginecomastia, proliferación de células del músculo liso vascular, obesidad e incontinencia. 25 30 35

SUMARIO DE LA INVENCION

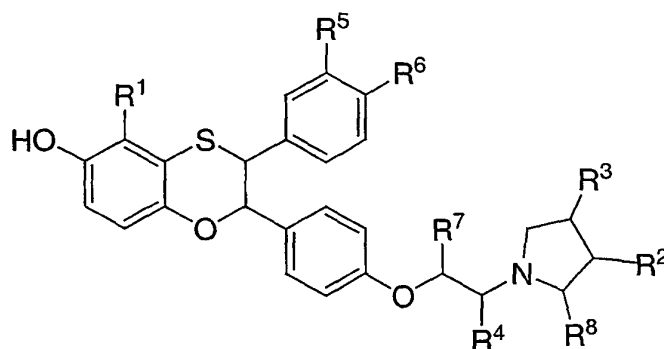
La presente invención se refiere a compuestos que son capaces de tratar y/o prevenir diversas afecciones relacionadas con el funcionamiento de los estrógenos. Una forma de realización de la presente invención se ilustra mediante un compuesto de fórmula I y sus sales, estereoisómeros y formas quirales farmacéuticamente aceptables.



I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a compuestos útiles como moduladores de los receptores de estrógenos. Los compuestos de la presente invención se describen mediante la fórmula química siguiente:



en la que R¹ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno o halógeno;

R² se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₃, CH₂F, CHF₂ o CF₃;

R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} , CH_2F , CHF_2 o CF_3 ;

R^4 se selecciona de alquilo C_{1-3} , CH_2F , CHF_2 , CF_3 o hidrógeno con la condición de que R^4 y R^7 no sean hidrógeno de forma simultánea;

R^5 se selecciona de hidrógeno o hidroxilo;

5 R^6 se selecciona de hidrógeno o hidroxilo;

R^7 se selecciona de alquilo C_{1-3} , CH_2F o hidrógeno con la condición de que R^4 y R^7 no sean hidrógeno de forma simultánea;

R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} o CH_2F ;

o una sal, estereoisómero o forma quiral farmacéuticamente aceptable de los mismos.

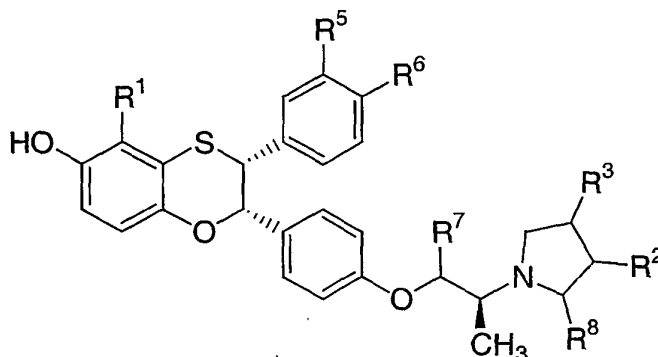
10

En una clase de compuestos de la presente invención, R^4 es CH_3 , o una sal, estereoisómero o forma quiral farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una clase de compuestos de la presente invención se describe mediante la fórmula química:

15

20



25

en la que R^1 se selecciona de hidrógeno o halógeno;

R^2 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} , CH_2F , CHF_2 o CF_3 ;

30 R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} , CH_2F , CHF_2 o CF_3 ;

R^5 se selecciona de hidrógeno o hidroxilo;

R^6 se selecciona de hidrógeno o hidroxilo;

R^7 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} o CH_2F ;

R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} o CH_2F ;

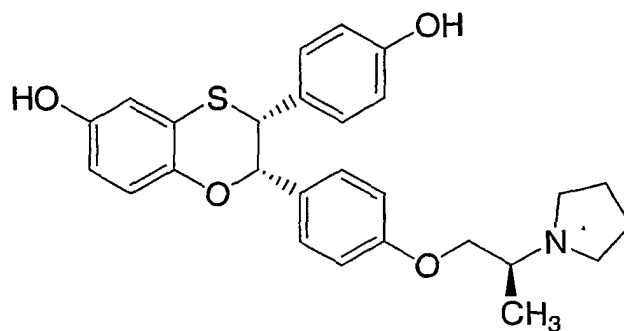
35 o una sal, estereoisómero o forma quiral farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una clase de compuestos de la presente invención, R¹ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y flúor.

Ejemplos no limitantes de la presente invención incluyen:

5

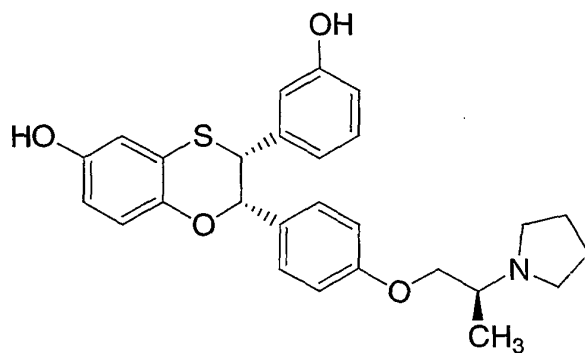
10



15

(2S,3R)-3-(4-hidroxifenil)-2-(4-{{{(2S)-2-pirrolidin-1-ilpropil}oxi}}fenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;

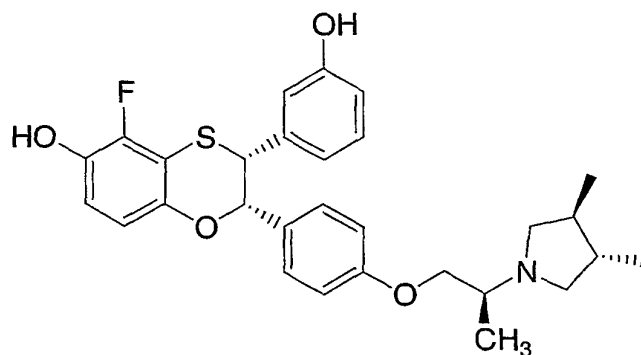
20



25

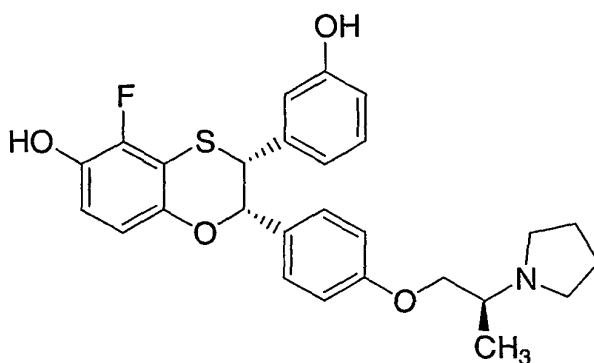
(2S,3R)-3-(3-hidroxifenil)-2-(4-{{{(2S)-2-pirrolidin-1-ilpropil}oxi}}fenil)-2,3-dihidro-1-benzoxatiin-6-ol;

30

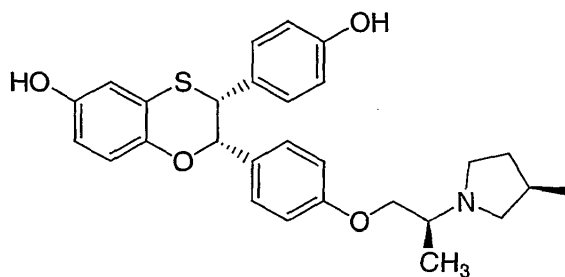


35

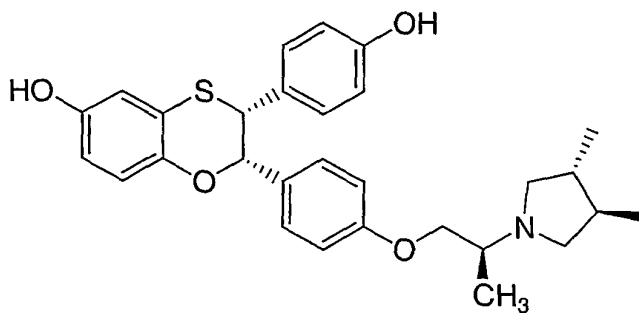
(2S,3R)-2-[4-({(2S)-2-[(3S, 4S)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il] propil}oxi)fenil]-5-fluoro-3-(3-hidroxi)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



(2S,3R)-5-fluoro-3-(3-hidroxi)fenil]-2-(4-({[(2S)-2-pirrolidin-1-il]propil}oxi)fenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



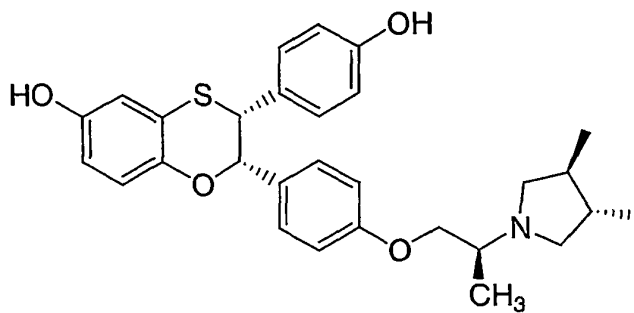
(2S,3R)-3-(4-hidroxi)fenil]-2-[4-({(2S)-2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]propil}oxi)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin- 6-ol;



(2S,3R)-2-[4-({(2S)-2-[(3R,4R)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]propil}oksi)fenil]-3-(4-hidroksifenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;

5

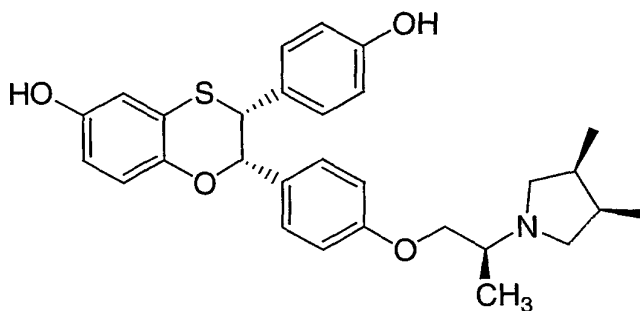
10



(2S,3R)-2-[4-({(2S)-2-[(3S,4S)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]propil}oksi)fenil]-3-(4-hidroksifenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;

15

20

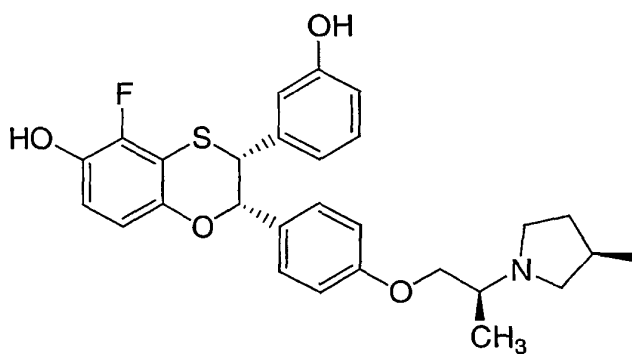


(2S,3R)-2-[4-({(2S)-2-[(3R,4S)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]propil}oksi)fenil]-3-(4-hidroksifenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;

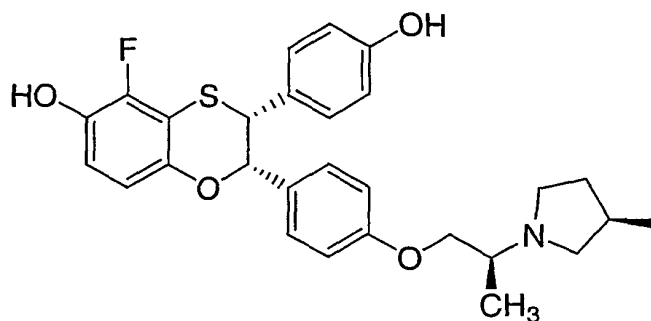
25

30

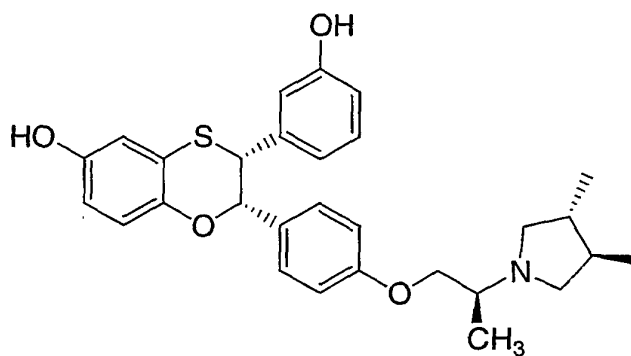
35



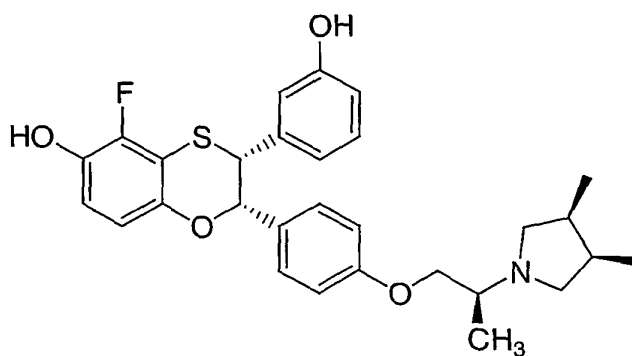
(2S,3R)-5-fluoro-3-(3-hidroxifenil)-2-[4-({(2S)-2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]propil}oksi)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



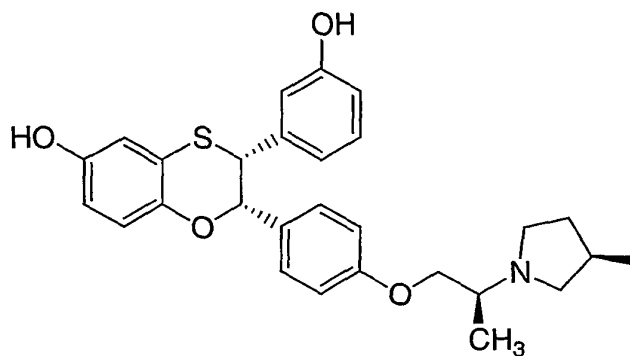
(2S,3R)-5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-2-[4-({(2S)-2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]propil}oksi)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



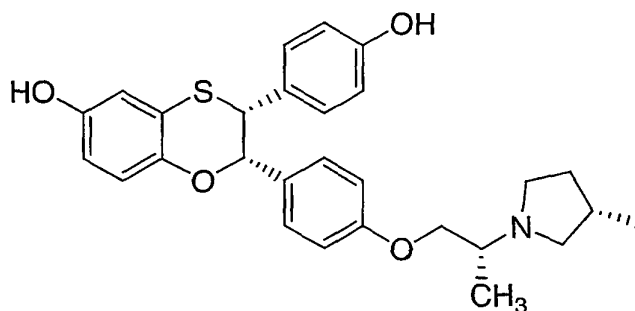
(2S,3R)-2-[4-({(2S)-2-[(3R,4R)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]propil}oksi)fenil]-3-(3-hidroxifenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



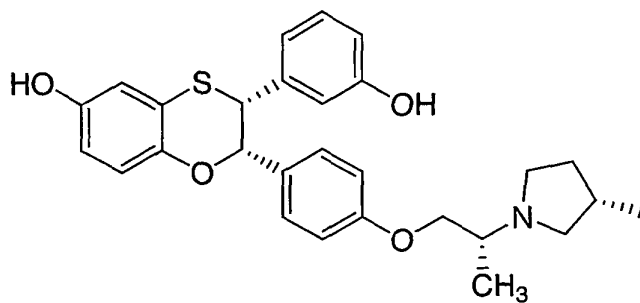
(2S,3R)-2-[4-({(2S)-2-[(3R,4S)-3,4-dimetilpirrolidin-1-il]propil}oxi)fenil]-5-fluoro-3-(3-hidroxifenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



(2S,3R)-3-(3-hidroxifenil)-2-[4-({(2S)-2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]propil}oxi)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;

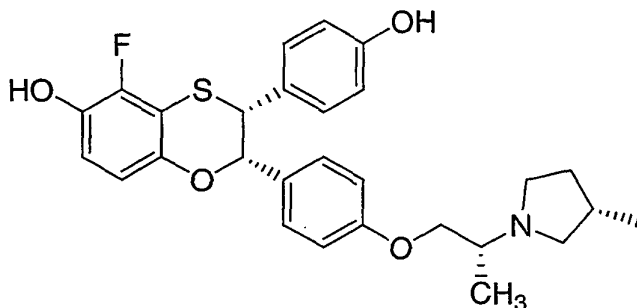


(2S,3R)-3-(4-hidroxifenil)-2-[4-({(2S)-2-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]propil}oxi)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;

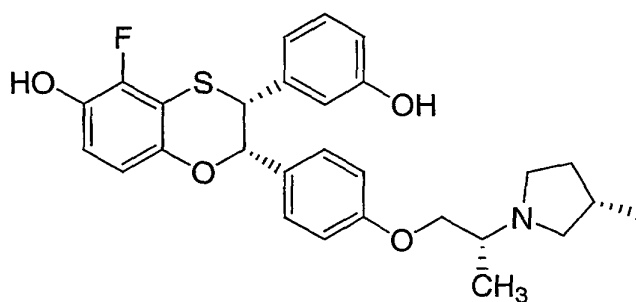


(2S,3R)-3-(3-hidroxifenil)-2-[4-({(2S)-2-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]propil}oxi)fenil]-2,3-

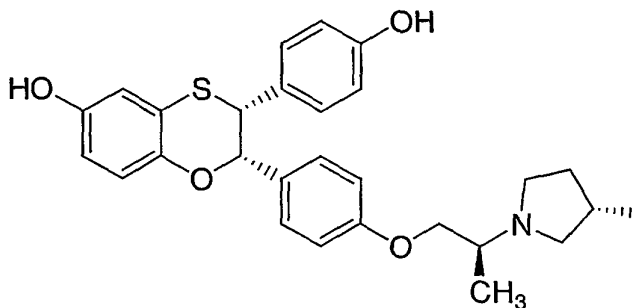
dihidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



(2S,3R)-5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-2-[4-((2R)-2-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]propil)oksi)fenil]-2,3-di hidro-1,4benzoxatiin-6-ol;

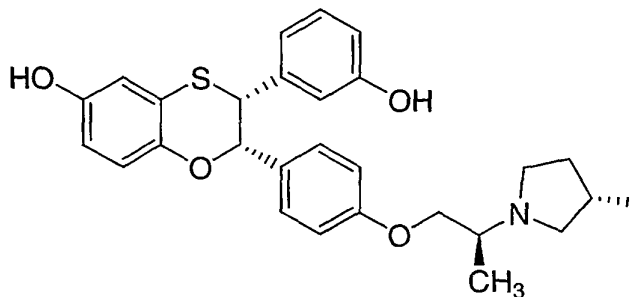


(2S,3R)-5-fluoro-3-(3-hidroxifenil)-2-[4-((2R)-2-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]propil)oksi)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



(2S,3R)-3-(4-hidroxifenil)-2-[4-((2R)-2-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]propil)oksi)fenil]-2,3-

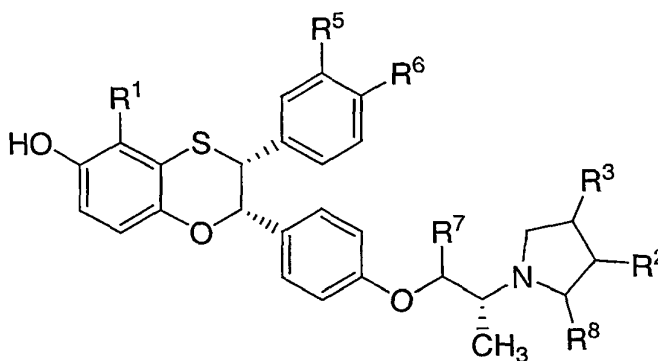
dihidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



(2S,3R)-3-(3-hidroxifenil)-2-[4-({(2R)-2-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]propil}oxi)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;

y sus sales, estereoisómeros y formas quirales farmacéuticamente aceptables.

Una clase de compuestos de la presente invención se describe mediante la fórmula química:



en la que R¹ se selecciona de hidrógeno o halógeno;

R² se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₃, CH₂F, CHF₂ o CF₃;

R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₃, CH₂F, CHF₂ o CF₃;

R⁵ se selecciona de hidrógeno o hidroxilo;

R⁶ se selecciona de hidrógeno o hidroxilo;

R⁷ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o CH₂F;

R⁸ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o CH₂F;

o una sal, estereoisómero o forma quiral farmacéuticamente aceptable de los mismos.

También se incluye dentro del alcance de la presente invención una composición farmacéutica que está constituida por un compuesto de fórmula I tal como se ha descrito en lo que antecede y un vehículo farmacéuticamente aceptable. También se contempla que la invención abarca una composición farmacéutica que está constituida por un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquiera de los compuestos divulgados específicamente en la presente solicitud. La presente invención también se refiere a procedimientos para fabricar las composiciones farmacéuticas de la presente invención. La presente invención también está relacionada con procedimientos y productos intermedios útiles para fabricar los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Éstos y otros aspectos de la invención serán evidentes a partir de las enseñanzas contenidas en la presente memoria.

Utilidades

Los compuestos de la presente invención son moduladores selectivos de los receptores de estrógenos y, por tanto, son útiles para tratar o prevenir diversas enfermedades y afecciones relacionadas con el funcionamiento de los receptores de estrógenos en mamíferos, preferentemente seres humanos. Específicamente, los compuestos de la presente invención exhiben una potente afinidad selectiva por ER α . También actúan como antagonistas sobre tejidos de mama y de útero y como agonistas sobre hueso y lípidos. Los compuestos de la presente invención imparten un antagonismo sustancialmente mayor de estradiol, mientras que exhiben un agonismo sustancialmente menor sobre el tejido uterino, sin pérdida de afinidad o selectividad por el receptor, en comparación con compuestos previamente conocidos.

“Diversas enfermedades y afecciones relacionadas con el funcionamiento del receptor de estrógenos” incluyen, entre otras, pérdida ósea, fracturas óseas, osteoporosis, osteoporosis inducida por glucocorticoides, enfermedad de Paget, incremento anormal del recambio óseo, enfermedad periodontal, pérdida de dientes, artritis reumatoide, osteoartritis, osteolisis periprotésica, osteogénesis imperfecta, enfermedad ósea metastásica, hipercalcemia de neoplasia maligna y mieloma múltiple, degeneración de cartílago, endometriosis, enfermedad fibroide uterina, cáncer de mama, útero o próstata, sofocos, enfermedad cardiovascular, alteración de la función cognitiva, trastornos degenerativos cerebrales, reestenosis, ginecomastia, proliferación de células del músculo liso vascular, obesidad e incontinencia. Al tratar dichas afecciones con los compuestos reivindicados en la presente invención, la cantidad terapéutica requerida variará de acuerdo con la enfermedad específica y los expertos en la

técnica pueden determinarla con facilidad. Aunque el tratamiento y la prevención se contemplan en el alcance de la invención, el tratamiento de estas afecciones es el uso preferido.

5 La presente invención también permite procedimientos para provocar un efecto antagonista de receptores de estrógenos en un mamífero que lo necesite mediante la administración de los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención. El efecto antagonista de los receptores de estrógenos puede ser un efecto antagonista de ER α y un efecto antagonista de ER β o un efecto mixto antagonista de ER α y ER β .

10 La presente invención también permite procedimientos para provocar un efecto agonista de receptores de estrógenos en un mamífero que lo necesite mediante la administración de los compuestos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención. El efecto agonista de los receptores de estrógenos puede ser un efecto agonista de ER α y un efecto agonista de ER β o un efecto mixto agonista de ER α y ER β .

15 Una utilidad de la invención es un procedimiento para tratar o prevenir el cáncer, especialmente de mama, útero o próstata, en un mamífero que lo necesite mediante la administración de los compuestos y composiciones farmacéuticas de la presente invención.

20 La utilidad de los SERM para el tratamiento del cáncer de mama, de útero o de próstata se conoce en la literatura, véase T.J. Powles, "Breast cancer prevention," *Oncologist* 2002; 7(1):60-4; Park, W.C. y Jordan, V.C., "Selective estrogen receptor modulators (SERM) and their roles in breast cancer prevention *Trends Mol Med.* 2002 Feb;8(2):82-8; Wolff, A.C. y col., "Use of SERMs for the adjuvant therapy of early-stage breast cancer," *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Dec;949:80-8; Steiner, M.S. y col., "Selective estrogen receptor modulators for the chemoprevention of prostate cancer," *Urology* 2001 Apr; 57(4 Suppl 1):68-72.

25 Otra utilidad de la invención es un procedimiento para tratar o prevenir la enfermedad ósea metastásica en un mamífero que lo necesite mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas en lo que antecede. La utilidad de los SERM en el tratamiento de la enfermedad ósea metastásica se conoce en la literatura, véase, Campisi, C. y col., "Complete resolution of breast cancer bone metastasis through the use of beta-interferon and tamoxifen," *Eur J Gynaecol Oncol* 1993; 14(6):479-83.

30 Otra utilidad de la invención es un procedimiento para tratar o prevenir la ginecomastia en un mamífero que lo necesite mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas en lo que antecede. La utilidad de los SERM en el tratamiento de la ginecomastia se conoce en la literatura, véase, Ribeiro, y Swindell R., "Adjuvant tamoxifen for male breast

cancer." Br J Cancer 1992;65:252-254; Donegan, W., "Cancer of the Male Breast," JGSM Vol. 3, Número 4, 2000.

Otra utilidad de la invención es un procedimiento para tratar o prevenir la osteoporosis posmenopáusica, la osteoporosis inducida por glucocorticoides, la hipercalcemia de neoplasia maligna, la pérdida ósea y las fracturas óseas en un mamífero que lo necesite mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas en lo que antecede. La utilidad de los SERM para tratar o prevenir la osteoporosis, la hipercalcemia de neoplasia maligna, la pérdida ósea o las fracturas óseas se conoce en la literatura, véase Jordan, V.C. y col., "Selective estrogen receptor modulation and reduction in risk of breast cancer, osteoporosis and coronary heart disease," Natl Cancer Inst 2001 Oct; 93(19): 1449-57; Bjarnason, NH y col., "Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis," Osteoporosis Int 2001; 12(11):922-3; Fentiman I.S., "Tamoxifen protects against steroid-induced bone loss," Eur J Cancer 28: 684-685 (1992); Rodan, G.A. y col., "Therapeutic Approaches to Bone Diseases," Science Vol 289, 1 Sept. 2000.

Otra utilidad de la invención es un procedimiento para tratar o prevenir la enfermedad periodontal o pérdida de dientes en un mamífero que lo necesite mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas en lo que antecede. El uso de los SERM para tratar la enfermedad periodontal o la pérdida de dientes en un mamífero se conoce en la literatura, véase Rodan, G.A. y col., "Therapeutic Approaches to Bone Diseases," Science Vol 289, 1 Sept. 2000 pág. 1508-14.

Otra utilidad de la invención es un procedimiento para tratar o prevenir la enfermedad de Paget en un mamífero que lo necesite mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas en lo que antecede. El uso de los SERM para tratar la enfermedad de Paget en un mamífero se conoce en la literatura, véase Rodan, G.A. y col., "Therapeutic Approaches to Bone Diseases," Science Vol 289, 1 Sept. 2000 pág. 1508-14.

Otra utilidad de la invención es un procedimiento para tratar o prevenir la enfermedad fibroide uterina en un mamífero que lo necesite mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas en lo que antecede. El uso de los SERM para tratar los fibroides uterinos, o leiomiomas uterinos, se conoce en la literatura, véase Palomba, S., y col., "Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women," Fertil Steril. 2001

Jul;76(1):38-43.

Otra utilidad de la invención es un procedimiento para tratar o prevenir la obesidad en un mamífero que lo necesite mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas en lo que antecede. El uso de los SERM para tratar la obesidad se conoce en la literatura, véase Picard, F. y col., "Effects of the estrogen antagonist EM-652.HCl on energy balance and lipid metabolism in ovariectomized rats," *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000 Jul;24(7):830-40.

Otra utilidad de la invención es un procedimiento para tratar o prevenir la degeneración de cartílago, la artritis reumatoide o la osteoartritis en un mamífero que lo necesite mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas en lo que antecede. El uso de los SERM para tratar la degeneración de cartílago, la artritis reumatoide o la osteoartritis se conoce en la literatura, véase Badger, A.M. y col., "Idoxifene, a novel selective estrogen receptor modulator, is effective in a rat model of adjuvant-induced arthritis." *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 Dec; 291 (3): 1380-6.

Otra utilidad de la invención es un procedimiento para tratar o prevenir la endometriosis en un mamífero que lo necesite mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas en lo que antecede. El uso de los SERM para tratar la endometriosis se conoce en la técnica, véase Steven R. Goldstein, "The Effect of SERMs on the Endometrium," *Annals of the New York Academy of Sciences* 949:237-242 (2001).

Otra utilidad de la invención es un procedimiento para tratar o prevenir la incontinencia urinaria en un mamífero que lo necesite mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas en lo que antecede. El uso de los SERM para tratar la incontinencia urinaria se conoce en la técnica, véase Goldstein, S.R., "Raloxifene effect on frequency of surgery for pelvic floor relaxation," *Obstet Gynecol*. 2001 Jul;98 (1):91-6 y Matsubara, S., y col., "Estrogen Levels Influence Beta-3-adrenoreceptor-mediated Relaxation of the Female Rat Detrusor Muscle," *Urology* 59: 621-625, 2002.

Otra utilidad de la invención es un procedimiento para tratar o prevenir la enfermedad cardiovascular, la reestenosis, disminuir los niveles de colesterol LDL e inhibir la proliferación de células de músculo liso vascular en un mamífero que lo necesite mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas en lo que antecede. La utilidad de los SERM para tratar

o prevenir la enfermedad cardiovascular, la reestenosis, disminuir los niveles de colesterol LDL e inhibir la proliferación de células de músculo liso vascular se conoce en la técnica, véase Nuttall, ME y col., "Idoxifene a novel selective estrogen receptor modulator prevents bone loss and lowers cholesterol levels in ovariectomized rats and decreases uterine weight in intact rats," Endocrinology 1998 Dec; 139(12):5224-34; Jordan, V.C. y col., "Selective estrogen receptor modulation and reduction in risk of breast cancer, osteoporosis and coronary heart disease," Natl Cancer Inst 2001 Oct; 93(19): 1449-57; Guzzo JA., "Selective estrogen receptor modulators--a new age of estrogens in cardiovascular disease?," Clin Cardiol 2000 Jan;23(1): 15-7; Simoncini T, Genazzani AR., "Direct vascular effects of estrogens and selective estrogen receptor modulators," Curr Opin Obstet Gynecol 2000 Jun;12(3):181-7.

Otra utilidad de la invención es un procedimiento para tratar o prevenir el deterioro del funcionamiento cognitivo o los trastornos degenerativos cerebrales en un mamífero que lo necesite mediante la administración al mamífero de una cantidad terapéuticamente eficaz de cualquiera de los compuestos o composiciones farmacéuticas descritas en lo que antecede. La utilidad de los SERM para prevenir la alteración del funcionamiento cognitivo se conoce en la técnica, véase Yaffe, K., K. Krueger, S. Sarkar, y col. 2001. Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. N. Eng. J. Med. 344: 1207-1213.

Como ejemplo de la invención está el uso de cualquiera de los compuestos descritos en lo que antecede en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la osteoporosis en un mamífero que lo necesite. Todavía más ejemplo de la invención es el uso de cualquiera de los compuestos descritos en lo que antecede en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o prevención de: pérdida ósea, resorción ósea, fracturas óseas, enfermedad ósea metastásica y/o trastornos relacionados con el funcionamiento de los estrógenos.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente seres humanos, bien solos o, preferentemente, en combinación con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables, opcionalmente con adyuvantes conocidos, tales como alúmina, en una composición farmacéutica, de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar. Los compuestos se pueden administrar por vía oral o parenteral, incluidas las vías de administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, rectal y tópica.

En el caso de comprimidos para uso oral, los transportadores que se usan habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz, y normalmente se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para la administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Para uso oral de un compuesto terapéutico de acuerdo con la presente invención, el compuesto seleccionado se

puede administrar, por ejemplo, en forma de comprimidos o cápsulas, o en forma de una solución o suspensión acuosa. Para administración oral en forma de un comprimido o cápsula, el componente de fármaco activo puede combinarse con un transportador inerte oral, no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como lactosa, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, 5 estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato cálcico, manitol, sorbitol y similares; para administración en forma líquida, los componentes del fármaco oral se pueden combinar con cualquier vehículo oral, inerte, no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Por otro lado, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar en la mezcla ligantes, lubricantes, disgregantes y colorantes adecuados adicionales.

10 Ligantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábica, goma tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico y similares. Los 15 disgregantes incluyen, sin limitaciones, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano y similares. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo se combina con agentes de emulsión y de suspensión. Si se desea se pueden añadir ciertos agentes edulcorantes y/o aromatizantes. Para uso intramuscular, intraperitoneal, subcutáneo e intravenoso, normalmente se preparan soluciones estériles del ingrediente activo y el pH de las 20 soluciones deberá ajustarse y tamponarse de forma adecuada. Para uso intravenoso, se controlará la concentración total de solutos con el fin de convertir en isotónica la preparación.

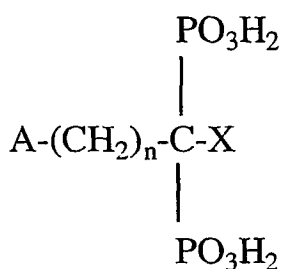
Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de sistemas de liberación de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Se pueden formar liposomas a partir de una 25 variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar mediante el uso de anticuerpos monoclonales como transportadores individuales a los que las moléculas del compuesto están acopladas. Los compuestos de la presente invención también se pueden acoplar con polímeros solubles como transportadores de fármacos dirigibles. Dichos polímeros 30 pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspártamidafenol, polihidroxietilaspártamida-fenol o polietilénóxido-polilisina sustituidos con restos palmitoílo. Además, los compuestos de la presente invención pueden acoplarse con una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de 35 ácido poliláctico y poliglicólico, poliepsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico,

poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles anfipáticos o reticulados.

Los compuestos de la presente invención también son útiles en combinación con agentes conocidos útiles para tratar o prevenir pérdida ósea, fracturas óseas, osteoporosis, osteoporosis inducida por glucocorticoides, enfermedad de Paget, incremento anormal del recambio óseo, enfermedad periodontal, pérdida de dientes, artritis reumatoide, osteoartritis, osteolisis periprotésica, osteogénesis imperfecta, enfermedad ósea metastásica, hipercalcemia de neoplasia maligna y mieloma múltiple, degeneración de cartílago, endometriosis, enfermedad fibroide uterina, cáncer de mama, útero o próstata, sofocos, enfermedad cardiovascular, alteración de la función cognitiva, trastornos degenerativos cerebrales, reestenosis, ginecomastia, proliferación de células del músculo liso vascular, obesidad e incontinencia. Las combinaciones de los compuestos divulgados actualmente con otros agentes útiles en el tratamiento o prevención de la osteoporosis u otros trastornos óseos están dentro del alcance de la invención. Un experto en la técnica sería capaz de discernir qué combinaciones de agentes serían útiles basados sobre las características concretas de los fármacos y la enfermedad implicada. Dichos agentes incluyen los siguientes: un bisfosfonato orgánico; un inhibidor de la catepsina K; un modulador de estrógenos o de los receptores de estrógenos; un modulador de los receptores de andrógenos; un inhibidor de la ATPasa de protones de osteoclastos; un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; un inhibidor de la proteína de transferencia de éster de colesterol; un antagonista del receptor de integrina; un agente anabólico de osteoblastos, tal como PTH; calcitonina; vitamina D o un análogo sintético de la vitamina D; un inhibidor de la aromatas; inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS); y sus sales y mezclas farmacéuticamente aceptables. Una combinación preferida es un compuesto de la presente invención y un bisfosfonato orgánico. Otra combinación preferida es un compuesto de la presente invención y un inhibidor de la catepsina K. Otra combinación preferida es un compuesto de la presente invención y un estrógeno. Otra combinación preferida es un compuesto de la presente invención y un modulador de receptores de andrógenos. Otra combinación preferida es un compuesto de la presente invención y un agente anabólico de osteoblastos.

“Bisfosfonato orgánico” incluye, entre otros, compuestos de la fórmula química



en la que n es un

número entero de 0 a 7 y en la

que A y X se seleccionan de forma independiente del grupo constituido por H, OH, halógeno, NH₂, SH, fenilo, alquilo C1-C30, cicloalquilo o ramificado C3-C30, estructura de anillo bicíclico que contiene dos o tres N, alquilo C1-C30 sustituido, alquilo C1-C10 sustituido NH₂, cicloalquilo o ramificado C3-C10 sustituido NH₂, dialquilo C1-C10 sustituido con NH₂, alcoxi C1-C10, alquilo C1-C10 sustituido con tio, tiofenilo, halofeniltio, alquilo C1-C10 sustituido con fenilo, piridilo, furanilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazopiridinilo y bencilo, de modo que tanto A como X no se seleccionan de H u OH cuando n es 0; o A y X se toman juntos con el átomo o átomos de carbono al que están unidos para formar un anillo C3-C10.

En la fórmula química anterior, los grupos alquilo pueden ser lineales, ramificados o cíclicos, con la condición de que se seleccionan suficientes átomos para la fórmula química. El alquilo C1-C30 sustituido puede incluir una amplia variedad de sustituyentes, ejemplos no limitantes que incluyen los seleccionados del grupo constituido por fenilo, piridilo, furanilo, pirrolidinilo, imidazonilo, NH₂, alquilo o dialquilo C1-C10 sustituido con NH₂, OH, SH y alcoxi C1-C10.

La fórmula química anterior también está destinada a abarcar estructuras carbocíclicas, aromáticas y de heteroátomos complejas para los sustituyentes A y/o X, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen naftilo, quinolilo, isoquinolilo, adamantilo o clorofeniltio.

Sales y derivados farmacéuticamente aceptables de los bisfosfonatos también son útiles en la presente memoria. Ejemplos no limitantes de sales incluyen los seleccionados del grupo constituido por metal alcalino, metal alcalino, amoniaco y amoniaco mono-, di-, tri- o tetra-alquilo C1-C30 sustituido. Sales preferidas son aquellas seleccionadas del grupo constituido por sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y amoniaco. Más preferidas son las sales de sodio. Ejemplos no limitantes de derivados incluyen los seleccionados del grupo constituido por ésteres, hidratos y amidas.

Debe entenderse que con los términos “bisfosfonato” y “bisfosfonatos”, como se usan en la presente memoria en referencia a los agentes terapéuticos de la presente invención, se quiere decir que también abarca difosfonatos, ácidos bifosfónicos y ácidos difosfónicos, así como las sales y derivados de estos materiales. El uso de una nomenclatura específica en referencia al bisfosfonato o bisfosfonatos no quiere decir que limita el alcance de la presente invención, a menos que se indique específicamente. Debido a la nomenclatura mixta usada actualmente por los expertos en la técnica, la referencia a un peso o porcentaje específicos de un compuesto bisfosfonato en la presente invención se realiza sobre la base de un peso activo del ácido, a menos que se indique lo contrario en la presente memoria. A partir del ejemplo, la frase “aproximadamente 5 mg de un bisfosfonato inhibidor de la resorción ósea seleccionado del grupo constituido por alendronato, sales y mezclas del mismo farmacéuticamente

aceptables, sobre una base del peso activo del ácido alendrónico” quiere decir que la cantidad del compuesto bisfosfonato seleccionado se calcula sobre la base de 5 mg de ácido alendrónico.

5 Ejemplos no limitantes de bisfosfonatos útiles en la presente memoria incluyen los siguientes:

Ácido alendrónico, ácido 4-amino-1-hidroxibutiliden-1,1-bisfosfónico.

10 Alendronato (también conocido como alendronato sódico o alendronato monosódico trihidrato), ácido 4-amino-1-hidroxi-butiliden-1,1-bisfosfónico monosódico trihidrato.

El ácido alendrónico y el alendronato se describen en las patentes de EE.UU. 4.922.007, de Kieczkowski y col., de 1 de mayo de 1990; 5.019.651, de Kieczkowski y col., de 28 de mayo de 1991; 5,510,517, de Dauer y col., de 23 de abril de 1996; 5.648.491, de Dauer y col., de 15 de julio de 1997

15 Ácido cicloheptilaminometilen-1,1-bisfosfónico, YM 175, Yamanouchi (incadronato, antes conocido como cimadronato), tal como se describe en la patente de EE.UU. 4.970.335, de Isomura y col., de 13 de noviembre de 1990.

20 Ácido 1,1-diclorometilen-1,1-difosfónico (ácido clodróico) y la sal disódica (clodronato, Procter and Gamble), se describen en la patente belga 672.205 (1966) y J. Org. Chem 32, 4111 (1967).

Ácido 1-hidroxi-3-(1-pirrolidinil)-propiliden-1,1-bisfosfónico (EB-1053).

Ácido 1-hidroxietano-1,1-difosfónico (ácido etildrónico).

25 Ácido 1-hidroxi-3-(N-metil-N-pentilamino)propiliden-1,1-bisfosfónico, también conocido como BM-210955, Boehringer-Mannheim (ibandronato), se describe en la patente de EE.UU. nº 4.927.814, de 22 de mayo de 1990.

Ácido 1-hidroxi-2-imidazo-(1,2-a)piridin-3-etiliden (minodronato).

Ácido 6-amino-1-hidroxihexiliden-1,1-bisfosfónico (neridronato).

Ácido 3-(dimetilamino)-1-hidroxipropiliden-1,1-bisfosfónico (olpadronato).

Ácido 3-amino-1-hidroxipropiliden-1,1-bisfosfónico (pamidronato).

30 El ácido [2-(2-piridinil)etiliden]-1,1-bisfosfónico (piridronato) se describe en la patente de EE.UU. nº 4.761.406.

Ácido 1-hidroxi-2-(3-piridinil)-etiliden-1,1-bisfosfónico (risedronato).

Ácido (4-clorofenil)tiometano-1,1-difosfónico (tiludronato) como se describe en la patente de EE.UU. 4.876.248 de Breliere y col., de 24 de octubre de 1989.

35 Ácido 1-hidroxi-2-(1H-imidazol-1-il)etiliden-1,1-bisfosfónico (zoledronato).

Ejemplos no limitantes de bisfosfonatos incluyen alendronato, cimadronato, clodronato, etidronato, ibandronato, incadronato, minodronato, neridronato, olpadronato, pamidronato, piridronato, risedronato, tiludronato y zolendronato, y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables. Un bisfosfonato particularmente preferido es alendronato, especialmente una sal sódica, potásica, cálcica, de magnesio o amónica de ácido alendrónico. Ejemplo del bisfosfonato preferido es una sal sódica de ácido alendrónico, especialmente una sal sódica hidratada de ácido alendrónico. La sal puede hidratarse con un número entero de moles de agua y números no enteros de moles de agua. Otro ejemplo del bisfosfonato preferido es una sal sódica hidratada de ácido alendrónico, especialmente cuando la sal hidratada es alendronato monosódico trihidrato.

Se admite que se pueden utilizar mezclas de dos o más de los compuestos activos bisfosfonatos.

La dosificación exacta del bisfosfonato orgánico variará con el programa de dosificación, el bisfosfonato concreto escogido, la edad, el tamaño, el sexo y la afección del ser humano, la naturaleza y gravedad del trastorno que se va a tratar y otros factores médicos y físicos relevantes. Por tanto, no se puede especificar una cantidad farmacéuticamente eficaz precisa con antelación y el cuidador o el médico la pueden determinar con facilidad. Cantidades adecuadas se pueden determinar mediante experimentación rutinaria con modelos animales y en estudios clínicos con seres humanos. En general, se escoge una cantidad adecuada de bisfosfonato para obtener un efecto inhibidor de la resorción ósea, es decir se administra una cantidad del bisfosfonato inhibidora de la resorción ósea. Para seres humanos, una dosis oral eficaz de bisfosfonato normalmente es de aproximadamente 1,5 a aproximadamente 6000 µg/kg de peso corporal y, preferentemente, de aproximadamente 10 a aproximadamente 2000 µg/kg de peso corporal. Para el alendronato monosódico trihidrato, las dosis humanas habituales que se administran están, en general, en el intervalo de aproximadamente 2 mg/día a aproximadamente 40 mg/día, preferentemente de aproximadamente 5 mg/día a aproximadamente 40 mg/día. En EE.UU., las dosis aprobadas actualmente para alendronato monosódico trihidrato son 5 mg/día para prevenir la osteoporosis, 10 mg/día para tratar la osteoporosis y 40 mg/día para tratar la enfermedad de Paget.

En pautas de dosificación alternativos, el bisfosfonato se puede administrar a intervalos distintos a diariamente, por ejemplo dosis de una vez a la semana, dosis de dos veces a la semana, dosis cada dos semanas y dosis cada dos meses. En un régimen de dosificación de una vez a la semana, el alendronato monosódico trihidrato se administraría a dosis de 35 mg/semana o de 70 mg/semana. Los bisfosfonatos pueden también administrarse

mensualmente, cada seis meses, anualmente o incluso con menor frecuencia

“Estrógenos” incluye, entre otros, estrógenos naturales, estradiol (E_2), estrona (E_1) y estriol (E_3), estrógenos conjugados sintéticos, anticonceptivos orales y estrógenos sulfatados. Véase, Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC., "Production and actions of
5 estrogens" N Engl J Med 2002 Jan 31 ;346(5):340-52.

“Moduladores del receptor de estrógenos” se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de estrógenos al receptor, con independencia del mecanismo. Ejemplos de moduladores del receptor de estrógenos incluyen, entre otros, estrógenos progestágeno, estradiol, droloxifeno, raloxifeno, lasofoxifeno, TSE-424, tamoxifeno, idoxifeno, LY353381,
10 LY117081, toremifeno, fluvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]-fenil-2,2-dimetilpropanoato4,4'-dihidroxibenzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona y SH646.

“Inhibidores de la catepsina K” se refiere a compuestos que interfieren en la actividad de la cisteína proteasa catepsina K.

15 Ejemplos no limitantes de inhibidores de catepsina K se pueden encontrar en las publicaciones PCT WO 00/55126 de Axys Pharmaceuticals y WO 01/49288 de Merck Frosst Canada & Co. y Axys Pharmaceuticals.

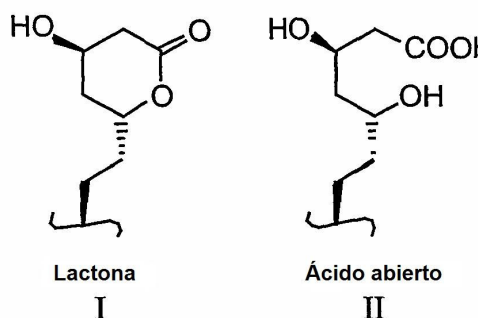
“Moduladores del receptor de andrógenos” se refiere a compuestos que interfieren o inhiben la unión de andrógenos al receptor, con independencia del mecanismo. Ejemplos de
20 moduladores del receptor de andrógenos incluyen finasterida y otros inhibidores de la 5α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiratenona.

“Un inhibidor de la ATPasa de protones de los osteoclastos” se refiere a un inhibidor de la ATPasa de protones, que se encuentra en la membrana apical de los osteoclastos y se ha comunicado que desempeña un papel significativo en el proceso de resorción ósea. Esta
25 bomba de protones representa un atractivo objetivo para el diseño de los inhibidores de la resorción ósea que son potencialmente útiles para el tratamiento y prevención de la osteoporosis y enfermedades metabólicas relacionadas. Véase C. Farina y col., "Selective inhibitors of the osteoclast vacuolar proton ATPase as novel bone antiresorptive agents," DDT, 4: 163-172 (1999)).

30 “Inhibidores de la HMG-CoA reductasa” se refiere a inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA-reductasa. Los compuestos que tienen actividad inhibidores de la HMG-CoA reductasa se pueden identificar con facilidad usando ensayos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, véanse los ensayos descritos o citados en la patente de EE.UU. 4.231.938 en col.6 y el documento WO 84/021310 en las págs. 30-33. Las expresiones “inhibidor de la HMG-CoA-reductasa” e “inhibidor de la HMG-CoA reductasa” tienen el mismo significado cuando se usan
35

en la presente memoria.

Ejemplos de inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se pueden usar incluyen, entre otros, lovastatina (MEVACOR®; véanse las patentes nº 4,231,938, 4,294,926 and 4,319,039), simvastatina (ZOCOR®; véanse las patentes de EE.UU. 4.444.784, 4.820.850 y 4.916.239), pravastatina (PRAVACHOL®; véanse las patentes de EE.UU. 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 y 5.180.589), fluvastatina (LESCOL®; véanse las patentes de EE.UU. 5.354.772, 4.911.165, 4.929.437, 5.189.164, 5.118.853, 5.290.946 y 5.356.896), atorvastatina (L1 PITOR®; véanse las patentes de EE.UU. 5.273.995, 4.681.893, 5.489.691 y 5,342,952) y cerivastatina (también conocida como rivastatina y BAYCHOL®; véase la patente de EE.UU. 177.080). Las fórmulas estructurales de éstos y otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa que se pueden usar en los presentes procedimientos se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, pp. 85-89 (5 de febrero de 1996) y las patentes de EE.UU. 4.782.084 y 4.885.314. La expresión inhibidor de la HMG-CoA reductasa como se usa en la presente memoria incluye todas las formas de lactona y de ácido abierto (es decir, cuando el anillo de lactona está abierto para formar el ácido libre) farmacéuticamente aceptables, así como las formas de sal y éster de los compuestos que tienen actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa y, por tanto, el uso de dichas formas de sales, ésteres, ácido abierto y lactona está incluido dentro del alcance de la presente invención. A continuación se muestra una ilustración de la porción lactona y su correspondiente forma de ácido abierto como las estructuras I y II.



En los inhibidores de la HMG-CoA reductasa en los que puede existir una forma de ácido abierto, preferentemente se pueden formar las formas de sal y éster a partir del ácido abierto y dichas formas están incluidas dentro del significado de la expresión "inhibidor de la HMG-CoA reductasa" como se usa en la presente memoria. Preferentemente, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se selecciona de lovastatina y simvastatina, y, más preferentemente,

simvastatina. En la presente memoria, la expresión “sales farmacéuticamente aceptables” con respecto al inhibidor de la HMG-CoA reductasa significará sales no tóxicas de los compuestos empleados en la presente invención, que, en general se preparan mediante reacción del ácido libre con una base orgánica o inorgánica adecuada, particularmente las formadas a partir de cationes tales como sodio, potasio, aluminio, calcio, litio, magnesio, cinc y tetrametilamonio, así como las sales formadas a partir de aminas tales como amoniaco, etilendiamina, N-metilglucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N—dibenciletilendiamina, cloroprocaína, dietanolamina, procaína, N-bencilfenetilamina, 1-p-clorobencil-2-pirrolidin-1'-il-metilbencimidazol, dietilamina, piperacina y tris(hidroxiometil)aminometano. Otros ejemplos de formas de sal de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa pueden incluir, entre otros, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, dihidrocloruro, edetato edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, oleato, oxalato, pamoato, palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro y valerato.

Derivados éster de los compuestos inhibidores de la HMG-CoA descritos pueden actuar como profármacos que, cuando se absorben en la circulación sanguínea de un animal de sangre caliente, pueden escindirse de tal manera que liberan la forma farmacológica y permiten que el fármaco proporcione una mejor eficacia terapéutica.

Como se usa en la presente memoria, “inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol” se refiere a un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP), una proteína plasmática que media en el intercambio de éster de colesterol en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) por triglicéridos en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Un ejemplo no limitante de un inhibidor de CETP es torcetrapib.

Como se ha usado en lo que antecede, “antagonistas del receptor de integrina” se refiere a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan de forma selectiva la unión de un ligando fisiológico a la $\alpha_v\beta_3$ integrina, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan de forma selectiva la unión de un ligando fisiológico a la $\alpha_v\beta_5$ integrina, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan de forma selectiva la unión de un ligando fisiológico tanto a la $\alpha_v\beta_3$ integrina como a la $\alpha_v\beta_5$ integrina, y a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan la actividad de la(s) integrina(s) concreta(s) que se expresa sobre células endoteliales capilares. La expresión también se refiere a antagonistas de las $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$ integrinas. La expresión también se refiere a antagonistas de

cualquier combinación de $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$ integrinas. H.N. Lode y colaboradores en PNAS USA 96: 1591-1596 (1999) han observado efectos sinérgicos entre un antagonista antiangiogénico de la α_v integrina y una proteína de fusión anticuerpo-citocina (interleucina 2) específica de tumor en la erradicación de las metástasis tumorales espontáneas. Sus resultados han sugerido que esta combinación tiene el potencial de tratamiento del cáncer y del crecimiento tumoral metastásico. Los antagonistas del receptor de la $\alpha_v\beta_3$ integrina inhiben la resorción ósea a través de un mecanismo nuevo distinto del de todos los fármacos disponibles actualmente. Las integrinas son receptores de adhesión transmembrana heterodiméricos que mediante las interacciones célula-célula y célula-matriz. Las subunidades α y α de la integrina interactúan de forma no covalente y se unen a los ligandos de la matriz extracelular de un modo dependiente de cationes divalentes. La integrina más abundante en los osteoclastos es la $\alpha_v\beta_3$ ($>10^7$ /osteoclasto), que parece desempeñar un papel limitante de la velocidad en la organización del citoesqueleto, importante para la migración y la polarización celular. El efecto de antagonismo de $\alpha_v\beta_3$ se selecciona de la inhibición de la resorción ósea, inhibición de la reestenosis, inhibición de la degeneración macular, inhibición de la artritis e inhibición del cáncer y el crecimiento metastásico.

Un "agente anabólico de osteoblastos" se refiere a agentes que construyen hueso, tales como la PTH. Se ha demostrado que la administración intermitente de hormona paratifoidea (PTH) o de sus fragmentos aminoterminales y análogos previene, detiene, invierte parcialmente la pérdida ósea y estimula la formación de hueso en animales y seres humanos. Para una discusión, consúltese D.W. Dempster y col., "Anabolic actions of parathyroid hormone on bone," Endocr Rev 14: 690-709 (1993). En estudios se han demostrado los beneficios clínicos de la hormona paratiroidea en la estimulación de la formación de hueso y, de este modo, en el incremento de la masa y la resistencia óseas. Los resultados fueron comunicados por RM Neer y col., en New Eng J Med 344 1434-1441 (2001).

Además, se ha demostrado que los fragmentos o análogos de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea, como PTHrP (1-36) tienen potentes efectos anticalciúricos [véase, M.A. Syed y col., "Parathyroid hormone-related protein-(1-36) stimulates renal tubular calcium reabsorption in normal human volunteers: implications for the pathogenesis of humoral hypercalcemia of malignancy," JCEM 86: 1525-1531 (2001)] y también pueden tener potencial como agentes anabólicos para tratar la osteoporosis.

La calcitonina es un péptido de 32 aminoácidos producido principalmente por el tiroides que se sabe que participa en el metabolismo del fósforo y del calcio. La calcitonina suprime la resorción ósea a través de la inhibición de la actividad de los osteoclastos. Por tanto, la calcitonina puede permitir que los osteoblastos funcionen con mayor eficacia y construyan

hueso.

“Vitamina D” incluye, entre otras, vitamina D₃ (colecalfiferol) y vitamina D₂ (ergocalciferol), que son precursores naturales y biológicamente inactivos de los metabolitos hidroxilados biológicamente activos de la vitamina D: 1 α -hidroxivitamina D; 25-hidroxivitamina D y 1 α ,25-dihidroxivitamina D. La vitamina D₂ y la vitamina D₃ tienen la misma eficacia biológica en seres humanos. Cuando la vitamina D₂ o D₃ entra en la circulación es hidroxilada por la citocromo P₄₅₀-vitamina D-25-hidroxilasa para dar 25-hidroxi-vitamina D. El metabolito 25-hidroxi-vitamina D es biológicamente inerte y se vuelve a hidroxilar en el riñón por la acción de la citocromo P₄₅₀-monooxigenasa, 25(OH) D-1 α -hidroxilasa para dar 1,25-dihidroxi-vitamina D. Cuando los niveles séricos de calcio disminuyen se produce un incremento de la producción de hormona paratifoidea (PTH), que regula la homeostasis del calcio e incrementa los niveles plasmáticos de calcio a través del incremento de la conversión de la 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D.

Se piensa que la 1,25-dihidroxivitamina D es responsable de los efectos de la vitamina D sobre el metabolismo del calcio y del hueso. El metabolito 1,25-dihidroxi es la hormona activa que se requiere para mantener la absorción de calcio y la integridad del esqueleto. La 1,25-dihidroxivitamina D mantiene la homeostasis del calcio mediante la inducción de células madre monocíticas para diferenciarlas en osteoclastos y manteniendo los niveles de calcio en el intervalo normal, lo que tiene como resultado la mineralización del hueso mediante el depósito de hidroxiapatita cálcica sobre la superficie del hueso, véase Holick, MF, Vitamin O photobiology, metabolism, and clinical applications, En: DeGroot L, Besser H, Burger HG, y col., eds. Endocrinology, 3rd ed., 990-1013 (1995). No obstante, niveles elevados de 1 α ,25-dihidroxivitamina D₃ pueden tener como resultado un incremento de la concentración de calcio en sangre y el control anormal de la concentración de calcio por el metabolismo óseo, lo que da lugar a hipercalcemia. La 1 α ,25-dihidroxivitamina D₃ también regula de forma indirecta la actividad osteoclástica en el metabolismo óseo y cabe esperar que los niveles elevados aumenten de forma excesiva la resorción ósea en la osteoporosis.

“Análogos sintéticos de vitamina D” incluyen compuestos no naturales que actúan como la vitamina D.

Como se usa en la presente memoria, el término “inhibidor de la aromatasa” se refiere a un inhibidor de la aromatasa, una enzima que efectúa la aromatización del anillo A en la formación metabólica de varias hormonas esteroideas. Varios tipos de cáncer, por ejemplo el cáncer de mama, y otros trastornos que dependen de la circulación de las hormonas esteroideas que tienen un anillo aromático A. Mediante la eliminación de la fuente de hormonas con anillo A se pueden tratar estos tipos de cáncer y otros trastornos. Ejemplos no limitantes

de inhibidores de la aromatasas incluyen anastrozol, letrozol y exemestano.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina actúan mediante el incremento de la serotonina en el cerebro. Los ISRS se han usado con éxito durante una década en EE.UU. para tratar la depresión. Ejemplos no limitantes de ISRS incluyen fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram y fluvoxamina. Los ISRS también se están usando para tratar trastornos relacionados con el funcionamiento de los estrógenos, tales como el síndrome premenstrual y el trastorno dismórfico premenstrual. Véase Sundstrom-Poromaa I, Bixo M, Bjorn I, Nordh O., "Compliance to antidepressant drug therapy for treatment of premenstrual syndrome," J Psychosom Obstet Gynaecol 2000 Dec;21 (4):205-11.

Si se formulan en forma de una dosis fija, dichos productos de combinación emplean los compuestos de la presente invención dentro del intervalo de dosificación que se describe más adelante y el(los) otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) dentro de su intervalo de dosificación aprobado. Como alternativa, los compuestos de la presente invención pueden usarse secuencialmente con agente(s) farmacéuticamente aceptable(s) conocidos(s) cuando una formulación de combinación es adecuada.

El término "administración" y sus variantes (p. ej., "administrar" un compuesto) en referencia a un compuesto de la invención significa introducir el compuesto o un profármaco del compuesto en el sistema del animal que necesita el tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o profármaco del mismo se proporciona en combinación con uno o más agentes activos distintos (p. ej., un bisfosfonato, etc.), "administración" y sus variantes se entiende que cada uno incluye la introducción concurrente y secuencial del compuesto o profármaco del mismo y otros agentes. La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de la presente invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de la presente invención que se pueden convertir fácilmente *in vivo* en el compuesto requerido. Por tanto, en los procedimientos de tratamiento de la presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de las diversas afecciones descritas con el compuesto divulgado específicamente o con un compuesto que puede no estar divulgado específicamente, pero que se convierte en el compuesto especificado *in vivo* tras la administración al paciente. Procedimientos convencionales para la selección y preparación de derivados adecuados del profármaco se describen en, por ejemplo, "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985, que se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad. Metabolitos de estos compuestos incluyen especies activas producidas tras la introducción de compuestos de la presente invención en el medio biológico.

La presente invención también abarca una composición farmacéutica útil en el tratamiento de la osteoporosis u otros trastornos óseos, que comprende la administración de

una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de la presente invención, con o sin transportadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables. Composiciones adecuadas de la presente invención incluyen soluciones acuosas que comprenden compuestos de la presente invención y transportadores farmacológicamente aceptables, por ejemplo solución salina, a un nivel de pH de, por ejemplo, 7,4. Las soluciones se pueden introducir en la corriente sanguínea de un paciente mediante inyección de bolo local.

Cuando un compuesto de acuerdo con la presente invención se administra a un sujeto humano, el médico encargado de la prescripción determinará la dosificación diaria normalmente y la dosificación variará, en general, de acuerdo con la edad, el peso y la respuesta de cada paciente, así como la gravedad de los síntomas del paciente.

Ena aplicación ejemplo se administra una cantidad adecuada de compuesto a un mamífero en tratamiento. Las dosificaciones orales de la presente invención, cuando se usan para los efectos indicados, variarán entre aproximadamente 0,01 mg por kg de peso corporal al día (mg/kg/día) hasta aproximadamente 100 mg/kg/día, preferentemente de 0,01 a 10 mg/kg/día y, más preferentemente, de 0,1 a 5,0 mg/kg/día. Para administración oral, las composiciones se proporcionan, preferentemente, en forma de comprimidos que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación en el paciente que se va a tratar. Normalmente, un medicamento contiene de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo, preferentemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg del ingrediente activo. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. De forma ventajosa, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a una única dosis diaria o la dosificación diaria total se puede administrar en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día. Además, los compuestos preferidos de la presente invención se pueden administrar de forma intranasal mediante uso tópico de vehículos intranasales adecuados o por vías transdérmicas, usando las formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos para los expertos en la técnica. Para administrar en forma de un sistema de liberación transdérmico, la administración de la dosificación será, por supuesto continua en lugar de intermitente para todo el régimen de dosificación.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros agentes útiles para tratar afecciones mediadas por estrógenos. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar por separado a diferentes momentos durante el curso de la terapia o de forma concurrente en formas de combinación divididas o únicas. Por tanto, se entiende que la presente invención abarca todas estas pautas de tratamiento

simultáneo o alterno y el término “administrar” se ha de interpretar de acuerdo con ello. Debe entenderse que el alcance de las combinaciones de los compuestos de la presente invención con otros agentes útiles para tratar afecciones mediadas por la catepsina incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para tratar trastornos relacionados con el funcionamiento de estrógenos.

Por tanto, el alcance de la invención abarca el uso de los compuestos reivindicados en el presente documento en combinación con un segundo agente seleccionado de: un bisfosfonato orgánico; un inhibidor de la catepsina K; un estrógeno; un modulador de los receptores de estrógenos; un modulador de los receptores de andrógenos; un inhibidor de la ATPasa de protones de osteoclastos; un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; un antagonista del receptor de integrina; un agente anabólico de osteoblastos; calcitonina; vitamina D; un análogo sintético de la vitamina D; un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; un inhibidor de la aromatasa; y sus sales y mezclas farmacéuticamente aceptables.

Éstos y otros aspectos de la invención serán evidentes a partir de las enseñanzas contenidas en la presente memoria.

Definiciones

Como se usa en la presente memoria descriptiva, con el término “composición”, se pretende que abarque un producto que comprenda los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que sea el resultado, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz”, como se usa en el presente memoria, significa la cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que provoca la respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano buscada por el investigador, veterinario, médico u otro clínico.

Los términos “tratar” o “tratamiento” de una enfermedad, como se usa en la presente memoria incluye: prevenir la enfermedad, es decir hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un mamífero que pueda estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que no experimente o muestre síntomas de la enfermedad; inhibir la enfermedad, es decir detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o sus síntomas clínicos; o aliviar la enfermedad, es decir provocar la regresión de la enfermedad o sus síntomas clínicos.

El término “resorción ósea”, como se usa en el presente documento, se refiere al

proceso por el cual los osteoclastos degradan el hueso.

El término “condiciones básicas”, como se usa en la presente memoria, se refiere a la incorporación o uso de una base en el medio de reacción. De acuerdo con la definición de Lowry-Bronsted, una base es una sustancia que acepta un protón o, de acuerdo con la definición de Lewis, una base es una sustancia que puede proporcionar un par de electrones para formar un enlace covalente. Ejemplos de bases usadas en la presente memoria son, entre otras, bases de amina terciara tales como trietilamina, diisopropiletamina o similares.

La expresión “condiciones ácidas”, como se usa en la presente memoria, se refiere a la incorporación o uso de un ácido en el medio de reacción. De acuerdo con la definición de Lowry-Bronsted, un ácido es una sustancia que dona un protón o, de acuerdo con la definición de Lewis, un ácido es una sustancia que puede captar un par de electrones para formar un enlace covalente. Ejemplos de ácidos usados en el presente documento son, entre otros, ácidos carboxílicos fuertes tales como ácido trifluoroacético o similares, ácidos sulfónicos fuertes, tales como ácido trifluorometano sulfónico, o similares, y ácidos de Lewis, tales como eterato fluoruro de boro o cloruro estannoso, o similares.

La expresión “agente reductor”, como se usa en la presente memoria, se refiere a un reactivo capaz de realizar una reducción. Una reducción es la conversión de un grupo funcional o un intermedio de una categoría a una inferior. Ejemplos de agentes reductores usados en la presente memoria son, entre otros, triorganosilanos o estannanos, tales como trietilsilano, trifenilsilano e hidruro de tri-n-butilestano o similares. Otros agentes reductores habituales incluyen, entre otros, hidrógeno, níquel de Raney, hidruro de litio-aluminio, hidruro de diisobutilaluminio y similares.

Como se usa en el presente documento, con “alquilo” se pretende incluir grupos de hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono. Por ejemplo, C_1 - C_{10} , como en “alquilo C_1 - C_{10} ” se define de modo que incluye los grupos que tienen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 carbonos en una disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, “alquilo C_1 - C_{10} ” incluye, específicamente, metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo y así sucesivamente.

Como aprecian los expertos en la técnica, con “halógeno” o “halo”, como se usa en la presente memoria, se pretende incluir flúor, cloro, bromo y yodo.

La presente invención también incluye derivados de N-óxido y derivados protegidos de compuestos de fórmula I. Por ejemplo, cuando los compuestos de Fórmula I contienen un átomo de nitrógeno oxidable que se puede convertir en un N-óxido mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Asimismo, cuando los compuestos de fórmula I contienen grupos tales como hidroxilo, carboxi, tiol o cualquier grupo que contenga un(os) átomo(s) de nitrógeno,

estos grupos pueden estar protegidos con grupos protectores adecuados. En T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, Inc. 1981, cuya divulgación se incorpora en la presente memoria por referencia en su totalidad, se puede encontrar una lista exhaustiva de grupos protectores adecuados. Los derivados protegidos de compuestos de Fórmula I se pueden preparar mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos, ejes quirales y planos quirales (como se describe en: E.L. Eliel y S.H. Wilen. Stereochemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, páginas 1119-1190), y se producen en forma de racematos, mezclas racémicas y como diaestereómeros individuales, estando todos los posibles isómeros y mezclas de los mismos, incluidos los isómeros ópticos, incluidos en la presente invención.

Los compuestos representativos de la presente invención normalmente muestran afinidad submicromolar por los receptores de estrógenos alfa y/o beta. Por tanto, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar mamíferos que sufren trastornos relacionados con el funcionamiento de los estrógenos.

Los compuestos de la presente invención están disponibles en forma racémica o como enantiómeros individuales. Por conveniencia, algunas estructuras están representadas gráficamente como un enantiómero sencillo pero, a menos que se indique lo contrario, se pretende incluir las formas tanto racémica como enantioméricamente puras. Cuando para un compuesto de la presente invención está indicada la estereoquímica *cis* y *trans*, debe observarse que la estereoquímica se interpretará como relativa, a menos que se indique lo contrario. Por ejemplo, una designación (+) o (-) se interpretará que represente el compuesto indicado con la estereoquímica absoluta.

Las mezclas racémicas se pueden separar en sus enantiómeros individuales mediante una serie de procedimientos convencionales. Éstos incluyen, entre otros, cromatografía quiral, derivación con un auxiliar quiral seguida por separación mediante cromatografía o cristalización, y cristalización fraccional de sales diaestereoméricas. También se pueden emplear procedimientos de desracemización, tales como protonación enantiomérica de un anión intermedio pro-quiral y similares.

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con otros agentes útiles para tratar afecciones mediadas por estrógenos. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar por separado a diferentes momentos durante el curso de la terapia o de forma concurrente en formas de combinación divididas o únicas. Por tanto, se entiende que la presente invención abarca todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alterno y el término "administrar" se ha de interpretar de acuerdo con ello. Debe

entenderse que el alcance de las combinaciones de los compuestos de la presente invención con otros agentes útiles para tratar afecciones mediadas por estrógenos incluye, en principio, cualquier combinación con cualquier composición farmacéutica útil para tratar trastornos relacionados con el funcionamiento de estrógenos.

5 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales de los compuestos de la presente invención en forma de ácidos inorgánicos u orgánicos. Por ejemplo, sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares, así como sales preparadas a partir de ácidos orgánicos
10 tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxi-benzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, trifluoroacético y similares. En Berg y col., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977:66:1-19, incorporado en la presente memoria por referencia, describe más a fondo la preparación de las sales farmacéuticamente aceptables descritas en lo que antecede y otras
15 sales farmacéuticamente aceptables típicas. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar a partir de los compuestos de la presente invención que contienen un resto básico o ácido por procedimientos químicos convencionales. En general, las sales de los compuestos básicos se preparan bien mediante cromatografía de intercambio iónico o mediante reacción de la base libre con cantidades estequiométricas o con un exceso del ácido orgánico o inorgánico formador de sales deseado
20 en un disolvente adecuado o varias combinaciones de disolventes. De forma similar, las sales de los compuestos ácidos se forman mediante reacciones con la base orgánica o inorgánica adecuada.

25 Los nuevos compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes esquemas generales, usando materiales adecuados, y ejemplifican adicionalmente mediante los siguientes ejemplos específicos. No obstante, los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben interpretarse como que forman el único género que se considera como la invención. Los expertos en la técnica entenderán con facilidad que para
30 preparar estos compuestos se pueden usar variaciones conocidas de las condiciones y procedimientos de los siguientes procedimientos preparativos. Todas las temperaturas están en grados centígrados a menos que se indique lo contrario.

Para los fines de esta especificación, las abreviaturas siguientes tienen los significados indicados:

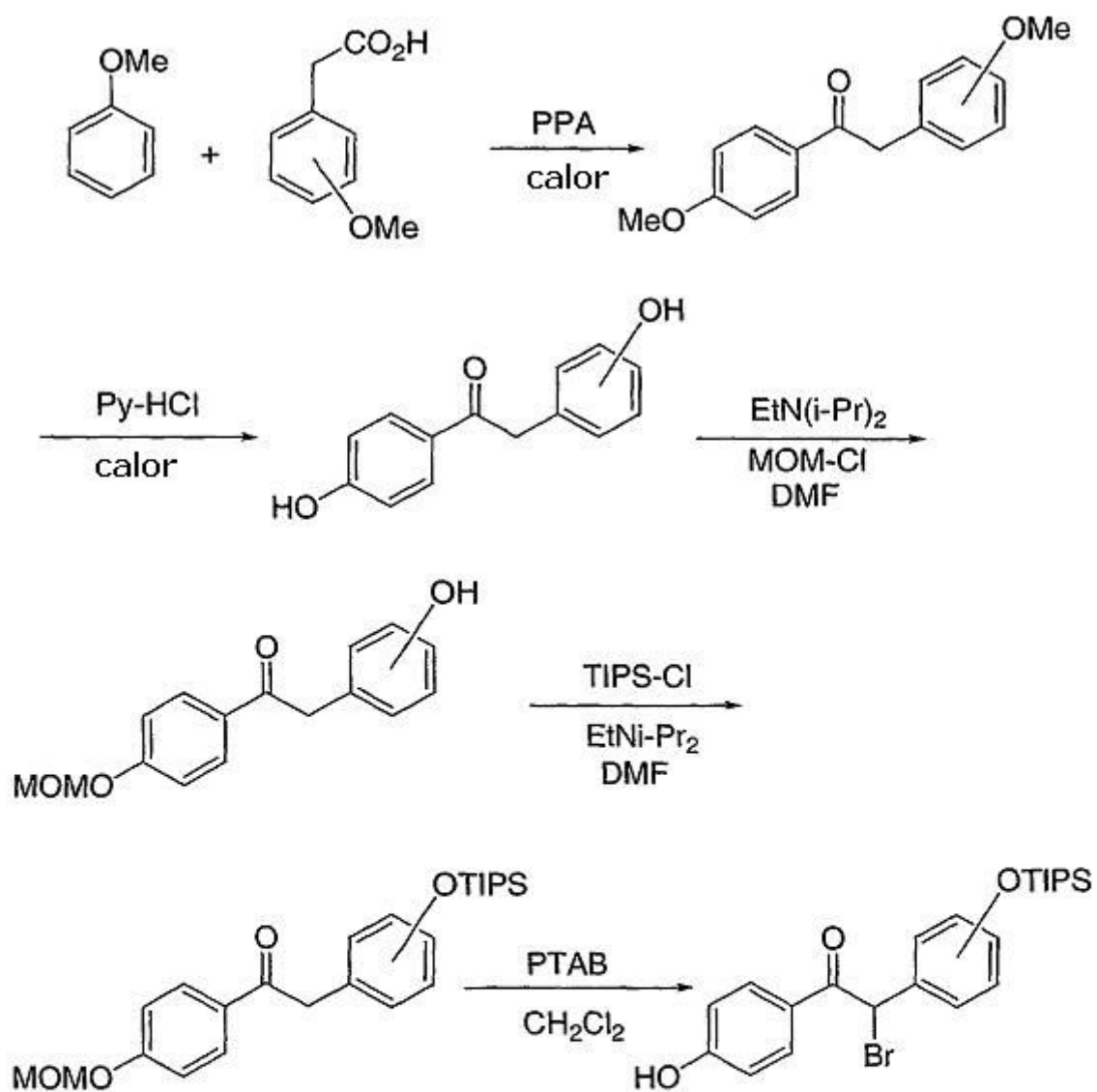
Bn =	bencilo
CHCl_3 =	cloroformo
CuSO_4 =	sulfato de cobre
DIAD=	Zodicarboxilato de diisopropilo
DMAP=	4-(dimetilamino)piridina
DMF=	N,N-dimetilformamida
DMSO=	dimetilsulfóxido
Et_3N =	triethylamina
EtOAc =	acetato de etilo
EtOH =	etanol
HOAc=	ácido acético
K_2CO_3 =	carbonato potásico
MeOH=	metanol
MOM=	metoximetilo
MgSO_4 =	sulfato magnésico
Na_2CO_3 =	carbonato sódico
NaHCO_3 =	bicarbonato sódico
NaOH =	hidróxido sódico
Na_2SO_4 =	sulfato sódico
NH_4Cl =	cloruro amónico
Pd/C=	paladio sobre carbono
PPh_3 =	trifenilfosfina
PPA=	ácido polifosfórico
PTAB=	perbromuro de trimetilaminofenilo
Py=	piridina
Ta=	temperatura ambiente
ac. sat.=	acuosa saturada
TBAF=	fluoruro de tetrabutylamonio
TFA=	ácido trifluoroacético
THF=	tetrahidrofurano
TIPS=	triisopropilo
TLC =	cromatografía en capa fina
Me=	metilo
Et =	etilo
n-Pr =	propilo normal
i-Pr =	isopropilo
n-Bu =	butilo normal
i-Bu =	isobutilo
s-Bu =	butilo secundario
t-Bu =	butilo terciario

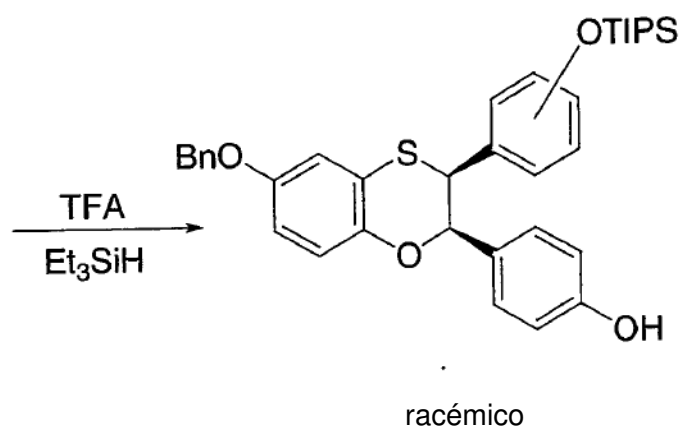
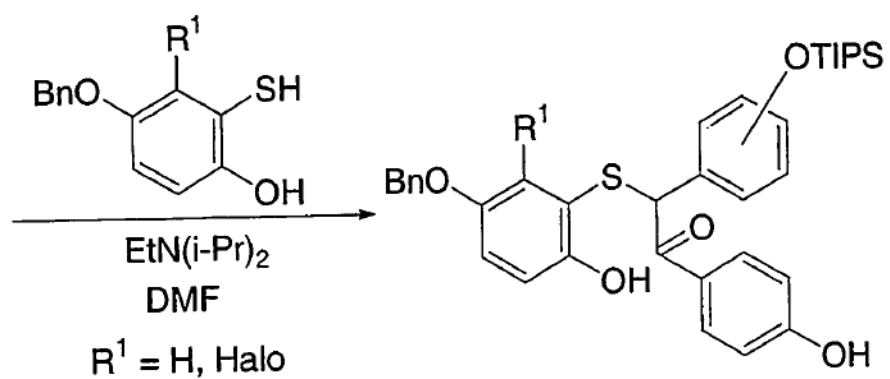
Los compuestos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con los siguientes Esquemas I, II y III.

5 ESQUEMA I

Síntesis para la preparación de dihidrobenzoxatiinas

5

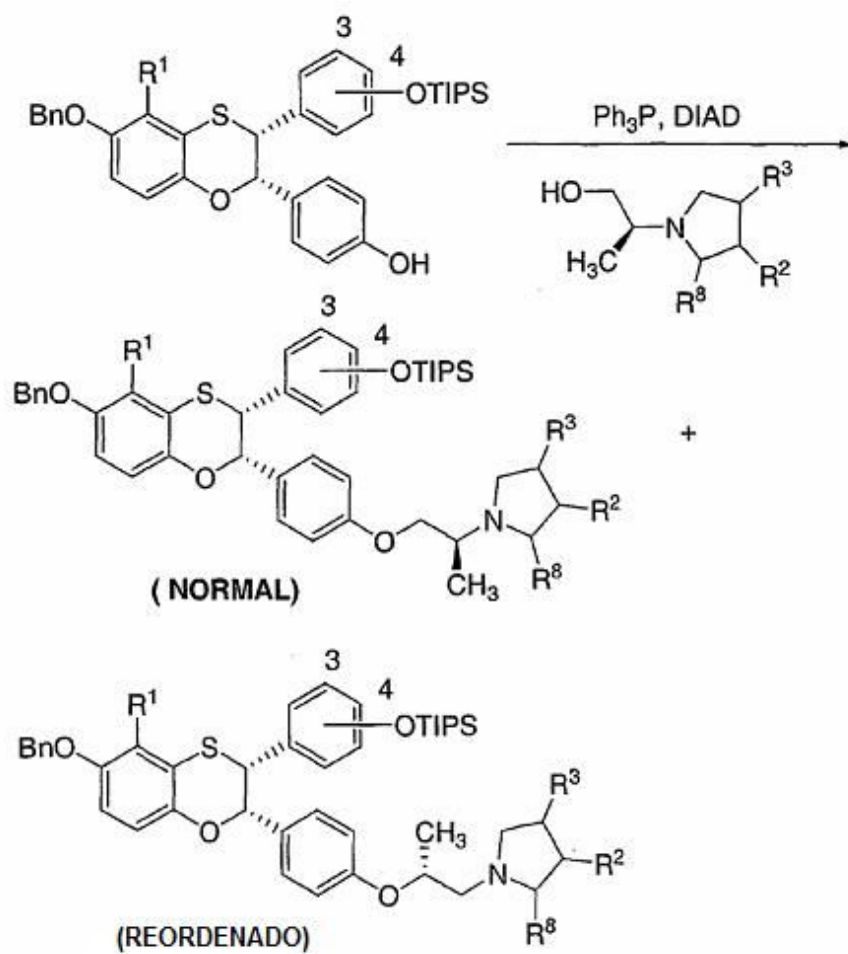




ESQUEMA II

Síntesis de dihidro-benzoxatiina quiral

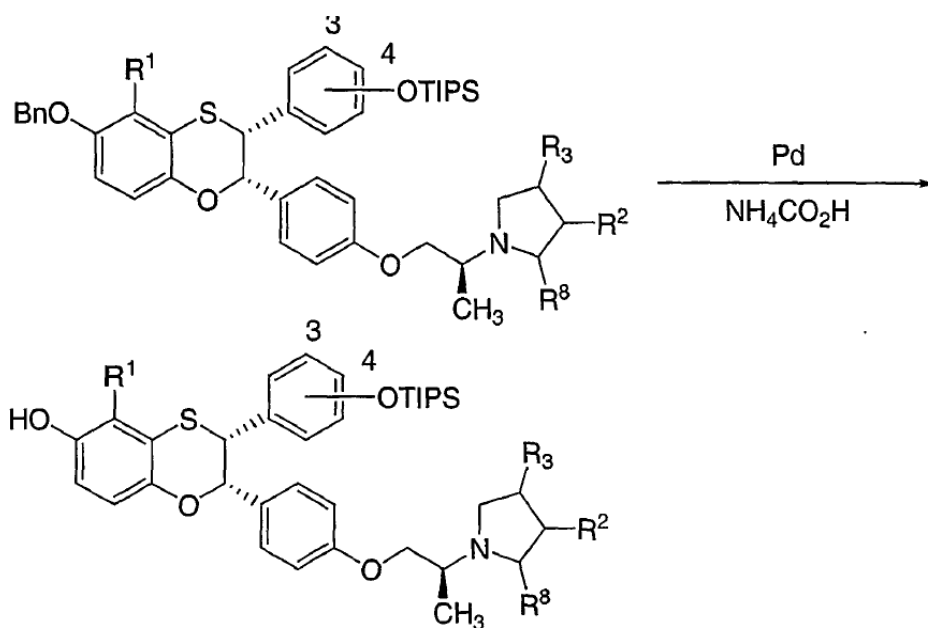
Etapas 1. Reacción de Mitsunobu



25 R^1 , R^2 , R^3 y R^8 son como se ha definido

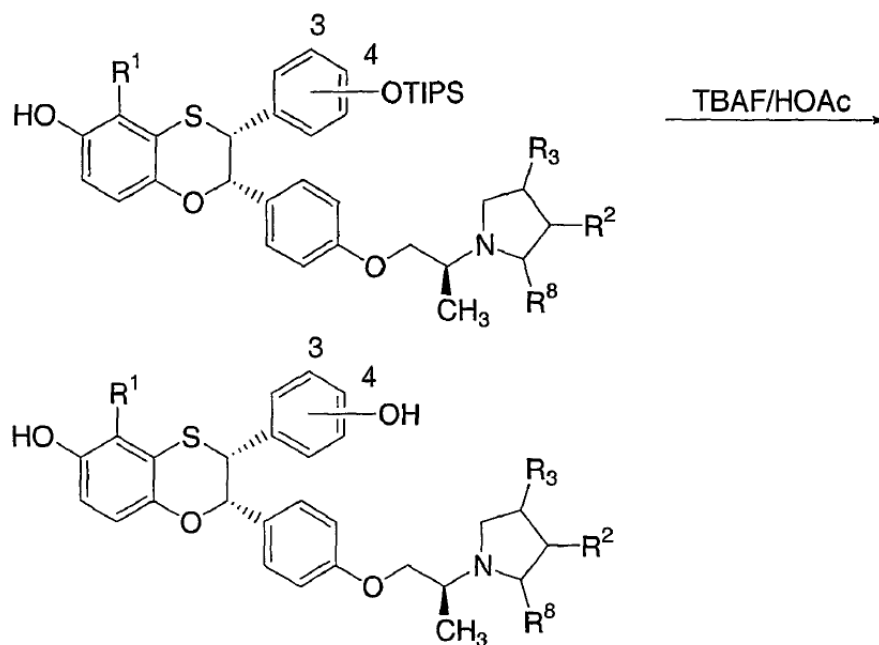
Etapas 2. Desbencilación

30



15 R¹, R², R³ y R⁸ son como se ha definido

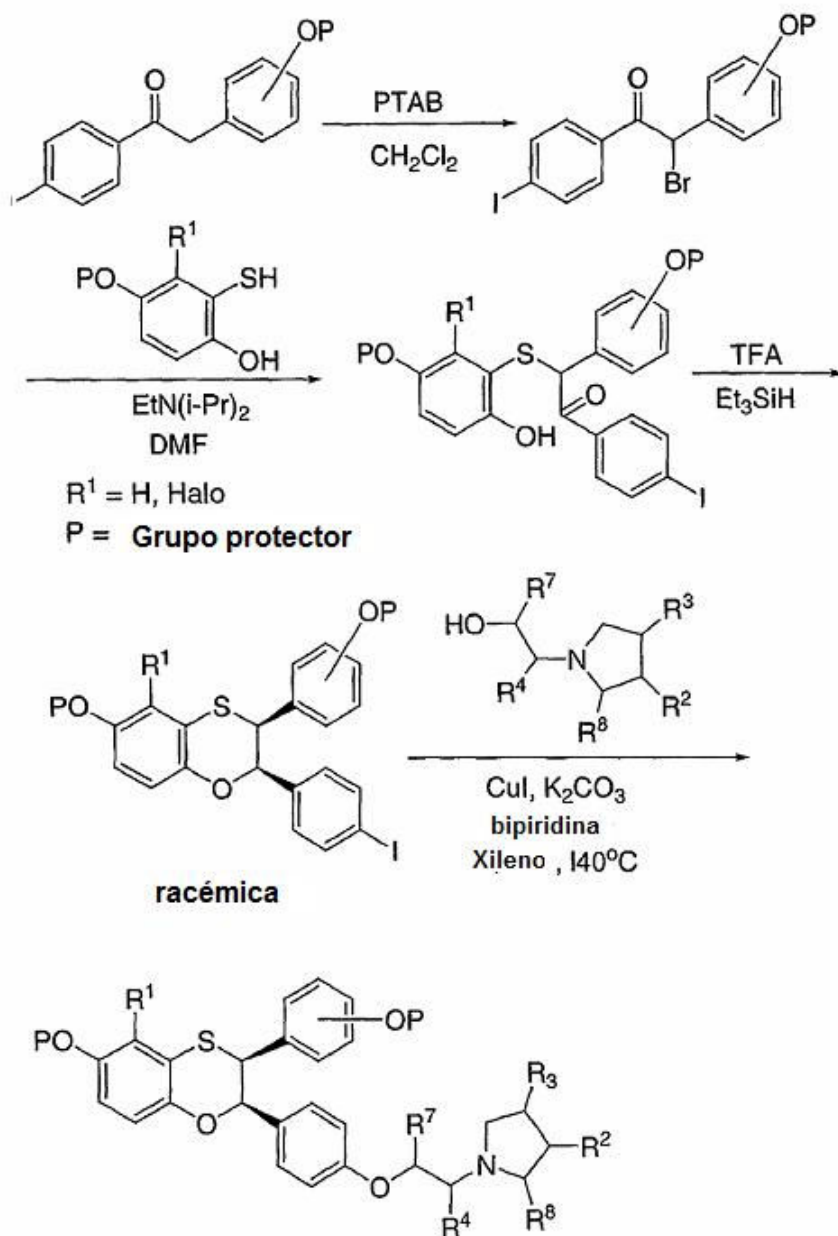
Etapas 3. Desililación



35 R¹, R², R³ y R⁸ son como se ha definido

ESQUEMA III

Síntesis alternativa de dihidro-benzoxatiina



$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^7$ y R^8 son como se ha definido

En palabras respecto al Esquema I, un derivado de fenilacetofenona funcionalizada adecuadamente, que se puede preparar de acuerdo con el procedimiento representado en la literatura, se puede convertir en un derivado de bromo-fenilacetofenona funcionalizada

mediante bromación con tribromuro de feniltrimetilamonio (PTAB). A su vez, el bromuro se puede hacer reaccionar con un derivado mercapto-fenol funcionalizado adecuadamente, que se puede preparar de acuerdo con procedimientos en la literatura, en presencia de una base de amina terciaria, tal como trietilamina, diisopropiletilamina o similares, en un disolvente tal como dimetilformamida (DMF), formamida, acetonitrilo, dimetilsulfóxido (DMSO) o tetrahidrofurano (THF), diclorometano o similares, a una temperatura de -20°C a 80°C durante todo el tiempo requerido para que la reacción se complete, para proporcionar el producto de desplazamiento.

Este intermediario se puede ciclar de forma reductora en presencia de un ácido orgánico como ácido trifluoroacético, ácido tríflico o similares, o un ácido de Lewis tal como eterato de trifluoruro de boro, cloruro estannoso o similares, y un agente reductor tal como silano trisustituido, tal como trietilsilano, o similares, en un disolvente tal como diclorometano, cloroformo, THF, tolueno, o similares, a una temperatura de -40°C a 100°C durante todo el tiempo requerido para que la reacción se complete, para proporcionar la dihidro-benzoxatiina ciclada, en la que la estereoquímica de los sustituyentes arilo en el anillo recién creado es exclusivamente *cis*.

El alcohol intermediario se puede resolver de forma conveniente en este punto mediante cromatografía quiral en ambas antípodas ópticas. El isómero con rotación positiva que tiene la configuración (2S, 3R) absoluta, representado en el Esquema II, se puede hacer reaccionar con un derivado quiral de pirrolidino-etanol tal como $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NZ}_2$, o similares, NZ_2 representa pirrolidina, que también pueden estar sustituida, en un protocolo de reacción de Mitsunobu, en el que están combinados con una fosfina trisustituida, tal como trifenilfosfina y un diazodicarboxilato, tal como zodicarboxilato de diisopropilo, en un disolvente adecuado tal como THF, a de 0°C a 80°C durante todo el tiempo requerido para completar la reacción para proporcionar el producto acoplado. Además, debe observarse que esta reacción de Mitsunobu procede a través de un intermediario espiro-azididinio que normalmente tiene como resultado la formación de dos productos: el producto de adición "normal" y el producto "reorganizado", que coloca el centro quiral en el otro carbono de la cadena ligadora, es decir al lado del átomo de oxígeno. Las variables para la reacción de Mitsunobu se han documentado bien y se incorporan en la presente memoria por referencia: Mitsunobu, O. *Synthesis*, 1981, 1; Castro, B. R. *Org. React.* 1983, 29, 1; Hughes, D.L. *Org. React.* 1992, 42, 335.

Por último, después de la reacción de Mitsunobu, los grupos protectores se pueden eliminar de forma secuencial, a partir de cualquier producto utilizando el procedimiento adecuado que se puede encontrar en referencias estándar tales como: Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Ed., Wiley, New York (1999), dando los

productos finales de la invención. Además, también se entiende que la química anterior también se puede realizar con materiales racémicos.

Como alternativa, es posible eliminar el producto reordenando representado en el Esquema II, mediante utilización de un procedimiento químico diferente que se resumen en el Esquema III. Por tanto, como se ha descrito previamente en el Esquema I, se puede preparar un intermedio de dihidrobenzoxatiina adecuadamente funcionalizada intermedia que posee un grupo yodo en el anillo fenilo pendiente y se puede hacer reaccionar con el derivado hidroxietilpirrolidina seleccionado en una reacción de acoplamiento catalizada con cobre de un modo como el descrito en la literatura, por ejemplo Wolter, M.; Nordmann, G.; Job, G.E.; Buchwald, S.L. *Org. Letters*, **2002**, 4, 973. Por tanto, el desenmascaramiento de los grupos fenólicos puede conseguirse como se ha indicado anteriormente. Además, también se entiende que la química anterior también se puede realizar con materiales quirales.

ENSAYOS

La utilidad de los compuestos de la presente invención se puede determinar fácilmente mediante procedimientos bien conocidos para un experto en la técnica. Estos procedimientos pueden incluir, entre otros, los ensayos descritos con detalle más adelante. Los compuestos de la presente invención se analizaron en los ensayos siguientes y se encontró que tenían actividad relevante.

Ensayo de unión al receptor de estrógenos

Los ensayos de unión del ligando al receptor de estrógenos se denominan ensayos de proximidad por centelleo que emplean el uso de estradiol tritiado y receptores de estrógenos expresados recombinantes. Las proteínas ER α y ER β humanas recombinantes de longitud completa se producen en un sistema de expresión baculoviral. Los extractos de ER α y ER β se diluyen en una proporción de 1:400 en solución salina tamponada con fosfato que contiene α -monotioglicerol 6 mM. Alícuotas de 200 μ l de la preparación del receptor diluido se añaden a cada pocillo de una Flashplate de 96 pocillos. Las placas se cubren con Saran FRAP y se incuban a 4°C durante la noche.

A la mañana siguiente, una alícuota de 20 μ l de solución salina tamponada con fosfato que contiene 10% de seroalbúmina bovina se añade a cada pocillo de la placa de 96 pocillos y se deja incubar a 4°C durante 2 horas. Después, las placas se lavan con 200 μ l de tampón que contiene Tris 20 mM (pH 7,2), EDTA 1 mM, 10% de glicerol, KCl 50 mM y α -monotioglicerol

6mM. Para preparar el ensato en estas placas revestidas con receptor, se añaden 178 µl del mismo tampón a cada pocillo de la placa de 96 pocillos. Después, se añaden 20 µl de una solución 10 nM de ³H-estradiol a cada pocillo de la placa.

5 Los compuestos del ensayo se evalúan en un intervalo de concentraciones de 0,01 nM a 1000 nM. Las soluciones madre del compuesto del ensayo se realizarán en DMSO al 100% a 100X de la concentración final deseada para probar en el ensayo. La cantidad de DMSO en los pocillos de ensayo de la placa de 96 pocillos no deberá superar el 1%. La adición final a la placa del ensayo es un alícuota de 2 µl del compuesto de ensayo que se ha preparado en 100% de DMSO. Se sellan las placas y se dejan equilibrar a temperatura ambiente durante 3
10 horas. Se cuentan las placas en un contador de centelleo equipado para contar placas de 96 pocillos.

Ensayo con ratas ovariectomizadas

15 En el ensayo con ratas ovariectomizadas (OVX), se usa deficiencia en estrógenos para inducir osteopenia esponjosa (p. ej., baja densidad mineral ósea [DMO; mg/cm²]), asociada con la resorción y la formación de hueso. Los resultados de la DMO y de la remoción/formación de hueso se usan para realizar un modelo de los cambios en el hueso que se producen a medida que las mujeres atraviesan la menopausia. El ensayo con ratas OVX es el principal
20 ensayo *in vivo* usado por todos los principales laboratorios académicos e industriales que estudian la eficacia de nuevas entidades químicas en la prevención de la pérdida de hueso por deficiencia de estrógenos.

Ratas hembra Sprague-Dawley de 6-8 meses de vida se someten a ovariectomización y, en un plazo de 24 horas, se inició tratamiento durante 42 días con vehículo o múltiples dosis
25 del compuesto de ensayo. Como controles positivos se incluyen grupos de ratas sin tratar con OVX simulada y ratas tratadas con alendronato (0,003 mg/kg s.c., una vez al día) o tratadas con 17-β-estradiol (0,004 mg/kg s.c., una vez al día). Los compuestos de ensayo se pueden administrar por vía oral, subcutánea o mediante infusión a través de una minibomba implantada subcutáneamente. Antes de la necropsia, se completa el marcaje doble *in vivo* con
30 calceína (8 mg/kg mediante inyección subcutánea), un fluorocromo que busca hueso. En la necropsia se obtienen sangre, fémur, un segmento del cuerpo vertebral y el útero.

Los criterios de evaluación de rutina para el ensato de ratas OVX incluyen evaluaciones de la masa ósea, resorción ósea y formación de hueso. Para la masa ósea, el criterio de evaluación es la DMO de la metáfisis femoral distal, una región que contiene aporismadamente
35 un 20% de hueso esponjoso. El segmento vertebral, una región con hueso esponjoso, se

puede usar para la determinación de la DMO. La medición de la DMO se realiza mediante absorciometría de rayos x de energía doble (DXA, Hologic 4500A; Waltham, MA). Para la resorción ósea, el criterio de valoración es la reticulación de desoxipidolina urinaria, un producto de la degradación del colágeno óseo (uDPD; expresado en forma de DPD nM/creatinina nM). Esta medición se realiza con un kit disponible comercialmente (Pyrilinks; Metra Biosystems, Mountain View, CA). Para la formación de hueso, los criterios de valoración son la superficie de mineralización y la tasa de aposición mineral, medidas histomorfométricas del número y actividad de los osteoblastos. Esta medición se realiza en secciones de 5 µm de metáfisis tibiales proximales no descalcificadas usando un sistema semiautomático (Bioquant; R&M Biometrics; Nashville, TN). Normalmente, en mujeres posmenopáusicas se usan criterios de evaluación y técnicas de medición similares.

Ensayo de disminución del colesterol en ratas

En ratas Sprague-Dawley (5 por grupo) de un peso de aproximadamente 250 g se administraron dosis por vía subcutánea de compuestos de la presente invención disueltos en propilenglicol durante 4 días. Un grupo de 5 ratas recibió únicamente dosis de vehículo. Al quinto día, se sacrificó a las ratas con dióxido de carbono y se obtuvieron sus muestras de sangre. Se analizaron los niveles de colesterol en plasma a partir de estas muestras con kit de determinación de colesterol disponibles comercialmente en Sigma.

Ensayo de proliferación dependiente de estrógenos en MCF-7

Las células MCF-7 (ATCC N1 HTB-22) son células de adenocarcinoma de glándula mamaria humana que requieren estrógenos para crecer. El medio de crecimiento (MC) para las células MCF-7 es medio mínimo esencial (sin rojo fenol) suplementado con suero bovino fetal (FBS) al 10%. El FBS sirve como fuente única de estrógenos y este MC soporta todo el crecimiento de las células y se usa para el crecimiento rutinario de los cultivos celulares. Cuando las células MCF-7 se introducen en un medio en el que se ha sustituido 10% de suero bovino fetal tratado con carbón-dextrano (CD-FBS) por FBS, las células dejarán de dividirse pero seguirán siendo viables. El CD-FBS no contiene niveles detectables de estrógenos y el medio que contiene este suero se denomina medio con depleción de estrógenos (MDE). La adición de estradiol al MDE estimula el crecimiento de las células MCF-7 de forma dependiente de la dosis con una CE_{50} de 2 pM.

Las células MCF-7 en crecimiento se lavan varias veces con MDE y, después, los

cultivos se mantuvieron en MDE durante un mínimo de 6 días con el fin de eliminar de las células el estrógeno endógeno. El día 0 (al principio del ensayo), estas células con depleción de estrógenos se siembran en placas de cultivo celular de 96 pocillos a una densidad de 1000 células/pocillo en MDE en un volumen de 180 µl/pocillo. El día 1, los compuestos de ensayo se diluyen en una serie de dilución de 10 veces en MDE y se añaden 20 µl de estas diluciones a 180 µl del medio en el pocillo adecuado de la placa de cultivo celular, lo que da lugar a una dilución más de 1:10 de los compuestos de ensayo. Los días 4 y 7 del ensayo se aspira el sobrenadante del cultivo y se sustituye con MDE fresco y las diluciones del compuesto del ensayo como se ha indicado en lo que antecede. El ensayo termina el día 8-10 cuando los controles adecuados alcanzan el 80-90% de confluencia. En este punto, los sobrenadantes del cultivo se aspiran, las células se lavan 2X con PBS, la solución de lavado se aspira y se determina el contenido de cada pocillo. Cada dilución de fármaco se evalúa en un mínimo de 5 pocillos y el intervalo de dilución de los compuestos de ensayo en el ensayo es de 0,001 nM a 1000 nM. El ensayo en el formato anterior se emplea para determinar el potencial agonista de estradiol de un compuesto de ensayo.

Con el fin de evaluar la actividad antagonista de un compuesto de ensayo, las células MCF-7 se mantienen en MDE durante un mínimo de 6 días. Después, el día 0 (al principio del ensayo), estas células con depleción de estrógenos se siembran en placas de cultivo celular de 96 pocillos a una densidad de 1000 células/pocillo en MDE en un volumen de 180 µl/pocillo. El día 1, se aplican a las células los compuestos de prueba en medio fresco que contienen estradiol 3 pM. Los días 4 y 7 del ensayo se aspira el sobrenadante del cultivo y se sustituye con MDE que contiene estradiol 3 pM y el compuesto del ensayo. El ensayo se termina el día 8-10, cuando los controles adecuados alcanzan una confluencia del 80-90% y el contenido de proteínas de cada pocillo se determina como se ha indicado antes.

Modelo de endometriosis en ratas

Animales:

Especie: *Rattus norvegicus*

Cepa: Sprague-Dawley CD

Suministrador: Charles River Laboratories, Raleigh, NC

Sexo: Hembra; Peso de la hembra: 200-240 gramos

Se enjaula a las ratas de forma individual en jaulas de policarbonato y se les proporciona a demanda Teklad Global Diet 2016 (Madison, WI) y H₂O embotellada purificada

por ósmosis inversa. Se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 horas.

Las ratas se anestesian con Telazol™ (20 mg/kg, ip) y oximorfona (0,2 mg/kg s.c.) y se colocan dorsoventralmente sobre una tela estéril. La temperatura del cuerpo se mantiene usando debajo una manta con agua en circulación. Los lugares de la cirugía se afeitan con maquinilla y se limpian usando tres ciclos de betadine/alcohol isopropílico o Duraprep® (3M). El área de la incisión se cubre con esparadrapo estéril.

Usando una técnica aséptica se realiza una incisión en el medio de la parte inferior del abdomen a través de la piel y las capas subcutánea y muscular. Se efectúa una ovariectomía bilateral. Los vasos sanguíneos del útero se ligan y se escinde un segmento de 7 mm del cuerno uterino izquierdo. El útero se cierra con sutura para intestinos de 4-0. El miometrio se separa de forma aséptica del endometrio y se recorta hasta obtener una porción de 5 x 5 mm. La sección recortada del endometrio se transplanta a la pared peritoneal ventral con el revestimiento epitelial del segmento opuesto a la pared peritoneal usando seda estéril de 6-0. La capa abdominal se cierra usando hilo de intestino crómico estéril de 4-0. La incisión en la piel se cierra usando pinzas quirúrgicas de acero inoxidable estériles. Por vía subcutánea se implanta en la región escapular dorsolateral una pastilla estéril de estrógenos de liberación sostenida durante 90 días (Innovative Research of America, 0,72 ng/pastilla; estrógenos en circulación equivalentes a 200-250 pg/ml). En la región dorsoescapular se inyecta por vía subcutánea un transpondedor de temperatura programable implantable (IPTT) estéril (BMDS, Seaford, DE). Las ratas se mantienen en observación hasta que deambulan completamente y se les deja recuperar de la cirugía sin molestarlas durante 3 semanas.

Tres semanas después del trasplante del tejido endometrial, los animales son sometidos a una repetición de la laparotomía usando la técnica y la preparación del lugar quirúrgico en asepsia. Se evalúa el explante para determinar la aceptación del injerto y el área se mide con compás y se anota. Los animales con injertos rechazados son retirados del estudio. Se clasifica a los animales para crear un volumen medio de explante similar por grupo.

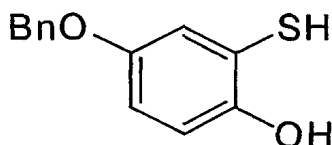
Se inicia el tratamiento con fármaco o con vehículo (control) un día después de la segunda laparotomía y se continúa durante 14 días. La temperatura corporal se registra en días alternos a las 10 de la mañana usando el escáner BMDS.

Al final del periodo de tratamiento de 14 días, se sacrifica a los animales con sobredosis de CO₂. La sangre se recoge mediante cardiocentesis para determinar los niveles de estrógenos en circulación. Se abre el abdomen, se examina el explante, se mide, se escinde y se registra su peso seco. Se escinde el cuerno uterino derecho y se registran los pesos húmedo y seco.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

5 PREPARACIÓN DE 4-BENCILOXI-2-MERCAPTO-FENOL

Etapas A:

A una solución de tiourea (26,66 g, 0,35 moles) en ácido clorhídrico 2N (350 ml) se añadió una solución de 1,4-benzoquinona (25,04 g, 0,23 moles) en ácido acético (350 ml) *mediante* un embudo de goteo. La solución ámbar resultante se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos, después se calentó hasta 110°C durante 3 horas en nitrógeno. La reacción se enfrió en un baño de hielo, momento en el cual un sólido de color lavanda claro se precipitó en la solución. La mezcla resultante se almacenó a 0°C durante 16 horas. El precipitado se recogió mediante filtración al vacío y se redisolvió en acetato de etilo. La solución de acetato de etilo se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró *al vacío* dando el producto deseado en forma de un sólido de color lavanda claro. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5,05 (as, 1H), 6,80 (dd, 1H), 6,93 (d, 1H), 7,19 (d, 1H).

Etapas B

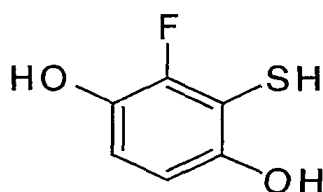
A una solución del tiocarbonato de la Etapa A (17,47 g, 0,10 moles) en DMF anhidro (200 ml) a 0°C se añadió carbonato de cesio (54,30 g, 0,16 moles) en nitrógeno, seguido por bromuro de bencilo (14,8 ml, 0,12 moles). La reacción se convirtió en una mezcla verde oscuro. Después de 1 hora aproximadamente un 10-20% del material de partida permanecía. La reacción se dejó agitar durante 1 hora adicional, antes de repartir la reacción entre acetato de etilo y agua helada. Se recogió la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró *al vacío*, dando un aceite marrón oscuro. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo al 10% en hexanos como eluyente, dando el producto deseado en forma de un sólido blanco. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 5,08 (s, 2H), 6,95 (dd, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,36-7,43 (m, 5H).

Etapas C:

En una solución del tiocarbonato protegido (15,10 g, 59 mmol) de la Etapa B en 100 ml de tetrahidrofurano y 50 ml de etanol se roció nitrógeno durante 20 minutos antes de añadir hidróxido sódico 5N (47 ml, 233 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente con burbujeo continuo de nitrógeno. Después de 1 hora, la reacción se enfrió hasta 0°C y se añadió ácido clorhídrico 2N (116 ml, 233 mmol). La mezcla de reacción verde claro resultante se extrajo con acetato de etilo. Se recogió la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró *al vacío*, dando un sólido verde/amarillo claro. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 4,9 (s, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,3-7,4 (m, 5H)

EJEMPLO 2

PREPARACIÓN DE 2-FLUORO-3-MERCAPTO-HIDROQUINONA

Etapas A:

Un matraz de 1 litro de 3 bocas equipado con un termómetro de baja temperatura, vía de N₂, y embudo de goteo se cargó con 1,4-dimetoxi-2-fluorobenceno (20,42 g, 131 mmol). El sólido se disolvió en THF destilado (450 ml) y se enfrió hasta una temperatura interna de -74°C. Posteriormente se añadió una solución 2,5M de n-BuLi en hexano (63 ml, 157 mmol) durante 25 minutos en N₂ a través de un embudo de goteo. La reacción se mantuvo a -75°C durante 30 minutos, antes de añadir azufre sólido (5,01 g, 157 mmol) en una porción. En este momento se comenzó a rociar nitrógeno en la mezcla de reacción y continuó a lo largo de la reacción. La temperatura interna aumentó hasta -65°C, pero rápidamente se reenfrió hasta -75°C. La temperatura de reacción se mantuvo a -75°C durante 30 minutos. En este momento, se retiró el exceso de hielo seco en el baño de hielo seco/acetona y la reacción se dejó calentar lentamente hasta -20°C durante 1,5 horas. La reacción se inactivó con HCl 2N con burbujeo enérgico de N₂ hasta que el color de la reacción se volvió amarillo claro. La temperatura interna de la reacción aumentó hasta 10°C. La reacción se extrajo con EtOAc. La

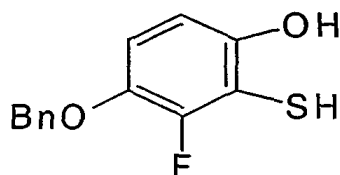
capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo amarillo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con EtOAc/hexanos al 20% en hexanos como eluyente, dando el producto deseado en forma de un sólido amarillo claro. RMN ^1H 600 MHz (CDCl_3) ppm(δ): 3,84 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,56 (dd, J=1,8 Hz, J=8,9 Hz, 1H), 6,70 (t, 1H).

Etapas B:

A una solución del tiofenilo (10,66 g, 57 mmol) generada en la etapa A en CH_2Cl_2 (100 ml) a 0°C en N_2 se añadió una solución 1M de BBr_3 en CH_2Cl_2 (227 ml, 227 mmol) mediante un embudo de goteo durante 10 minutos. La solución de la reacción se roció continuamente con N_2 . Después de agitar a 0°C durante 1 hora, la reacción se inactivó lentamente con HCl 2N frío. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró *al vacío*. El sólido de color morado claro resultante se usó sin purificación adicional. RMN ^1H 600 MHz (CD_3OD) ppm(δ): 6,42 (dd, J=1,8 Hz, J=8,9 Hz, 1H), 6,51 (t, 1H).

EJEMPLO 2A

PREPARACIÓN DE



Etapas A: A una solución del fluoromercaptano bruto (12 mmol) del Ejemplo 2 en THF anhidro ("5 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (3,9 g, 24 mmol) a temperatura ambiente con rociado de nitrógeno, seguido por una cantidad catalítica de DMAP. La reacción se agitó durante 10 minutos, después se repartió entre acetato de etilo y hielo/HCl 2N. Se recogió la capa orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró *al vacío*, dando un sólido amarillo claro. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo 15%/hexano como eluyente dio el producto deseado en forma de un sólido blanco (1,91 g, 83%). RMN ^1H 500MHz (CDCl_3) ppm (δ) 7,00-7,02 (m, 2 H).

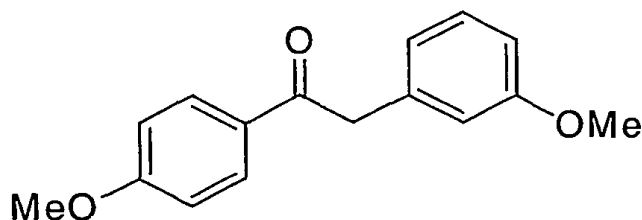
Etapla B:

A una solución del material obtenido de la Etapa A (1,91 g, 10 mmol) en DMF anhidro (20 ml) a 0°C se añadió carbonato de cesio (6,7 g, 21 moles) a 0°C en nitrógeno, seguido por bromuro de bencilo (1,5 ml, 12 mmol). Después de 2,5 horas de agitación enérgica, la reacción se filtró para eliminar el carbonato de cesio. El filtrado se repartió entre acetato de etilo y HCl 2N/hielo. La capa orgánica se lavó adicionalmente con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo 15%/hexano como eluyente dio el producto deseado (1,1709 g, 42%). RMN ¹H 500 MHz (CDCl₃) ppm (δ): 5,19 (s, 2H), 7,00-7,02 (m, 2 H), 7,36-7,44 (m, 5 H).

Etapla C: Utilizando el procedimiento resumido en el Ejemplo 1, Etapa C, el tiocarbonato (1,1709 g, 42, mmol) se convirtió en el tiol libre. Se usó el material bruto sin purificación adicional. RMN ¹H 500 MHz (CDCl₃) ppm (δ): 5,09 (s, 2H), 6,63 (dd, 1H), 6,85 (t, 1H), 7,34-7,45 (m, 5H).

EJEMPLO 3

PREPARACIÓN DE 2-(3-METOXIFENIL)-4-METOXIACETOFENONA

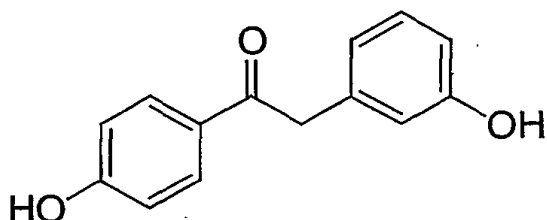


Después del procedimiento descrito en E. Napolitano, y col., Gazz. Chim. Italia, 1988, 118, 101, una mezcla de anisol (70 g, 0,64 mol), ácido 3-metoxifenilacético (100 g, 0,6 mol) y 2 kg de PPA se agitó mecánicamente a 75°C durante 75 minutos en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción roja enfriada se vertió lentamente en agua helada y después se extrajo con varias porciones de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con solución de bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y el disolvente se eliminó *al vacío*, dando el producto bruto que se usó sin purificación adicional.

El material se purificó mediante cromatografía en columna (Biotage) usando cloruro de metileno-hexanos (2:1) como eluyente. RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) ppm (δ): 3,81 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,23 (s, 2H), 6,84 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,26 (t, 1H) y 8,02 (d, 2H).

EJEMPLO 4

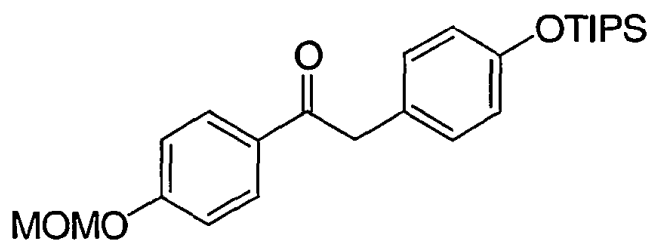
PREPARACIÓN DE 2-(3-HIDROXIFENIL)-4-HIDROXIACETOFENONA



Una mezcla de 2-(3-metoxifenil)-4-metoxi-acetofenona (148,4 g, 0,6 mol), generado en el Ejemplo 3, y piridina-HCl (460 g, 3,98 mol) se calentó hasta 184°C en N_2 durante 3,5 horas. Después de este tiempo, se añadieron 11 g de clorhidrato de piridina y la mezcla se calentó durante 1,8 horas adicionales. Se añadieron otros 12,5 g de clorhidrato de piridina y, tras otras 1,5 horas, la reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió hielo/ H_2O . La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con HCl 2N y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El residuo marrón resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Biotage) con EtOAc 40%/hexano como eluyente dando el producto deseado en forma de un sólido amarillo y el producto mono-metoxi que podría reciclarse; RMN ^1H 500 MHz (d_6 -acetona) ppm (δ): 4,18 (s, 2H), 6,69 (dd, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,91 (d, 2H), 7,1 (t, 1H) y 7,97 (d, 2H).

EJEMPLO 5

PROCEDIMIENTOS DEL GRUPO PROTECTOR PARA DERIVADOS DE FENIL-ACETOFENONA



Preparación de 4'-metoximetiloxi-2-(4-triisopropilsililoxi-fenil)acetofenona (5a)

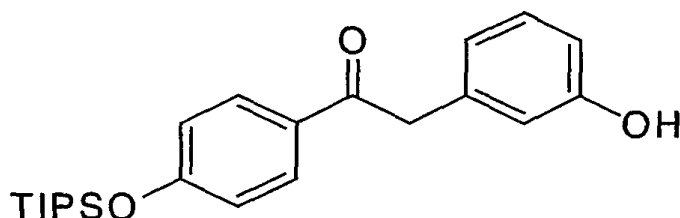
Etapas A:

A una solución agitada de 3,0 g (3,2 mmol) de 4,4'-dihidroxi-desoxibenzoína seca (preparada como han descrito Poirier, D., et al, J. Med. Chem., 1994,37, 1115; y recién destilada azeotrópicamente con tolueno) en 25 ml de DMF a 0°C se añadió 5,7 ml (5,7 mmol) de diisopropiletilamina neta. A esa solución agitada se añadió lentamente 1,25 ml (19,73 mmol) de clorometilmetiléter (MOMCl). El baño de hielo-agua se eliminó y la mezcla se agitó adicionalmente en atmósfera de nitrógeno durante 18 horas. Después, la mezcla se vertió en una solución de NaHCO₃ saturada, se extrajo con EtOAc y el extracto se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (EtOAc/Hexano= 1:1) proporcionando el producto, en forma de un sólido. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,0 (d, 2H), 7,19(d, 2H), 7,10 (d, 2H), 6,8 (d, 2H), 5,23 (s, 2H), 4,8 (s, 1H), 4,2 (s, 2H), 3,5 (s, 3H).

Etapas B:

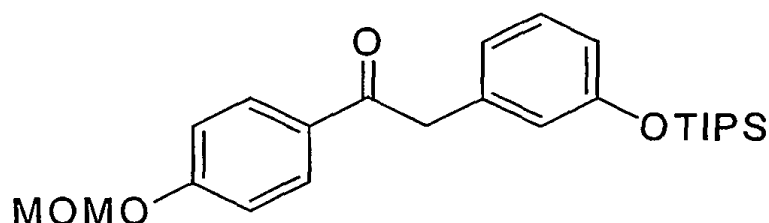
A una solución agitada del producto obtenido en la Etapa A (423 mg, 1,55 mmol) e imidazol (211 mg, 3,1 mmol) en 20 ml de DMF seco a 0°C se añadió cloruro de triisopropilsililo [TIPS-Cl] (3,1 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 2-3 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de solución de NaHCO₃ acuosa y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄. La cromatografía (10% de EtOAc/hexano) dio el producto deseado. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,0 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,08 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 5,21 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,5 (s, 3H), 1,24 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

Utilizando una o las dos etapas experimentales anteriores se prepararon los compuestos siguientes:



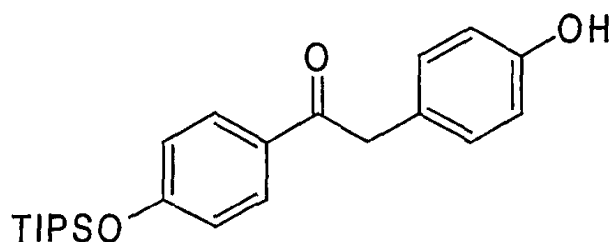
5b. 2-(3-hidroxi-fenil)-4-triisopropiloxi-acetofenona.

Usando la cetona (8,7 g, 38 mmol) del Ejemplo 4 en DMF anhidro (140 ml) a 0°C en N₂ se añadió base de Hunig (8,0 ml, 46 mmol), seguido por la adición gota a gota de TIPSCI (9,0 ml, 42 mmol). Después de agitar durante 25 minutos a 0°C, la reacción se repartió entre hielo/HCl 2N y EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío* dando un aceite. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con EtOAc 20%/hexanos como eluyente, dando el producto deseado en forma de un sólido amarillo. RMN ¹H 500 MHz (CDCl₃) ppm (δ): 1,13 (d, 18H), 1,30 (m, 3H), 4,20 (s, 2H), 6,77 - 6,82 (m, 3 H), 6,91 (d, 2H), 7,20 (t, 1 H), 7,99 (d, 2H).



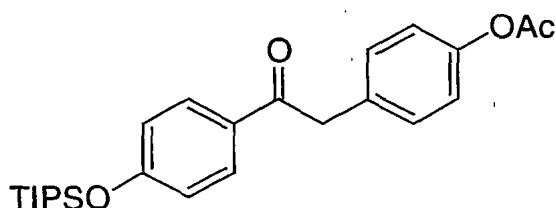
5c. 4'-metoximetiloxi-2-(3-triisopropilsililoxi-fenil)-acetofenona.

Usando el material del Ejemplo 4 y cromatografía final (hexanos-acetato de etilo, 85:15) dio el producto. RMN ¹H 500 MHz (CDCl₃) ppm (δ): 1,07 (d, 18H), 1,2 (m, 3H), 3,5 (s, 3H), 4,19 (s, 2H) y 5,22 (s, 2H).



5d. 2-(4-hidroxi-fenil)-4-triisopropiloxi-acetofenona.

Utilizando el material del Ejemplo 4 se preparó 2-(4-hidroxifenil)-1-{4-[(triisopropilsilil)oxi]fenil}etanona. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,17 (d, 18H), 1,32 (m, 3H), 4,20 (s, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 7,18 (d, 2H), 7,99 (d, 2H).

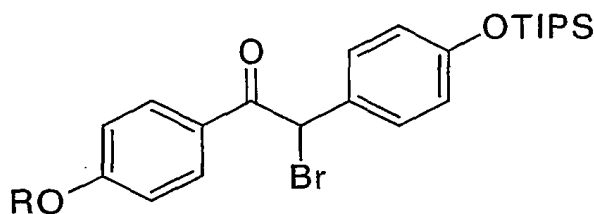


5e. 2-(4-acetoxi-fenil)-4-triisopropiloxi-acetofenona.

A una solución de 10,67 g (27,2 mmol) de cetona 5d, del Ejemplo 5, en cloruro de metileno (150 ml) a 0°C se añadió base de Hunig (6,3 ml, 36,1 mmol), DMAP (1,01 g, 8,3 mmol) y cloruro de acetilo (2,4 ml, 33,3 mmol) en ese orden en atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 25 minutos, la reacción se repartió entre acetato de etilo y hielo/HCl 2N. La capa orgánica se recogió, se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. La concentración al vacío dio el producto deseado en forma de sólido naranja. El sólido se destiló azeotrópicamente con tolueno y se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,10 (d, 18H), 1,26 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 4,21 (s, 2H), 6,90 (d, 2H), 7,04 (d, 2H), 7,27 (d, 2H), 7,98 (d, 2H).

EJEMPLO 6

PROCEDIMIENTO DE BROMINACIÓN DE DERIVADOS DE FENILACETOFENONA



R = H, MOM

Preparación de 4'-metoximetiloxi y 4'-hidroxi-2-bromo-2-(4-triisopropiloxi-fenil)-acetofenonas (6^a, b)

A una solución agitada de 0,5 g (1,16 mol) del producto de la Etapa B del Ejemplo 5 en 100 ml de THF anhidro se añadió 0,39 g (1,16 mmol) de perbromuro de trimetilfenilamonio (PTAB) a 0°C. Se retiró el baño de hielo-agua y la mezcla se agitó adicionalmente durante una hora. Después, la solución se filtró y se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO₄. La eliminación del disolvente dio la mezcla de bromo-cetonas (el grupo MOM se eliminó parcialmente), que se usó sin purificación adicional. 6a. Bromocetona con el grupo MOM: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8,0 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,36 (s, 1H), 1,24 (m, 3H), 1,1 (d, 18H); 6b. Bromocetona sin grupo MOM: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,94 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 6,88 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,36 (s, 1H), 1,24 (m, 3H), 1,1 (d, 18H).

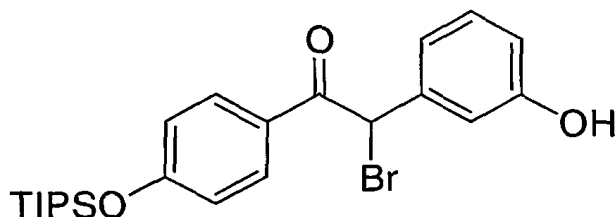
Como alternativa, después de agitar la mezcla durante una hora, se añadieron a la mezcla unas gotas de HBr al 48% y se agitó adicionalmente hasta que la cromatografía en capa fina indicó que se había completado la eliminación del grupo metoximetilo (MOM), de modo que sólo proporciona 4'-hidroxi-2-bromo-2-(4-triisopropilsililoxi-fenil)acetofenona 6b.

6c. Preparación de 4'-hidroxi-2-(3-triisopropilsililoxi-fenil)-acetofenona.

A una solución agitada de 40,7 g (0,095 mol) de 4'-metoximetiloxi-2-(3-triisopropilsililoxi-fenil)acetofenona (5c), del Ejemplo 5, en 400 ml de diclorometano a 0°C se añadió de una vez 37,5 g (0,099 mol) de perbromuro de trimetilamoniofenilo sólido. El baño de hielo-agua se eliminó y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas adicionales en atmósfera inerte de

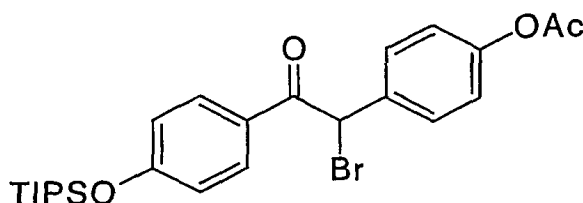
nitrógeno. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo, hielo, salmuera, 5% de tiosulfato sódico acuoso y bicarbonato sódico saturado. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera; se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se evaporó y se secó *al vacío*, dando el producto bruto que se usó sin purificación adicional. RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) ppm (δ): 1,07 (d, 18H), 1,2 (m, 3H) y 6,3 (s, 1H).

Usando los procedimientos anteriores se preparó el compuesto siguiente:



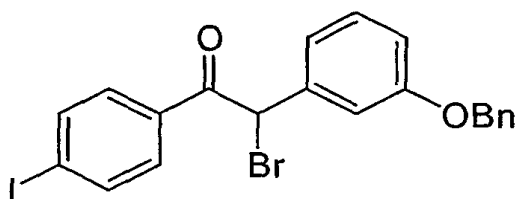
6d. 4-triisopropilsililoxi-2-bromo-2-(3-hidroxifenil)-acetofenona.

Usando 8,93 g (23 mmol) de 4-triisopropilsililoxi-2-(3-hidroxifenil)acetofenona (5b) del Ejemplo 5, se efectuó 4-triisopropilsililoxi-2-bromo-2-(3-hidroxifenil)-acetofenona, que se usó sin purificación adicional. RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) ppm (δ): 1,10 (d, 18H), 1,25 (m, 3H), 6,29 (s, 1H), 6,80-7,22 (m, 6 H), 7,90 (d, 2H);



6e. 4-triisopropilsililoxi-2-bromo-2-(3-acetoxifenil)-acetofenona.

Usando la cetona 5e, preparada en el Ejemplo 5, se obtuvo el producto deseado en forma de un aceite naranja y se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,10 (d, 18H), 1,28 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 6,35 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,59 (d, 2H), 7,98 (d, 2H).



5

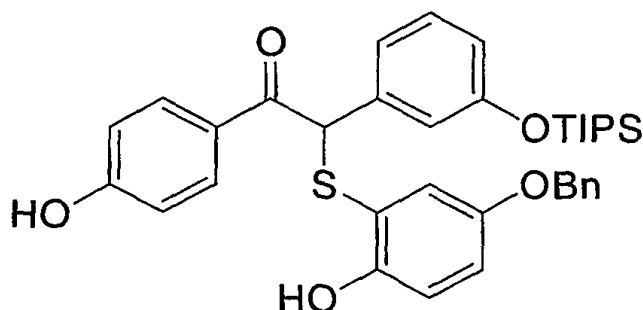
6f. 4-yodo-2-bromo-2-(3-benciloxifenil)-acetofenona

Utilizando la cetona (1,82 g, 4,2 mmol), prepara mediante la reacción de cloruro de 3-benciloxibencilmagnesio y amida de Weinreb de ácido p-yodobenzoico, se obtuvo el producto deseado en forma de aceite incoloro y se usó sin purificación adicional. RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) ppm (δ): 5,09 (s, 2H), 6,25 (s, 1H), 6,99 (dd, 1H), 7,23 - 7,36 (m, 2H), 7,30 - 7,43 (m, 6H), 7,69 (d, 2H), 7,81 (d, 2H).

15 EJEMPLO 7

PREPARACIÓN DE TIOCETONAS

20



25

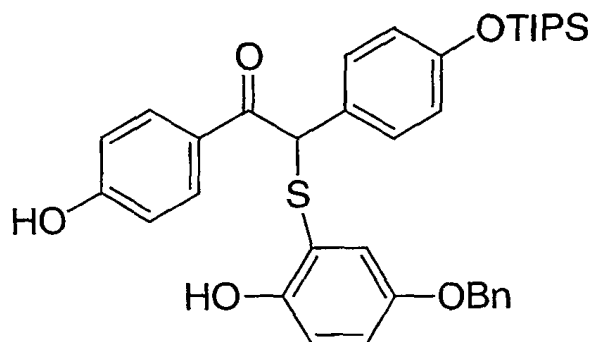
Preparación de 2-(2-hidroxi-5-benciloxifeniltio)-2-(3-triisopropilsililoxi-fenil)-4-hidroxi-acetofenona (7a).

A una solución agitada de una mezcla de 23,2 g (0,099 mol) de 2-hidroxi-5-benciloxitiofenol y 13,5 g (0,1 mol) de diisopropiletilamina en 50 ml de DMF secado por tamiz a 0°C en atmósfera inerte de nitrógeno, gota a gota se añadió una solución de ~0,095 mol de 2-bromo-2-(3-hidroxifenil)-4-metoximetiloxi-acetofenona (6c) bruto, del ejemplo 6, en 150 ml de DMF seca sobre tamiz molecular durante 15 minutos. La mezcla de reacción resultante se agitó durante 3 horas adicionales y después se repartió entre HCl 2N/agua y acetato de etilo.

35

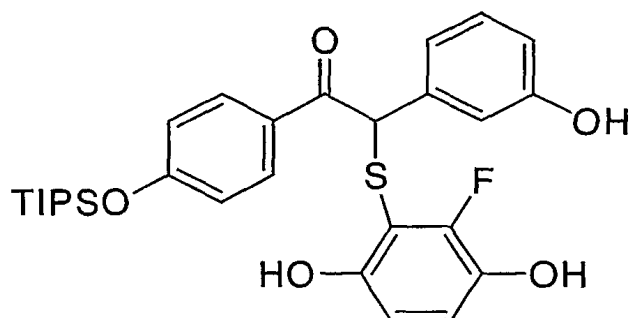
El extracto de acetato de etilo se lavó tres veces con agua y, por último, salmuera; se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró, se evaporó y se secó *al vacío*, dando el producto bruto que se usó sin purificación adicional. RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) ppm (δ): 1,07 (d, 18H), 1,2 (m, 3H), 4,84 (s, 2H) y 5,6 (s, 1H).

Utilizando el procedimiento anterior se prepararon los compuestos siguientes:



7b. 2-(2-hidroxi-5-benciloxifeniltio)-2-(4-triisopropilsililoxi-fenil)-4-hidroxi-acetofenona

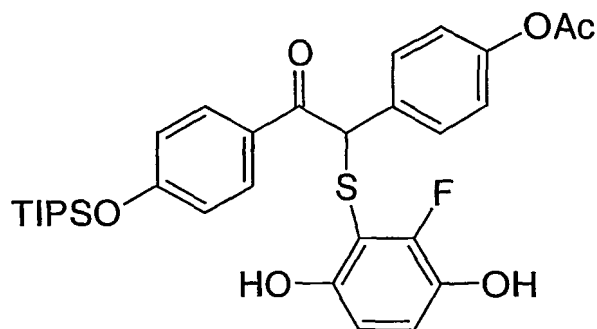
Usando la bromocetona 6b del Ejemplo 6 y el mercaptano del Ejemplo 1 se obtuvo el producto deseado tras cromatografía en gel de sílice usando EtOAc/hexano (1:5) como eluyente. RMN ^1H (500 MHz, acetona- d_6) δ (ppm): 7,95 (d, 2H), 7,40 (m, 5H), 7,20 (d, 2H), 6,80 (m, 7H), 6,20 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (m, 18H); EM m/z 616 ($\text{M}^+ + 1$).



7c. 2-(2,5-dihidroxi-6-fluoro-feniltio)-2-(3-hidroxi-fenil)-4-triisopropilsililoxi-acetofenona

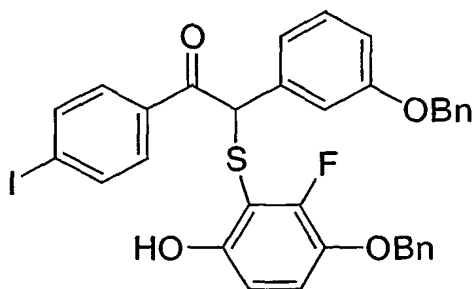
Usando una solución del tiol bruto (13,31 g, 83 mmol) del Ejemplo 2 y la bromocetona bruta 6d (64 mmol) preparada en el Ejemplo 6 se obtuvo el producto deseado en forma de una

espuma amarilla tras cromatografía en gel de sílice con 30% de EtOAc/hexano como eluyente. RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3) ppm (δ): 1,09 (d, 18H), 1,28 (m, 3H), 4,65 (ad, 1H), 4,91 (as, 1 H), 5,78 (s, 1H), 6,67-7,17 (m, 8H), 7,69 (s, 1H), 7,82 (d, 2H).



7d. 2-(2,5-dihidroxi-6-fluoro-feniltio)-2-(3-acetoxi-fenil)-4-triisopropilsililoxi-acetofenona.

Usando una solución del tiol bruto del Ejemplo 2 y la bromocetona bruta 6e, preparada en el ejemplo 6, se obtuvo el producto acoplado deseado. RMN ^1H (500 MHz CDCl_3) δ ppm: 1,08 (d, 18H), 1,27 (m, 3H), 2,28 (s, 3H), 5,83 (s, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,80 (d, 2H), 6,93 (t, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 7,82 (d, 2H).

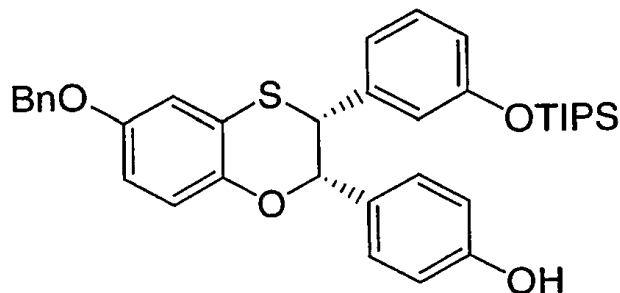


7e. 2-(2-hidroxi-5-benciloxi-6-fluoro-feniltio)-2-(3-acetoxi-fenil)-4-triisopropilsililoxi-acetofenona.

Usando una solución del tiol bruto del Ejemplo 2 y la bromocetona bruta 6f, preparada en el ejemplo 6, se obtuvo el producto acoplado deseado tras cromatografía en gel de sílice con 15% de acetato de etilo/hexano como eluyente. RMN ^1H (500 MHz CDCl_3) δ ppm: 4,95-4,99 (m, 4H), 5,76 (s, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,79-6,88 (m, 3H), 6,94 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,32-7,41 (m, 10H), 7,54 (d, 2H), 7,71 (d, 2H).

EJEMPLO 8

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA FORMACIÓN DE DIHIDROBENZOXATIINAS

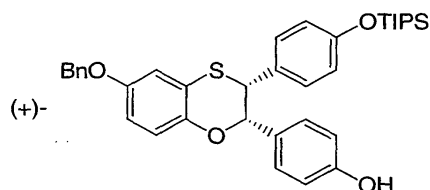
Preparación(benciloxi)-3-de (+)-4-((2S,3R)-6-{3-[(triisopropilsilil)oxi]fenil}-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-2-il)fenol (8a)

A una solución agitada de ~97 mmol de 2-(2-hidroxi-5-benciloxifeniltio)-2-(3-triisopropilsililoxifenil)-4-hidroxi-acetofenona (7a), preparada en el Ejemplo 7, en 400 ml de diclorometano a 0°C se añadieron 111 g (970 mmol) de ácido trifluoroacético (TFA) neto en atmósfera inerte de nitrógeno. A esta mezcla agitada a 01C se añadieron, gota a gota, 34 g (291 mmol) de trietilsilano (TES) no diluido y, después de agitar durante ~ 2 horas, se añadieron 20 ml adicionales de TES para llevar la reacción a término. Después, la mezcla se agitó durante 2 horas más. Se confirmó que la reacción había finalizado procesando de una alícuota y análisis de la RMN de protones del residuo. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo/salmuera/hielo/solución de bicarbonato sódico saturada y la fase orgánica se separó, se lavó de nuevo con bicarbonato sódico saturado y, por último, con salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó.

La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Biotage) usando hexanos-acetato de etilo (85:15) dio el producto en forma de un aceite amarillo; RMN ¹H 500 MHz (CDCl₃) ppm (δ): 1,07 (d, 18H), 1,2 (m, 3H), 4,29 (d, 1H), 5,05 (s, 2H) y 5,49 (d, 1H).

El enantiómero de rotación positiva se obtuvo mediante cromatografía quiral en una columna Chiralpak®ADTM 4,6 X 250mm, disponible en Daicel Chemical Industries, Ltd., usando heptano-isopropanol (85:15) como eluyente a 1 ml/min; tiempo de retención= 5,2 min; [α]_D= +240,5° (c= 1,045, MeOH).

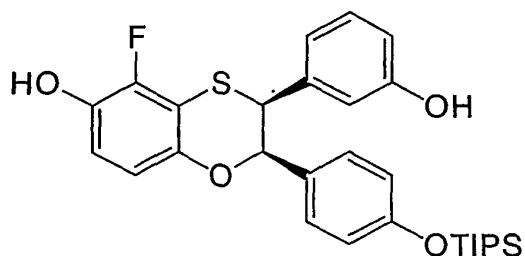
Utilizando el procedimiento anterior se prepararon los compuestos siguientes:



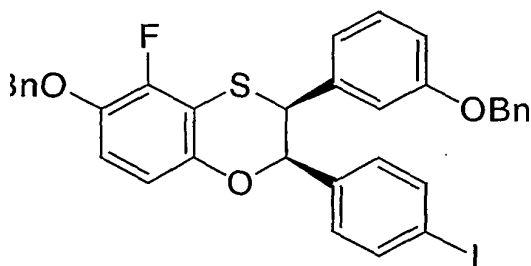
8b. 4-((2S,3R)-6-(benciloxi)-3-{4-[triisopropilsilil]oxi}fenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-2-il)fenol.

Usando la tiocetona 7b, del Ejemplo 7, se obtuvo el producto deseado tras purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando 5% de EtOAc/hexano como eluyente. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,5-7,3 (m, 5H), 6,94 (d, 1H), 6,85 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 6,74 (dd, 2H), 6,65(m, 4H), 5,43 (d, J=2,1 Hz, 1H), 5,05 (d, 2H), 4,30 (d, J=2,1 Hz, 1H), 1,23 (m, 3H), 1,10 (d, 18H).

Cada enantiómero de la dihidrobezoxatiina racémica se obtuvo mediante cromatografía quiral usando una columna Chiralpak® ADTM, disponible en Daicel Chemical Industries, Ltd., con 30% de isopropanol en hexano como eluyente; el isómero deseado de movimiento rápido: [α]_D=+184,4° (c= 0,725, MeOH); el isómero de movimiento lento: [α]_D= -188,5° (c= 0,74, MeOH).

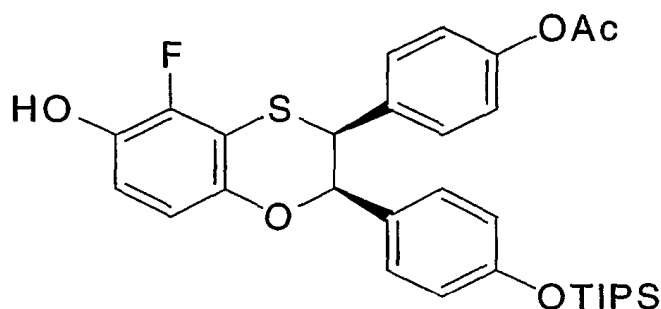
8c. 5-fluoro-3-(3-hidroxifenil)-2-{4-[triisopropilsilil]oxilfenil}-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-6-ol.

Usando la tiocetona 7c, del Ejemplo 7, se obtuvo el diol previsto en forma de una espuma blancuzca tras purificación mediante cromatografía en gel de sílice usando 30% de EtOAc/hexano como eluyente. RMN ¹H 500 MHz (CDCl₃) ppm (δ): 1,11 (d, 18H), 1,25 (m, 3H), 4,33 (d, J=2,3 Hz, 1H), 5,42 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,38-6,97 (m, 10 H).

8d. 5-fluoro-6-(benciloxi)-3-[3-(benciloxi)fenil-2-(4-yodofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiina.

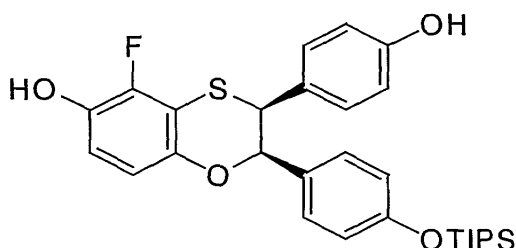
A partir del aducto 7e (2,00 g, 3,0 mmol), preparado en el Ejemplo 7, y modificando ligeramente el procedimiento se aisló el producto bruto tras agitar a 0°C hasta la temperatura ambiente durante 5 horas y almacenar a 0°C durante 15 horas. La purificación mediante

cromatografía en gel de sílice con 15% de EtOAc/hexano como eluyente dio el producto deseado en forma de una goma pegajosa blanca. RMN ^1H (500 MHz CDCl_3) δ ppm: 4,37 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 4,86 (m, 2H), 5,16 (s, 2H), 5,41 (d, $J=2,0$, 1H), 6,48-6,52 (m, 2H), 6,71-6,84 (m, 5H), 7,05 (t, 1H), 7,35-7,43 (m, 10H), 7,57 (d, 2H).



8e. Acetato de 4-(5-fluoro-6-hidroxi-2-{4-[(triisopropilsilil)oxil]fenil}-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-3-il)fenilo.

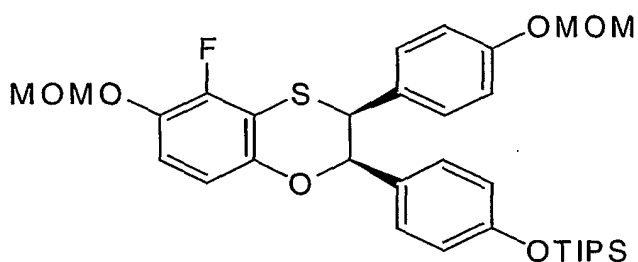
Utilizando la tiocetona 7d, preparada en el Ejemplo 7, se obtuvo el producto deseado. RMN ^1H (500 MHz CDCl_3) δ ppm: 0,98 (d, 18H), 1,27 (m, 3H), 2,26 (s, 3H), 4,37 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 5,41 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 6,73-6,86 (m, 10H).



8f. 5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-2-{4-[(triisopropilsilil)oxil]fenil}-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-6-ol.

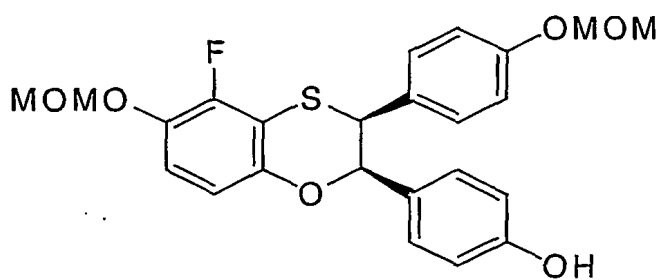
A una solución de 8e (100,36 g, 187 mmol) en THF anhidro (1 litro) a 0°C en nitrógeno se añadió una solución 1M de trietilborohidruro de litio en THF (561 ml) mediante un embudo de goteo en 45 minutos. Después de agitar durante 5 minutos se añadieron 160 ml adicionales del superhidruro a la reacción en incrementos de 20 ml hasta que el material de partida se

consumió monitorizado mediante TLC (15% de acetato de etilo/hexano). Tras un total de 1 hora 15 minutos, la reacción se inactivó con HCl 2N frío. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice con acetato de etilo 15%/hexano como eluyente dio el producto deseado en forma de una espuma amarilla. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,10 (d, 18H), 27 (m, 3H), 4,34 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 5,41 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,59 (d, 2H), 6,75 (m, 6H), 6,85 (d, 2H).



8g. 4-(5-fluoro-6-(metoximetoxi)-3-[4-(metoximetoxi)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-2-il}fenoxi)(triisopropil)silano.

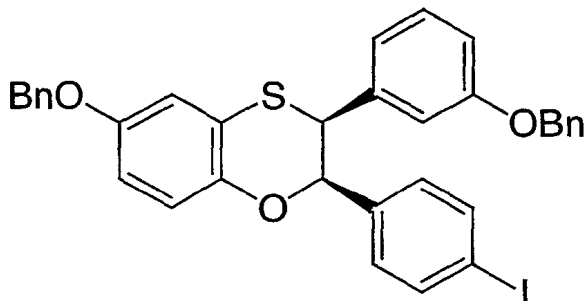
Utilizando el procedimiento resumido en el Ejemplo 9, Etapa A, el compuesto 8f se convirtió en el producto deseado, un sólido marrón. El material bruto se destiló azeotrópicamente con tolueno y se usó sin purificación adicional. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,10 (d, 18H), 1,27 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 4,34 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 5,43 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 6,74-6,79 (m, 7H), 6,86 (d, 2H), 6,94 (t, 1H).



8h. 4-(5-fluoro-6-(metoximetoxi)-3-[4-(metoximetoxi)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-2-il}fenol.

Utilizando el procedimiento resumido en el Ejemplo 9, Etapa B, el compuesto 8g se convirtió en el producto deseado 8h. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3,46 (s, 3H), 3,59 (s,

3H), 4,37 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,43 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,68-6,96 (m, 10H).

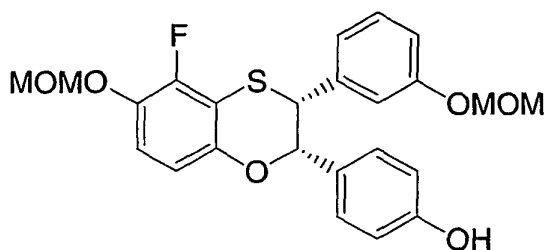


8i. 6-(benciloxi)-3-[3-(benciloxi)fenil]-2-(4-yodofenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiina.

Utilizando la tiocetona requisito, preparada como se ha descrito en el Ejemplo 7, se obtuvo el producto deseado. RMN ^1H (500 MHz CDCl_3) δ ppm: 7,58 (d, 2H), 7,5-7,3 (m), 7,05 (t, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,82-6,4 (m), 6,56 (t, 1H), 6,52 (d, 1H), 5,44 (d, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,86 (q, 2H), 4,34 (d, 1H).

EJEMPLO 9

PREPARACIÓN QUIRAL DE



(+)-isómero

Preparación de (+)-4-[(2S,3R)-5-fluoro-6-(metoximetoxi)-3-[3-(metoximetoxi)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-2-il]fenol.

EtapA A

A una solución del producto 8c, obtenido del Ejemplo 8, (5,38 g, 10 mmol) en THF destilado (60 ml) a 0°C en N_2 se añadió MOMCl (1,9 ml, 26 mmol), seguido por la adición en porciones de NaH 95% (0,6164 g, 22 mmol). La reacción se convirtió en verde oscuro, pero con el tiempo pasó a ser amarillo/marrón. Después de agitar durante 1 hora, la reacción

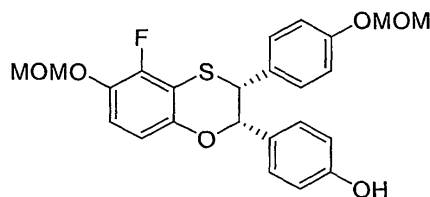
pareció completa en su mayor parte mediante TLC (30% de EtOAc/hexano). Se añadió MOMCl adicional (1 ml) para llevar la reacción a término. Después de 15 minutos, la reacción se repartió entre EtOAc y hielo/agua. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. Se usó el residuo bruto sin purificación adicional. RMN ¹H 500 MHz (CDCl₃) ppm (δ): 1,10 (d, 18H), 1,25 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 4,36 (d, J=2,1 Hz, 1H), 5,00 (m, 2 H), 5,19 (s, 2H), 5,43 (d, J=1,9 Hz, 1 H), 6,57-7,03 (m, 10H).

Etapas B:

A una solución del aislamiento de la Etapa A (10 mmol) en THF destilado (60 ml) se añadió AcOH (0,76 ml, 13 mmol) a 0°C en N₂, seguido por una solución 1M de TBAF en THF (11 ml, 11 mmol). Después de 5 minutos, la reacción se completó y la reacción se repartió entre NaHCO₃ saturado y EtOAc. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró *al vacío*. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con EtOAc/hexanos al 40% en hexanos como eluyente, dando el producto deseado en forma de un sólido amarillo claro. RMN ¹H 500 MHz (CDCl₃) ppm (δ): 3,39 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 4,37 (d, J= 2,3 Hz ,1 H), 4,99 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 5,44 (d, J= 2,1 Hz, 1 H), 6,55-7,08 (m, 10 H). La benzoxatiina racémica se resolvió mediante cromatografía quiral en una columna Ghiracel®ODTM (diámetro de 150 mm), disponible en Daicel Chemical Industries, Ltd., usando 20% de iPrOH en heptano como eluyente (400 ml/min). El isómero de movimiento más rápido se identificó como el enantiómero (+) mediante polarímetro láser PDR-Quiral.

EJEMPLO 9A

PREPARACIÓN QUIRAL DE



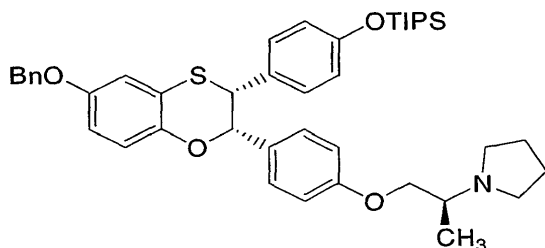
(+)-isómero

La benzoxatiina racémica 8h, del Ejemplo 8, se resolvió mediante cromatografía quiral en una columna Chiralpak AD 100 x 250mm usando isooctano:isopropanol 50:50 como eluyente (300 ml/min) y ~2,5 g de racemato por inyección con control a 310 nM. El enantiómero (+) eluyó a 8,8 min y el enantiómero (-) eluyó a 13,5 minutos. Condiciones analíticas:

Columna Chiralcel OD 4,6 x 250 mm, heptano:isopropanol 80:20, a 1 ml/min, a 220 nM. El enantiómero (-) eluyó a 8,1 minutos y el enantiómero (+) eluyó a 9,7 minutos.

EJEMPLO 10

PREPARACIÓN DE DERIVADOS DE DIHIDRO-BENZOXATINA

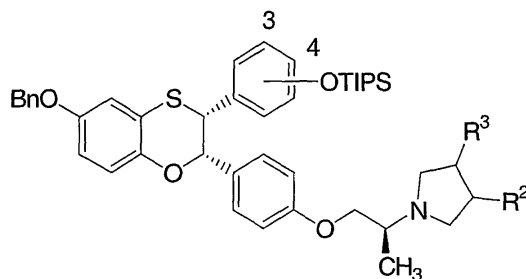


Preparación de 1-((1S)-2-((2S,3R)-6-(benzyloxy)-3-((4-(triisopropylsilyloxy)fenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-2-il)fenoxi)-1-metiletil)pirrolidina (10a)

Etapas A:

A una solución agitada de una mezcla de 242,6 mg (0,4 mmol) de (+)-4-((2S,3R)-6-(benzyloxy)-3-((4-(triisopropylsilyloxy)fenil)-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-2-il)fenol (8b), obtenido del Ejemplo 8, trifenilfosfina (319 mg, 1,2 mmol) y S-2-pirrolidino-1-propanol (157 mg, 1,2 mmol) en 4 ml de THF anhidro a temperatura ambiente se añadió, gota a gota, 239 μ l (1,2 mmol) de azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD). La solución resultante se agitó adicionalmente durante 18,5 horas. La mezcla se repartió entre acetato de etilo/HCl 2N. La fase orgánica se separó y se lavó con una mezcla de salmuera y bicarbonato sódico saturado y, de nuevo, con salmuera; se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de capa en placa en gel de sílice (PLC) usando acetato de etilo como eluyente dando el producto normal (la RMN se proporciona en la tabla siguiente) y el producto reordenado. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,5-7,34 (m, 5H), 6,9-6,7 (m, 10H), 6,26 (d, 1H), 5,46 (d, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,26 (d, 1H), 4,05 (t, 2H), 2,87 (t, 2H), 2,6 (m, 4H), 1,8 (m, 4H), 1,22 (m, 3H), 0,97 (d, 18H).

Utilizando el procedimiento anterior y el adecuado derivado quiral de pirrolidina-etanol se prepararon los compuestos siguientes:

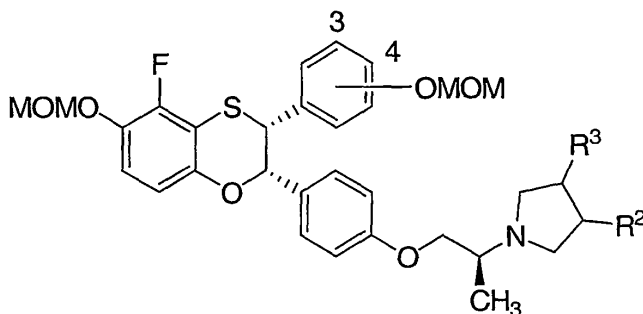


R ²	R ³	Posición de OTIPS	Datos espectroscópicos (RMN ¹ H 500 MHz, δ , ppm, CDCl ₃ /Espect. Masas)
H	H	4	1,08 (d, 21 H), 1,23 (m, 3H), 1,8 (m, 4H), 2,69 (m, 5H), 3,8 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,3 (d, J= 2Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 5,42 (d, J= 2Hz, 1H), 6,64-6,92 (m, 11 H), 7,35-7,47 (m, 5H)
H	H	3	0,99 (d, 21 H), 1,03 (m, 3H), 1,8 (m, 4H), 2,7 (m, 5H), 3,86 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,3 (d, J= 2Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,49 (d, J= 2Hz, 1H), 6,34 (d, J= 7,6Hz, 1H), 6,7-6,98 (m, 10H), 7,36-7,48 (m, 5H)
β -CH ₃	H	4	1,09 (d, 21 H), 1,24 (m, 4H), 2,0-3,1 (m's, 7H), 3,8 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,3 (d, J=2Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 5,42 (d, J=2Hz, 1H), 6,66-6,93 (m, 11 H), 7,36-7,48 (m, 5H)
β -CH ₃	α -CH ₃	4	1,01 (d, 6H), 1,07 (d, 18H), 1,20 (d, 3H), 1,20 (m, 3H), 1,70 (m, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,76-2,95 (m, 3H), 3,80 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,29 (d, J= 2,2Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 5,40 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 6,63-6,90 (m, 11 H), 7,33-7,50 (m, 5H)
α -CH ₃	β -CH ₃	4	1,02 (d, 6H), 1,07 (d, 18H), 1,20 (d, 3H), 1,22 (m, 3H), 1,72 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,75-2,97 (m, 3H), 3,75 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,29 (d, J= 2,0Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 5,40 (d, J=1,8Hz, 1H), 6,64-6,91 (m, 11 H), 7,34-7,45 (m, 5H)
β -CH ₃	β -CH ₃	4	0,94 (2 d's, 6H), 1,07 (d, 18H), 1,23 (d, 3H), 1,23 (m, 3H), 2,10 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,72 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,29 (d, J=2,2Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 5,41 (d, J= 2,0Hz, 1H), 6,64-6,91 (m, 11 H), 7,34-7,45 (m, 5H)
β -CH ₃	α -CH ₃	3	0,99-1,04 (m, 27H), 1,6-3,0 (m, 7H), 3,8 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,29 (d, 1H), 5,04 (s, 2H), 5,48 (d, 1H), 6,32 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 6,7-6,96 (m, 10H), 7,35-7,48 (m,5H)
β -CH ₃	H	3	0,98 (d, 18H), 1,01 (d, 3H), 1,01 (m, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,36 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,75 (m, 1H), 2,91 (m, 1H), 3,03 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 4,28 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 5,03

			(5, 2H), 5,43 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,31 (d, 1H), 6,66-6,97 (m, 11 H), 7,34-7,45 (m, 5H)
α -CH ₃	H	4	1,09 (d, 21 H), 1,25 (m, 3H), 2,0-3,1 (m's, 7H), 3,8 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,31 (d, J= 2 Hz, 1H), 5,05 (5, 2H), 5,43 (d, J=2Hz, 1H), 6,65-6,93 (m, 11 H), 7,36-7,48 (m, 5H)

Etapas A:

Utilizando el procedimiento anterior con el material quiral preparado en el ejemplo 9 y el derivado quiral adecuado de pirrolidina-etanol se prepararon los compuestos siguientes:



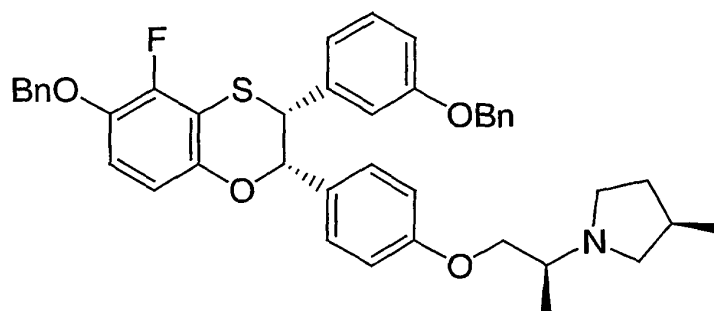
R ²	R ³	Posición de OMOM	Datos espectroscópicos (RMN ¹ H 500/ MHz, δ , ppm, CDCl ₃ /Espect. Masas)
β -CH ₃	H	4	1,05 (d, 3H), 1,27 (d, 3H), 1,40 (m, 1H), 2,03-2,31 (m, 3H), 2,65 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,94 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,45 (5, 3H), 3,57 (5, 3H), 3,87 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,36 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 5,12 (m, 2H), 5,17 (5, 2H), 5,42 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 6,73-6,94 (m, 10H).
α -CH ₃	β -CH ₃	3	1,03 (d, 6H), 1,74 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,83-2,92 (m, 4H), 3,37 (5, 3H), 3,57 (5, 3H), 4,03 (m, 2H), 4,37 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 4,97 (5, 2H), 5,18 (5, 2H), 5,43 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 6,55-7,07 (m, 10H)
H	H	3	1,22 (d, 3H), 1,81 (m, 4H), 2,68 (m, 5H), 3,39 (5, 3H), 3,59 (5, 3H), 3,83 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,37 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 4,96 (5, 2H), 5,17 (5, 2H), 5,43 (d, J= 1,8 Hz,

			1H), 6,54-7,08 (m, 10H)
β -CH ₃	β -CH ₃	3	0,90 (2 d's, 6H), 1,21 (d, 3H), 2,12 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,59 (5, 3H), 3,80 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,39 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 4,98 (5, 2H), 5,19 (5, 2H), 5,42 (d, J=2,3Hz, 1H), 6,54-7,08 (m, 10H)
β -CH ₃	H	3	1,01 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,36 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,10 (t, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 3,00 (t, 1H), 3,39 (5, 3H), 3,59 (5, 3H), 3,81 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,38 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 4,96 (5, 2H), 5,17 (5, 2H), 5,43 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 6,54-7,08 (m, 10H)

EJEMPLO 10A

PREPARACIÓN DE

5



10

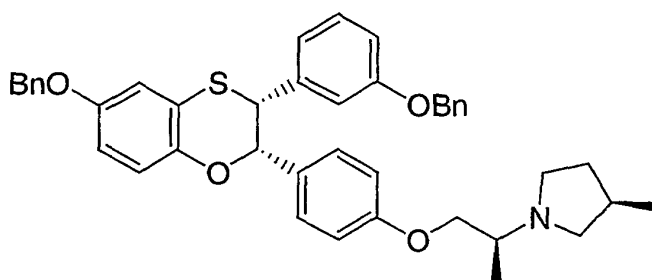
Un matraz equipado con un condensador de reflujo se cargó con la yodobenzoxatiina 8d (0,0446 g, 0,068 mmol), obtenida del Ejemplo 8, seguido por yoduro de cobre (0,0017 g, 0,0068 mmol), 2,2'-dipiridilo (0,0016 g, 0,0082 mmol) y carbonato potásico (0,0284 g, 0,20 mmol). Después, se añadió al matraz xileno (0,5 ml) seguido por (2S)-2-[(3R)3-metilpirrolidin-1-il]propan-1-ol (0,048 g, 0,34 mmol). La reacción se desgasificó y se calentó hasta 140°C en nitrógeno durante 21 horas. La reacción se diluyó con tolueno y se filtró a través de celite. El filtrado se repartió entre acetato de etilo y HCl 2N/hielo. Se recogió la capa orgánica, se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se concentró *al vacío*, dando un aceite marrón. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de

sílice con 10% de metanol/cloruro de metileno como eluyente, dando el producto bruto en forma de espuma naranja.

EJEMPLO 10B

5 PREPARACIÓN DE

10



15

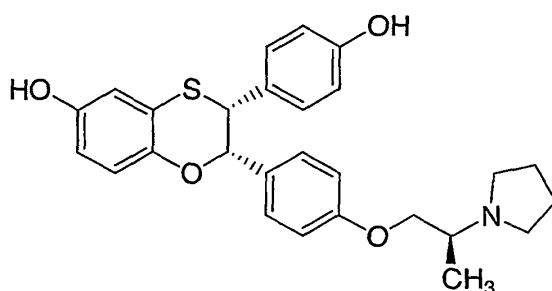
De forma similar, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 10A y utilizando el derivado de yodobenzoxatiina 8i, del Ejemplo 8, se obtuvo el compuesto anterior. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,5-7,3 (m), 7,04 (t, 1H), 6,94 (dd, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,79 (d, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,62 (at, 1H), 6,56 (d, 1H), 5,48 (d, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,86 (c, 2H), 4,34 (d, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,0 (t, 1H), 2,9 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,3 (m, 1H), 2,1 (t, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,35 (m, 1H), 1,22 (d, 3H), 1,05 (d, 3H).

20

EJEMPLO 11

PREPARACIÓN DE DIHIDRO-BENZOXATIINAS

25



30

Preparación de (2S,3R)-3-(4-hidroxifenil)-2-(4-([(2S)-2-pirrolidin-1-ilpropil]oxi)fenil)-2,3-dihidro-1-benzoxatiin-6-ol (11a).

Etapas A:

35

Una mezcla agitada de 102 mg (0,14 mmol) del compuesto 10a, generado en el

Ejemplo 10, etapa A, 30,6 mg (0,29 mmol) de negro de paladio y 181,2 mg (0,29 mmol) de formiato amónico en 3 ml de EtOH/EtOAc/H₂O (7:2:1) se calentó a 80°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de una lámina de Celite® para eliminar el catalizador, se lavó exhaustivamente con EtOH/EtOAc/H₂O (7:2:1) y el filtrado se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se separó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, se evaporó y se secó *al vacío*, dando el producto bruto que se usó sin purificación

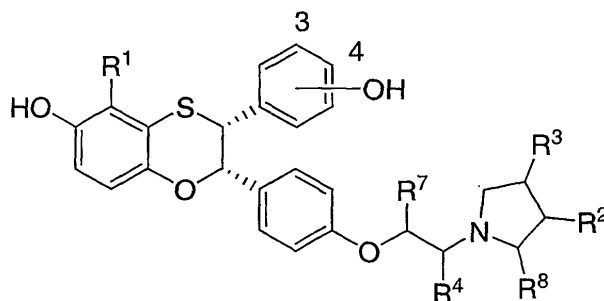
Etapla B:

A una solución agitada de una mezcla del producto desbencilado (87,2 mg, 0,14 mmol), generado en la Etapa B, 49,2 µl (0,84 mmol) de HOAc en 2 ml de THF se añadieron 281 µl (0,28 mmol) de una solución de 1M de fluoruro de tetrabutilamonio en THF a temperatura ambiente. La solución resultante se dejó agitar durante tres horas a temperatura ambiente. La mezcla se repartió entre EtOAc, NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, y la capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice en capa fina usando EtOAc-MeOH (9:1) como eluyente dio el producto deseado (la RMN se proporciona en la tabla siguiente).

Etapla C:

Usando los aductos que contienen flúor protegido con MOM, de la Etapa A' en el Ejemplo 10, una solución de MeOH se trató con HCl 2N y se calentó hasta 80°C en N₂ durante 45 minutos. La reacción se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ saturado/hielo. La capa orgánica se recogió, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se evaporó. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice en capa fina usando cloruro de metileno/metanol (9:1) o cloruro de metileno/acetato de etilo (9:1) como eluyentes dio los compuestos siguientes indicados en la tabla.

Utilizando los procedimientos anteriores se prepararon los compuestos siguientes:



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁸	R ⁷	Posición de OH	Datos espectroscópicos (RMN ¹ H 500 MHz, δ , ppm, d ₆ -acetona/Espect. Masas/[α])
H	H	H	α -CH ₃	β -CH ₃	H	3	1,05 (2d, 6H), 1,33 (m, 1H), 1,65-1,70 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,82-2,84 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,54 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 5,46 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,59-6,66 (m, 4H), 6,81 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,08 (d, 2H); EM m/z 478,1 (M ⁺ +1).
H	H	H	α -CH ₃	α -CH ₃	H	3	1,03 (d, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,33 (m, 1H), 1,63-1,72 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,54 (d, J=2,3Hz, 1H), 5,46 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,59-6,66 (m, 4H), 6,81 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,08 (d, 2H); EM m/z 478,1 (M ⁺ +1).
H	H	H	β -CH ₃	α -CH ₃	H	3	1,05 (2d, 6H), 1,33 (m, 1H), 1,65-1,70 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,82-2,84 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,54 (d, J=2,3Hz, 1H), 5,46 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,59-6,66 (m, 4H), 6,81 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,08 (d, 2H); EM m/z 478,1 (M ⁺ +1).

H	H	H	β -CH ₃	β -CH ₃	H	3	1,03 (d, 3H), 1,19 (d, 3H), 1,33 (m, 1H), 1,63-1,72 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,06 (m, 1H), 3,26 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,54 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 5,46 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 6,42 (d, 1H), 6,59-6,66 (m, 4H), 6,81 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,92 (t, 1H), 7,08 (d, 2H); EM m/z 478,1 (M^+ +1).
F	β -CH ₃	H	H	H	α -CH ₃	3	0,98 (d, 3H), 1,21 (d, 3H), 1,22 (m, 1 H), 1,93 (m, 1 H), 2,15 (m, 2H), 2,53-2,80 (m, 5H), 4,52 (m, 1H), 4,61 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 5,46 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,59-6,81 (m, 6H), 6,91 (t, 1H), 7,07 (d, 2H); EM m/z 496,1 (M^+ +1)
F	α -CH ₃	H		H	H	3	0,98 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,25 (m, 1 H), 1,93 (m, 1 H), 2,16 (m, 2H), 2,64-2,90 (m, 4H), 3,77 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,60 (d, J= 2,3 Hz, 1H), 5,45 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,59-6,81 (m, 6H), 6,91 (t, 1H), 7,07 (d, 2H); EM m/z 496,4 (M^+ +1)
F	β -CH ₃	H	β -CH ₃	H	H	4	0,99 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 1,27 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,63-2,90 (m, 4H), 3,79 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,60 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 5,46 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 6,60 (d, 2H), 6,71-6,83 (m, 8H), 7,05

							(d, 2H); EM m/z 496,1 ($M^+ + 1$)
H	H	H	β -CH ₃	H	H	4	1,18 (d, J= 6,6 Hz, 3H), 1,8 (m, 4H), 2,62 (m, 4H), 2,7 (m, 1H), 3,8 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,53 (d, J= 2 Hz, 1H), 5,44 (d, J= 2 Hz, 1H), 6,58 (m, 2H), 6,59 (d, J= 8,5 Hz, 2H), 6,6 (d, J= 3 Hz, 1H), 6,8 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 6,83 (d, J=8,5Hz, 2H), 7,05 (d, J= 8,7 Hz, 2H)
H	H	H	β -CH ₃	H	H	3	1,18 (d, J= 6,4 Hz, 3H), 1,8 (m, 4H), 2,63 (m, 4H), 2,7 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,54 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 5,45 (d, J= 2 Hz, 1H), 6,42 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 6,59 (m, 1H), 6,64 (m, 4H), 6,8 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 6,84 (d, J= 8,7 Hz, 1H), 6,92 (t, J= 7,6Hz, 1H), 7,09 (d, J= 8,7Hz, 2H)
F	α -CH ₃	β -CH ₃	β -CH ₃	H	H	3	0,99 (d, 6H), 1,66 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 2,80 (m, 4H), 4,01 (m, 2H), 4,60 (d, J=2,3Hz, 1H), 5,45 (d, J=2,3Hz, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,58-6,80 (m, 6H), 6,91 (t, 1H), 7,06 (d, 2H); EM m/z 496,2 (M^+)
F	H	H	β -CH ₃	H	H	3	1,19 (d, 3H), 1,71 (m, 4H), 2,65-2,90 (m, 5H), 3,80 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,60 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 5,45 (d, J= 2,2

							Hz, 1H), 6,41 (d, 1H), 6,59-6,81 (m, 6H), 6,92 (t, 1H), 7,07 (d, 2H); EM m/z 482,2 (M^+)
H	β -CH ₃	H	β -CH ₃	H	H	4	0,99 (d, J=6,6Hz, 3H), 1,15 (d, J=6,4Hz, 3H), 1,27 (m, 1H), 1,9-2,9 (m's, 7H), 3,78 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,52 (d, J=,1 Hz, 1H), 5,43 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,58 (m, 2H), 6,59 (d, J=8,5Hz, 2H), 6,6 (d, J= 3 Hz, 1H), 6,79 (d, J= 8,6 Hz, 2H), 6,82 (d, J= 7,4 Hz, 2H), 7,03 (d, J= 8,7 Hz, 2H)
H	β -CH ₃	α -CH ₃	β -CH ₃	H	H	4	0,98 (d, 6H), 1,13 (d, 3H), 1,62 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,91 (m,2H), 3,77 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,50 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 5,42 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,57-7,03 (m, 11 H); EM m/z 492,3
H	α -CH ₃	β -CH ₃	β -CH ₃	H	H	4	0,98 (d, 3H), 1,07 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,62 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,71 (m, 1H), 2,89 (m, 2H), 3,71 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,51 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 5,42 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,56-6,82 (m, 9H), 7,02 (d, 2H); EM m/z 492,3 (M^+)
H	β -CH ₃	β -CH ₃	β -CH ₃	H	H	4	0,89 (2 d's, 6H), 1,14 (d, 3H), 2,19 (m, 2H), 2,71-2,90 (m, 3H), 3,05 (m, 2H), 3,74 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,51 (d, J= 2,2 Hz, 1H), 5,42 (d, J=2,2Hz, 1H), 6,56-6,82 (m, 9H), 7,02

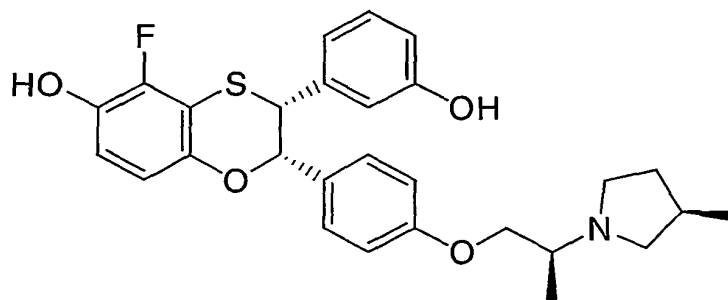
							(d, 2H); EM m/z 492,3 (M^+)
F	β - CH ₃	H	β - CH ₃	H	H	3	0,99 (d, 3H), 1,15 (d, 3H), 1,26 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 2,62-2,89 (m, 4H), 3,77 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,60 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 5,45 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,59-6,80 (m, 6H), 6,91 (t, 1H), 7,07 (d, 2H); EM m/z 496,2 (M^+); $[\alpha]_D = +219^\circ$ (c = 1,03, MeOH)
H	β - CH ₃	α - CH ₃	β - CH ₃	H	H	3	0,99 (d, 6H), 1,18 (d, 3H), 1,6-2,9 (m, 7H), 3,77 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,53 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 6,4-7,07 (m, 11H)
F	β - CH ₃	β - CH ₃	β - CH ₃	H	H	3	0,89 (2 d's, 6H), 1,13 (d, 3H), 2,18 (m, 2H), 2,72-2,91 (m, 3H), 3,01 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,60 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 5,45 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,59-6,80 (m, 6H), 6,91 (t, 1H), 7,07 (d, 2H); EM m/z 510,0 (M^+)
H	β - CH ₃	H	β - CH ₃	H	H	3	0,98 (d, 3H), 1,14 (d, 3H), 1,26 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 2,16 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,70 (m, 2H), 2,88 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,52 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 5,43 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,57-6,82 (m, 7H), 6,90 (t, 1H), 7,06 (d, 2H); EM m/z

							478,1 (M+)
H	α -CH ₃	H	β -CH ₃	H	H	4	1,0 (d, J= 6,2 Hz, 3H), 1,17 (d, J= 6,4 Hz, 3H), 1,27-2,9 (m, 8H), 3,76 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,53 (d, J= 2,1 Hz, 1H), 5,44 (d, J= 2 Hz, 1H), 6,59 (m, 4H), 6,6 (d, J= 3 Hz, 1H), 6,8 (d, J= 8,7 Hz, 2H), 6,83 (d, J= 8,4 Hz, 2H), 7,04 (d, J= 8,7 Hz, 2H)

EJEMPLO 11A PREPARACIÓN DE

5

10



15

20

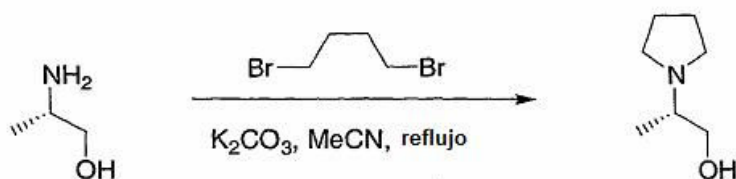
A una mezcla de las benzoxatiinas obtenidas del Ejemplo 10A (0,0276 g, 0,041 mmol) en acetonitrilo (0,2 ml) se añadió yodotrimetilsilano (0,026 ml, 0,18 mmol) en nitrógeno. La reacción se envolvió con papel de aluminio y se agitó a temperatura ambiente durante 19,5 horas. Se añadió a la reacción tiourea (0,0141 g, 0,017 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con metanol y se repartió entre acetato de etilo y hielo/bicarbonato sódico saturado/5% de tiosulfato sódico. La capa orgánica se recogió, se lavó

con salmuera, se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. El material bruto se purificó mediante cromatografía en gel de sílice dando el producto deseado.

RMN ^1H 500 MHz (d_6 -acetona) ppm (δ): 0,99 (d, 3H), 1,17 (d, 3H), 1,27 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,18 (m, 2H), 2,63-2,90 (m, 4H), 3,79 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,60 (d, $J=2,0\text{Hz}$, 1H), 5,46 (d, $J=2,1\text{ Hz}$, 1H), 6,60 (d, 2H), 6,71-6,83 (m, 8H), 7,05 (d, 2H).

EJEMPLO 12

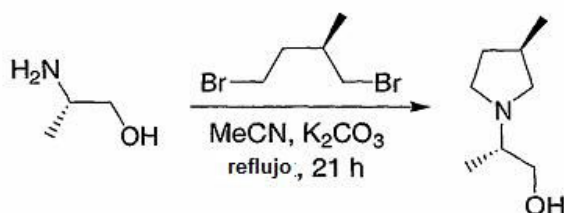
PREPARACIÓN DE 2(S)-PIRROLIDINIL-PROPAN-1-OL



A una solución de S)-(+)-2-amino-1-propanol (11,27 g, 0,15 moles, Aldrich) en acetonitrilo anhidro (1,5 l) se añadió carbonato potásico (41,4 g, 0,30 moles), después se añadió 1,4-dibromobutano (17,9 ml, 0,15 moles, Aldrich). La mezcla resultante se sometió a reflujo durante 24 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró al vacío hasta un sólido de color paja, que se disolvió en diclorometano (150 ml) y se concentró de nuevo al vacío dando un sólido de color paja. Este material bruto, que se cree que es una mezcla de la sal bromhidrato y la base libre del producto), se disolvió de nuevo en diclorometano (200 ml). El carbonato potásico sólido y la mezcla se agitaron enérgicamente durante 3 horas, después se filtraron y se concentraron al vacío dando un sólido de color paja. Este sólido, que se cree que todavía es parcialmente la sal bromhidrato, se repartió entre diclorometano (150 ml) y carbonato potásico acuoso saturado (50 ml). Las capas (capa superior orgánica, capa inferior acuosa) se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron en un aceite ámbar. Este producto bruto se purificó mediante destilación al vacío de vía corta, dando el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (peb. 53-54,5°C a 1,5 mm Hg). RMN; (CDCl_3 , 600 MHz) δ 3,59 y 3,36 (2H, 2 dd, $J = 4,10\text{ Hz}$, H1), 2,64-2,72 (1 H, m, H2), 2,54-2,62 (4H, m, H₂ y H₅), 1,72-1,80 (4H, m, H₃ y H₄), 1,04 (3H, d, $J = 7\text{ Hz}$, H₃); EM (electropulverización): m/e 130 (M+H), 112 (M-OH). $[\alpha]_D +0,9^\circ$

EJEMPLO 13

PREPARACIÓN DE 2(S)-3-(R)-METIPIRROLIDINIL)-PROPAN-1-OL PROCEDIMIENTO A



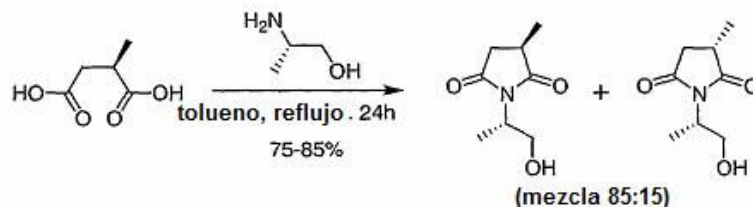
Una solución de 2-(R)-metil-1,4-dibromobutano (9,50 g, 0,041 moles) en acetonitrilo anhidro (5 ml) se añadió a una mezcla de (S)-(+)-2-amino-1-propanol (3,10 g, 0,041 moles, Aldrich) y carbonato potásico (11,42 g, 0,082 moles) en acetonitrilo anhidro (25 ml). La mezcla resultante se sometió a refluxo durante 21 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío hasta un residuo sólido oleoso. Se añadieron éter (200 ml) y carbonato potásico acuoso saturado (25 ml), seguido por suficiente agua para disolver todo el sólido. Las capas (capa superior orgánica, capa inferior acuosa) se separaron y la capa acuosa se saturó con cloruro sódico y se extrajo con diclorometano (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y carbonato potásico, se filtraron y se evaporaron hasta un líquido amarillo. Este producto bruto se purificó mediante destilación al vacío de vía corta, dando el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (4,0 g, pb. 54-57 °C a ~ 3 mmHg). Una porción (2,31 g) de este material se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluida con 10:7:2:1 de acetato de etilo:hexano:metanol:triethylamina dando el compuesto del título en forma de un líquido incoloro.

RMN; (CDCl₃, 600 MHz) δ 3,57 y 3,33 (2H, 2 dd, J = 5, 10 Hz, H₁), 3,06 (1 H, a s, OH), 2,85 (1 H, dd, J = 8, 9 Hz, H_{2a})', 2,68-2,73 (1 H, m, H₂), 2,66-2,70 y 2,58-2,62 (4H, 2 m, H₅), 2,18-2,26 (1 H, m, H₃), 2,15 (1H, dd, J = 7, 9 Hz, H_{2b})' 1,94-2,02 y 1,30-1,38 (4H, 2 m, y H₄), 1,02 (3H, d, J = 7 Hz, H_{3Me})' 1,01 (3H, d, J = 7 Hz, H₃); EM (electropulverización): m/e 144 (M+H), 126 (M-OH). [α]_D -0,5°

PROCEDIMIENTO B

Etapas 1: (3R)-1-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metilpirrolidin-2,5-diona.

5

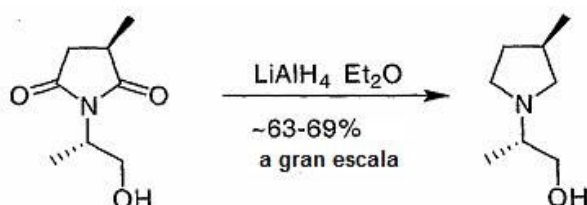


Se

10 añadió S-(+)-2-amino-1-propanol (7,80 ml, 100 mmol) a una solución caliente (~100°C) de
 ácido 2-(R)-metilsuccínico (13,2 g, 100 mmol) en tolueno (1,0 l) (nota: el ácido no es soluble a
 temperatura ambiente, pero se disolvió en calentamiento). La mezcla turbia resultante se
 sometió a reflujo en una trampa Dean-Stark durante 24 horas (manta de calentamiento 2 l;
 parámetro variac 45). La mezcla resultante se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente,
 15 después se concentró al vacío hasta obtener un aceite. La imida bruta se purificó mediante
 cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (Columna de 65 x 280 mm) eluida con 2:1 de
 hexano:acetona (nota: El producto bruto no era muy soluble en este disolvente; por tanto, el
 producto bruto se disolvió en acetona (125 ml) y se absorbió en gel de sílice (50 g), que se
 colocó en la cabeza de la columna empaquetada), recogiendo fracciones de 50 ml tras una
 20 carrera de 1,5 l, dando la imida pura (en fracciones 9-30) en forma de un líquido incoloro. RMN
¹H: (CDCl₃, 600 MHz) δ 4,28-4,38 (1 H, m, H₁)' 3,91 (1 H, dd, J = 7, 12 Hz, H_{2a})' 3,76 (1 H, dd, J
 = 3, 12 Hz, H_{2b})' 2,91 (1 H, dd, J = 17, 9 Hz, H_{4α}), 2,80-2,88 (1 H, m, H³), 2,31 (1 H, dd, J = 17,
 4 Hz, H_{4β}), 1,34 y 1,33 (6H, 2 d, J = 7 Hz, 2 CH₃s).

Etapas 2: HPLC Prep. Quiral.

25 La HPLC preparativa quiral de la imida se realizó en una columna Chiralpak AD 100 x
 250 mm empaquetada a 60 bares y eluida con 30% de IPA/isooctano a 300 ml/min, con control
 a 220 nm, usando inyecciones de 1 g de la muestra disuelto en 50:50 de hept/IPA. El tiempo
 de retención del diaestereómero minoritario fue de aproximadamente 8,4 minutos y el
 diaestereómero de rotación positiva mayoritario fue de aproximadamente 10,8 min.

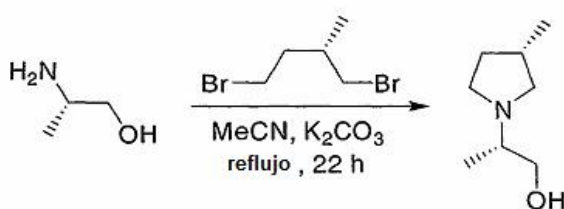
30 Etapas 3: (2S)-2-[(3R)-3-metilpirrolidin-1-il]propan-1-ol.

35

A una solución fría (baño de hielo de (3R)-1-[(1S)-2-hidroxi-1-metiletil]-3-metilpirrolidin-2,5-diona (8,26 g, 0,048 moles) en éter anhidro (565 ml) se añadió hidruro de litio-aluminio (96 ml de solución 1,0M en éter, 0,096 moles). Se retiró el baño frío y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo a medida que se añadía agua (3,7 ml) lentamente gota a gota (PRECAUCIÓN: reacción enérgica, desprendimiento de gas), seguido por NaOH 15% (3,7 ml) y agua adicional (11,0 ml). La mezcla resultante se agitó enérgicamente durante 15 minutos, después se sonicó durante 15 minutos y se filtró. El sólido recogido se lavó con éter (2 x 125 ml; se agitó enérgicamente durante 15 minutos, después se sonicó 15 minutos y se filtró), y los filtrados combinados se secaron (MgSO₄), se filtró y se evaporó hasta un aceite amarillo claro (5,76 g). El producto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (Columna de 65 x 222 mm) eluida con 10:7:2:1 de acetato de etilo:hexano:metanol:triethylamina, recogiendo fracciones de 50 ml después de una carrera de 750 ml dando el producto puro (en fracciones 6-50) en forma de un líquido amarillo claro. RMN ¹H: (CDCl₃, 600 MHz) δ 3,54 y 3,32 (2H, 2 dd, J = 5, 10 Hz, H₁), 3,30 (1 H, A s, OH), 2,83 y 2,11 (2H, 2 dd, J = 8, 8 Hz, H₂), 2,62-2,67 y 2,54-2,59 (2H, 2 m, H₃), 2,65-2,68 (2H, m, H₂), 2,15-2,24 (1 H, m, H₃), 1,92-1,98 y 1,28-1,34 (2H, 2 m, H₄), 1,00 (6H, d, J = 7 Hz, 2 CH₃s); RMN ¹³C: (CDCl₃, 150 MHz) δ 64,54, 58,02, 57,46, 48,87, 32,45, 31,67, 20,24, 12,49; MS (electropulverización): m/z = 144 (M+H). [α]_D -0,50 (c= 1,0 en MeOH).

EJEMPLO 14

PREPARACIÓN DE 2(S)-(3-(S)-METILPIRROLIDINIL)-PROPAN-1-OL

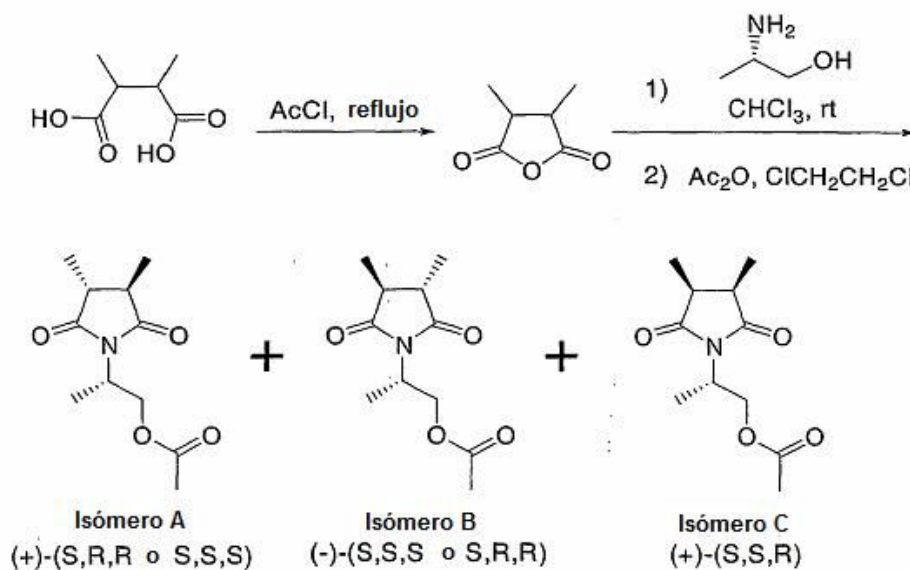


Una solución de 2-(8)-metil-1,4-dibromobutano (2,70 g, 0,012 moles) en acetonitrilo anhidro (8 ml) se añadió a una mezcla de 8)-(+)-2-amino-1-propanol (0.882 g, 0.012 moles, Aldrich) y carbonato potásico (3,25 g, 0,024 moles) en acetonitrilo anhidro (92 ml). La mezcla resultante se sometió a refluxo durante 22 horas, después se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío dando un sólido blanco oleoso. Se añadieron diclorometano (50 ml) y carbonato potásico acuoso saturado (10 ml), seguido por suficiente agua para

disolver todo el sólido. Las capas (capa superior orgánica, capa inferior acuosa) se separaron y la capa acuosa se saturó con cloruro sódico y se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato magnésico y carbonato potásico, se filtraron y se evaporaron hasta un líquido amarillo claro. Este producto bruto se purificó
 5 adicionalmente mediante cromatografía en columna en gel de sílice eluida con 10:7:2:1 de acetato de etilo:hexano:metanol:triethylamina dando el compuesto del título en forma de un líquido amarillo claro.. RMN: (CDCl₃, 600 MHz) δ 3,53 y 3,32 (2H, 2 dd, J = 5,10 Hz, H₁), 3,36 (1 H, a s, OH), 2,79 (1 H, t, J = 8 Hz, H_{2a}), 2,54-2,58 (1 H, m, H₂), 2,66-2,72 y 2,56-2,62 (4H, 2 m, H_s), 2,13-2,21 (1 H, m, H₃), 2,08 (1 H, td, J = 8Hz, H_{2b})' 1,92-2,00 y 1,25-1,33 (4H, 2 m, y H₄), 1,00 (3H, d, J = 7 Hz, H_{3Me}), 0,99 (3H, d, J =7Hz, H₃); EM (electropulverización): m/e 144 (M+H), 126 (M-OH). [α]_D +3.4°.

EJEMPLO 15

PREPARACIÓN DE (2S)-2-[(3R,4R)-3,4-DIMETILPIRROLIDIN-1-IL]PROPAN-1-OL, (2S)-2-
 15 [(3S,4S)-3,4-DIMETILPIRROLIDIN-1-IL]PROPAN-1-OL Y (2S)-2[(3S,4R)-3,4-DIMETILPIRROLIDIN-1-IL]PROPAN-1-OL

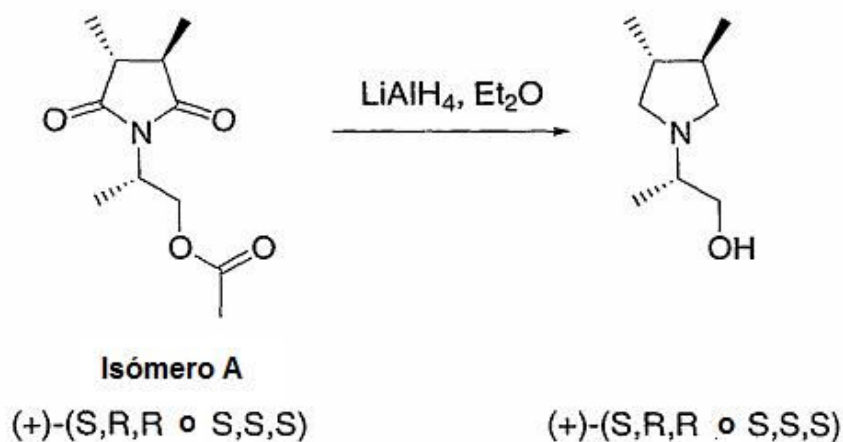


Etapla 1: Una mezcla de ácido 2,3-dimetilsuccínico (21,2 g, 145,1 mmol) y cloruro de acetilo (80 ml) se calentó hasta reflujo durante 2,5 horas. La solución resultante se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró. El residuo se disolvió en tolueno y se concentró tres
 35 veces. El residuo se disolvió en tolueno, se filtró y se concentró dando un sólido blancuzco. La

RMN ^1H mostró una mezcla de 1:1,5 de *cis*:*trans* de los productos y la mezcla bruta se usó sin purificación adicional.

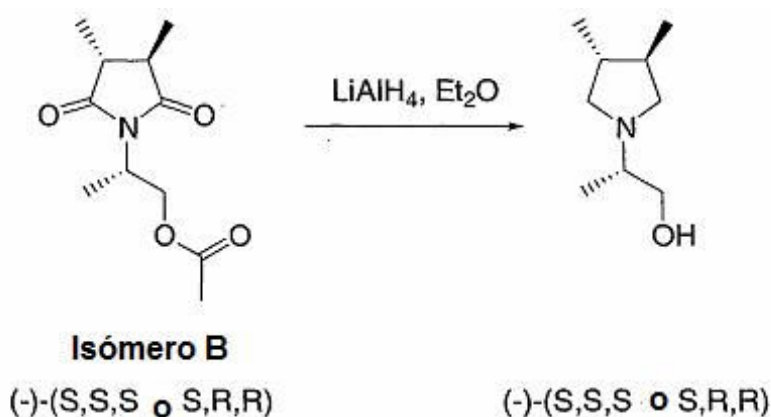
Etapas 2: Los anhídridos brutos (6,0 g, 46,8 mmol), obtenidos en la etapa 1, se disolvieron en diclorometano anhidro (200 ml) y se dispusieron bajo un globo de nitrógeno. Se añadieron trietilamina (7,2 ml, 51,7 mmol) y (S)-2-aminopropanol (4 ml, 51,4 mol). Inicialmente, la reacción se volvió turbia y, después, pasó a ser transparente con un residuo incoloro transparente colgando de los laterales del matraz. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 26,75 horas, tras lo cual la reacción se concentró hasta un aceite. El aceite se disolvió en dicloroetano (200 ml), se añadió anhídrido acético (22 ml, 233 mmol) y la solución se calentó hasta reflujo durante 18,2 horas. La solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó con bicarbonato sódico acuoso saturado. Después de 1 hora, la mezcla se repartió entre diclorometano y bicarbonato sódico acuoso saturado. Se separó la capa acuosa y se extrajo adicionalmente con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluida con hexano-acetato de etilo (2:1) dio una mezcla de *trans*-imidas racémicas en forma de un líquido incoloro y una mezcla de *cis*-imida enriquecida. La separación quiral de las *trans*-imidas racémicas en una columna ChiralCel® OD™ (4,6 x 250 mm), disponible en Daicel Industries, Ltd., eluida con 5% de EtOH-heptano (20 inyecciones) dio el isómero A de la imida (S,R,R o S,S,S); $[\alpha]_{\text{D}} = +86^\circ$ (c = 1,0, MeOH) y el isómero B de la imida (S,S,S o S,R,R); $[\alpha]_{\text{D}} = -35,3^\circ$ (c = 1,0, MeOH).

La mezcla *cis*-enriquecida anterior se purificó adicionalmente mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluida con hexano-acetato de etilo (4:1) dando el isómero C de la imida ((S,S,R); $[\alpha]_{\text{D}} = +27^\circ$ (c = 1,0, MeOH), y las imidas *trans* racémicas.



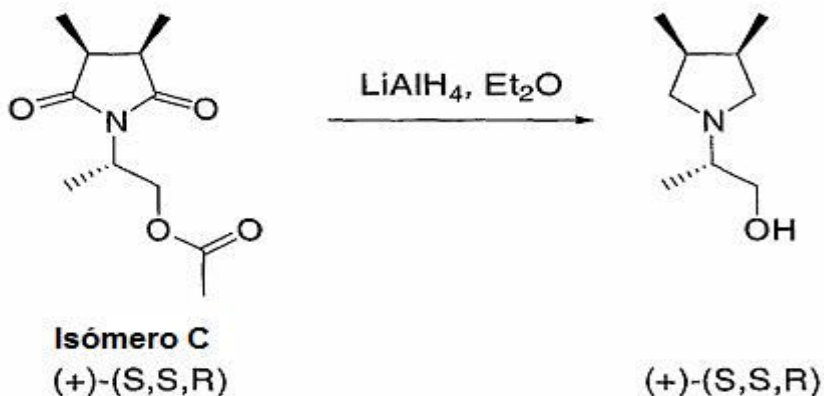
Etapla 3: Reducción del isómero A.

A una solución agitada de 1,59 g (7,0 mmol) del isómero A de la imida, de la Etapa 2 anterior, en 80 ml de éter dietílico anhidro se añadió hidruro de litio-aluminio (0,8 g, 21,1 mmol). La mezcla resultante se introdujo en un globo de nitrógeno y se agitó adicionalmente durante 17,6 horas a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió, secuencialmente, agua (0,8 ml), solución de NaOH acuosa al 15% (0,8 ml) y agua (2,4 ml) y, después, éter dietílico. La mezcla de reacción se sonicó y las sales de aluminio se eliminaron mediante filtración. El filtrado se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó dando un aceite transparente. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluida con acetato de etilo-hexano-metanol-trietilamina (13:5:1:1) dio la (+)-(S,R,R o S,S,S)-pirrolidina. RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3 , δ ppm) 3,56 (dd, $J = 10,0, 4,0$ Hz, 1H), 3,30 (dd, $J = 10,0, 7,0$ Hz, 1H), 2,87 (dd, $J = 9,5, 7,5$ Hz, 2H), 2,70-2,77 (m, 1H), 2,31 (dd, $J = 9,0, 7,0$ Hz, 2H), 1,64-1,74 (m, 2H), 1,03 (d, $J = 6,5$ Hz, 6H), 1,00 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); EM (electropulverización): m/z 158,4 ($M+H$); $[\alpha]_D = +44,1$ 0 ($c = 1,0$, MeOH).

**Etapla 4:** Reducción del isómero B.

A una solución agitada de 1,41 g (6,2 mmol) del isómero B de la imida, de la Etapa 2 anterior, en 71 ml de éter dietílico anhidro se añadió hidruro de litio-aluminio (0,71 g, 18,7 mmol). La mezcla resultante se dispuso bajo un globo de nitrógeno y se agitó adicionalmente durante 18 horas a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió, secuencialmente, agua (0,71 ml), solución de NaOH acuosa al 15% (0,71 ml) y agua (2,1 ml) y, después, éter dietílico. La mezcla de reacción se sonicó y las sales de aluminio se eliminaron mediante filtración. El filtrado se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó hasta dar un sólido oleoso. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluida con acetato de etilo-hexano-metanol-trietilamina (13:5:1:1) dio la (-)-(S,R,R o S,S,S)-pirrolidina, en forma de un sólido

amarillo claro. RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3 , δ ppm) 3,54 (dd, $J = 8,5, 3,5$ Hz, 1H), 3,30 (dd, $J = 8,5, 5,0$ Hz, 1H), 2,82 (dd, $J = 7,5, 6,0$ Hz, 2H), 2,62-2,68 (m, 1H), 2,31 (dd, $J = 7,5, 6,0$ Hz, 2H), 1,62-1,70 (m, 2H), 0,99-1,03 (m, 9H,); EM (electropulverización): m/z 158,3 ($M+H$); $[\alpha]_D = -40,5$ ($c = 1,0$, MeOH).



Etapla 5: Reducción del isómero C.

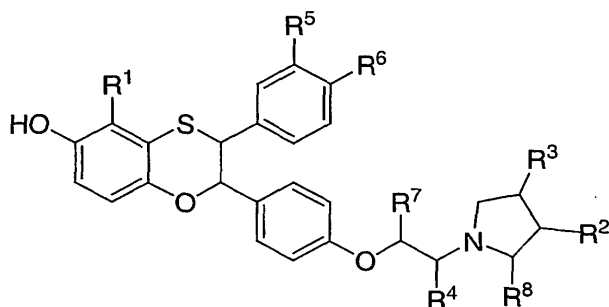
A una solución agitada de 0,7 g (3,1 mmol) del isómero C de la imida, de la Etapa 2 anterior, en 100 ml de éter dietílico anhidro se añadió hidruro de litio-aluminio (0,35 g, 9,2 mmol). La mezcla resultante se dispuso bajo un globo de nitrógeno y se agitó adicionalmente durante 18,2 horas a temperatura ambiente. A esta mezcla se añadió, secuencialmente, agua (0,35 ml), solución de NaOH acuosa al 15% (0,35 ml) y agua (1,1ml) y, después, éter dietílico. La mezcla de reacción se sonicó y las sales de aluminio se eliminaron mediante filtración. El filtrado se secó (MgSO_4), se filtró y se evaporó dando un aceite transparente. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice eluida con acetato de etilo-hexano-metanol-trietilamina (13:5:1:1) dio la (+)-(S,R,R)-pirrolidina, en forma de un aceite transparente. RMN ^1H 500 MHz (CDCl_3 , δ , ppm) 3,57 (dd, $J = 10,5, 4,5$ Hz, 1H), 3,31 (dd, $J = 10,5, 7,0$ Hz, 1H), 3,00 (dd, $J = 8,5, 6,5$ Hz, 1H), 2,92 (dd, $J = 8,5, 6,5$ Hz, 1H), 2,69-2,73 (m, 1H), 2,18-2,27 (m, 4H), 1,02 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); EM (electropulverización): m/z 158,3 ($M+H$); $[\alpha]_D = +1,9^\circ$ ($c = 1,0$, MeOH).

Composición farmacéutica

Como forma de realización específica de la presente invención, 25 mg del compuesto 11a, del Ejemplo 11, se formula con suficiente lactosa finamente dividida para proporcionar una cantidad total de 580 a 590 mg para cargar una cápsula de gelatina dura de tamaño 0.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula



en la que R^1 se selecciona de hidrógeno o halógeno;

R^2 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} , CH_2F , CHF_2 o CF_3 ;

R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} , CH_2F , CHF_2 o CF_3 ;

R^4 se selecciona de alquilo C_{1-3} , CH_2F , CHF_2 , CF_3 o hidrógeno con la condición de que R^4 y R^7 no sean hidrógeno de forma simultánea;

R^5 se selecciona de hidrógeno o hidroxilo;

R^6 se selecciona de hidrógeno o hidroxilo;

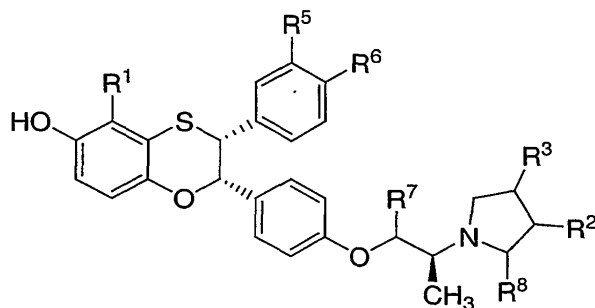
R^7 se selecciona de alquilo C_{1-3} , CH_2F o hidrógeno con la condición de que R^4 y R^7 no sean hidrógeno de forma simultánea;

R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} o CH_2F ;

o una sal, estereoisómero o forma quiral farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 es CH_3 ; o una sal, estereoisómero o forma quiral farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 2 de la fórmula:



en la que R^1 se selecciona de hidrógeno o halógeno;

R^2 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} , CH_2F , CHF_2 o CF_3 ;

R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} , CH_2F , CHF_2 o CF_3 ;

R^5 se selecciona de hidrógeno o hidroxilo;

5 R^6 se selecciona de hidrógeno o hidroxilo;

R^7 se selecciona de alquilo C_{1-3} , o CH_2F

R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-3} o CH_2F ;

o una sal, estereoisómero o forma quiral farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R^1 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno o flúor; o una sal, estereoisómero o forma quiral del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 4 seleccionado de:

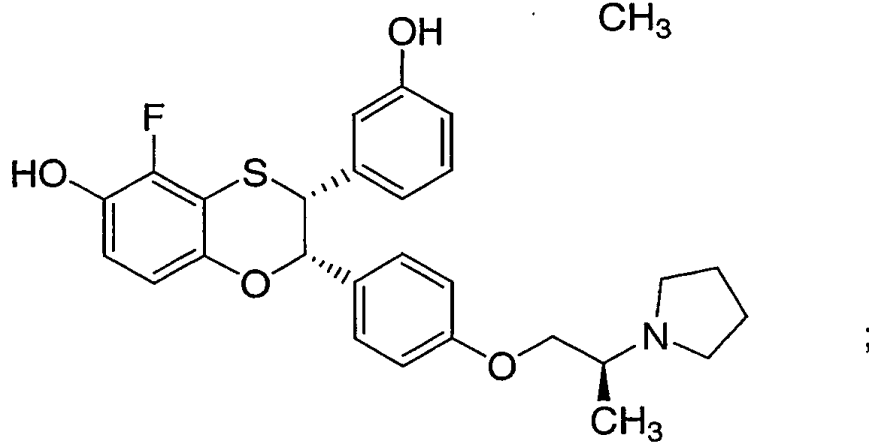
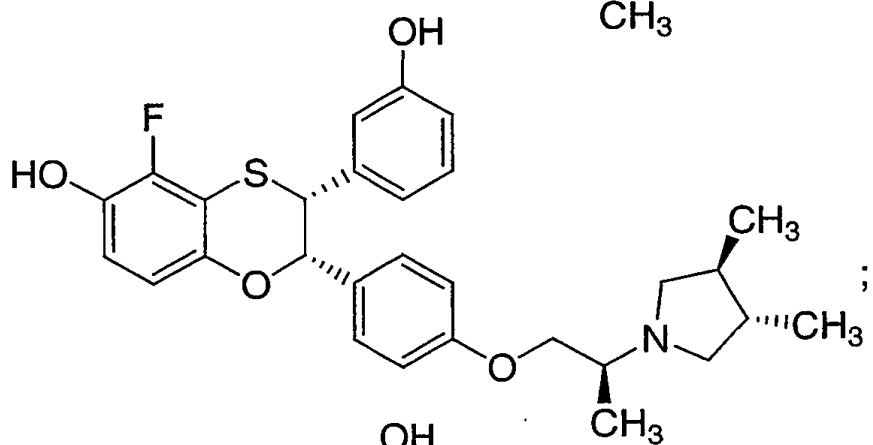
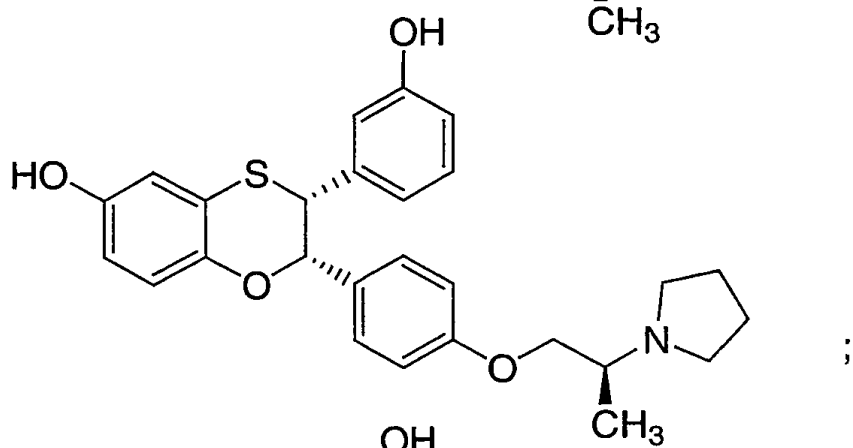
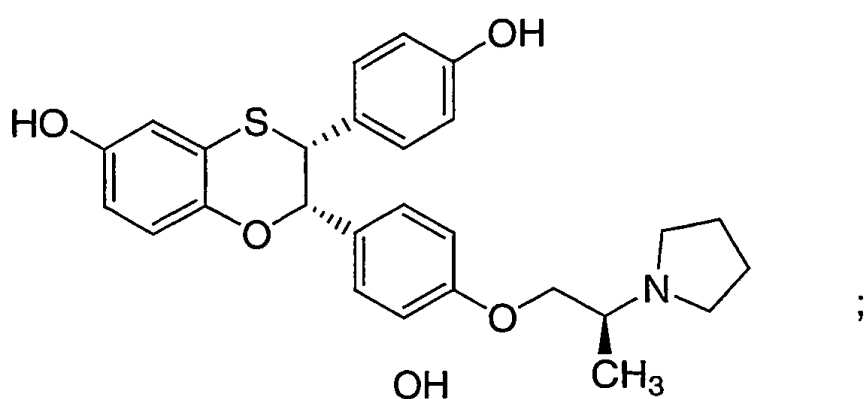
15

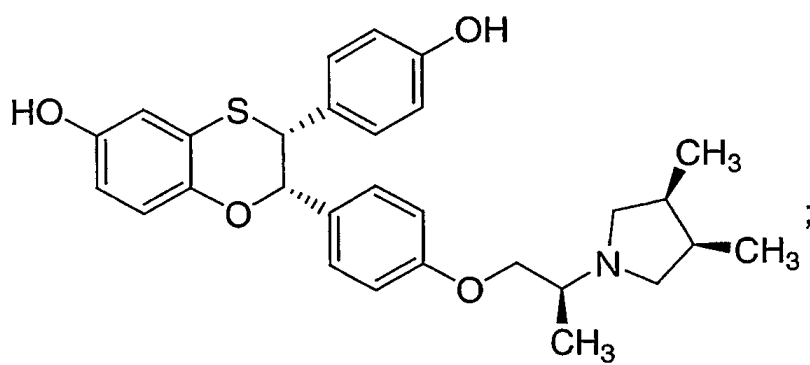
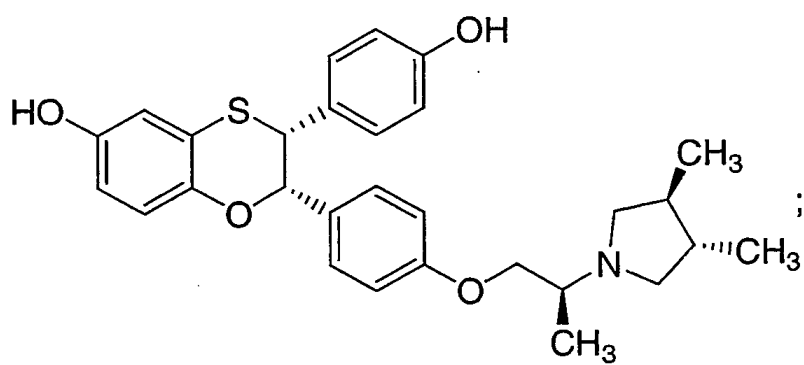
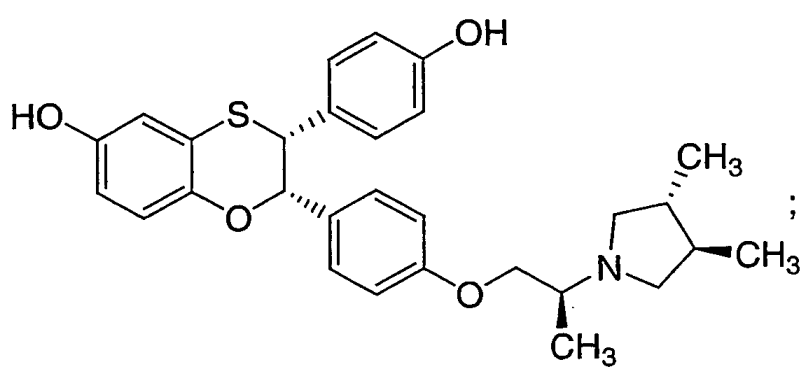
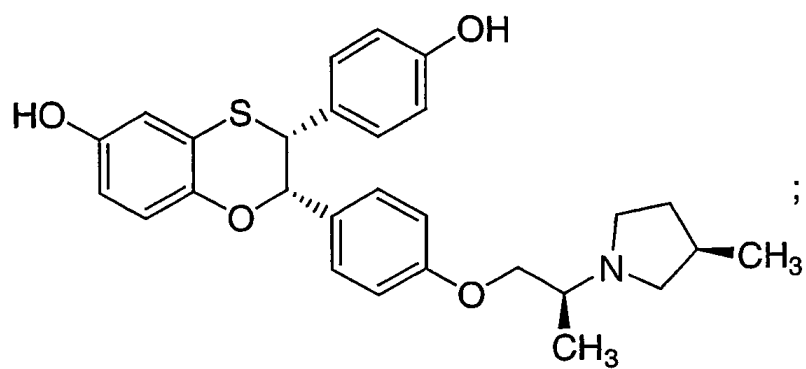
20

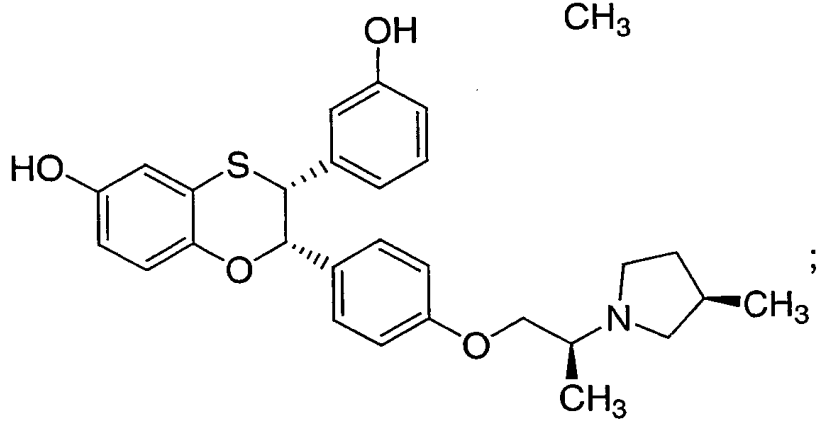
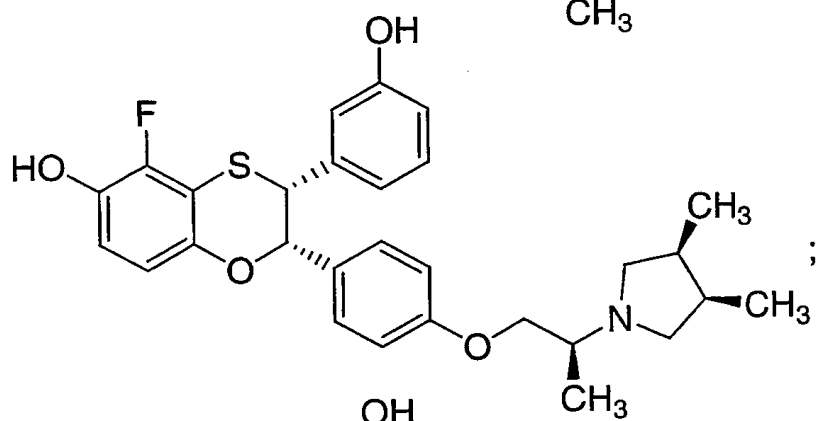
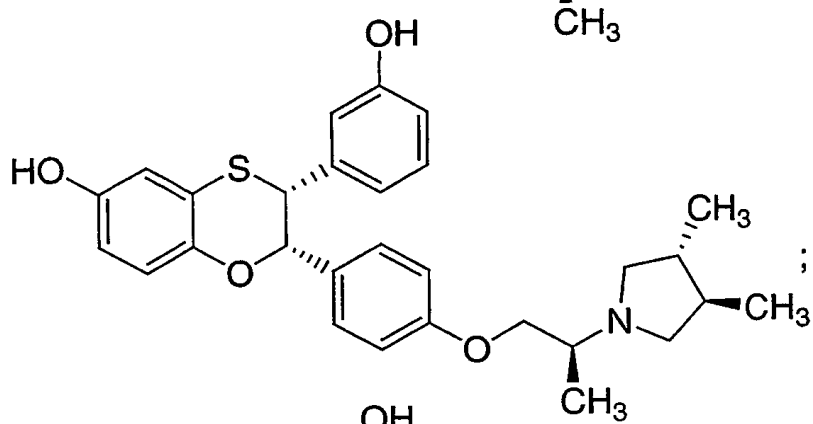
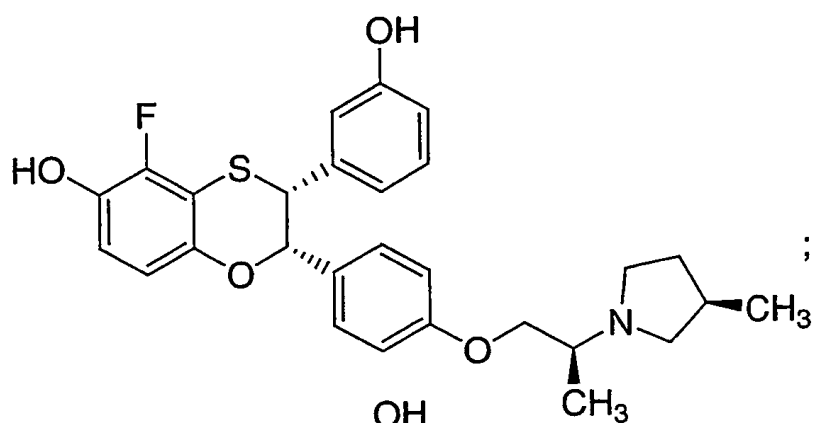
25

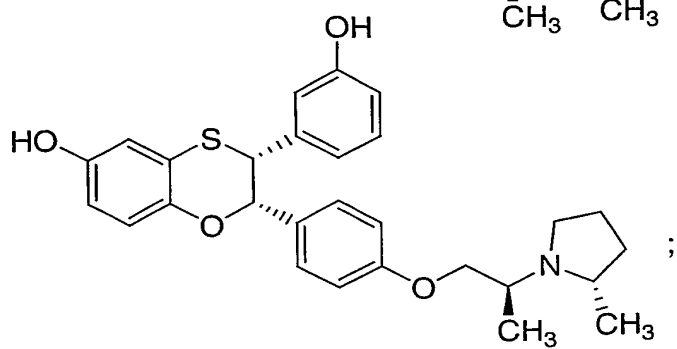
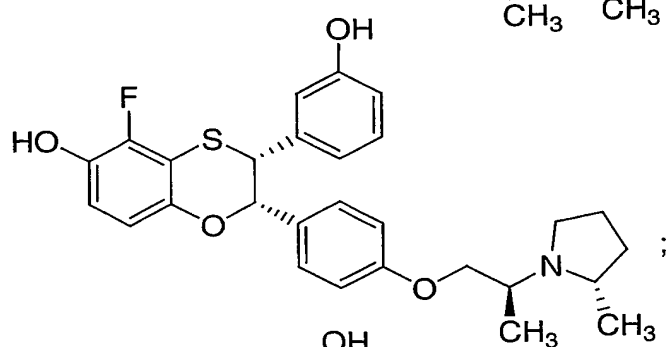
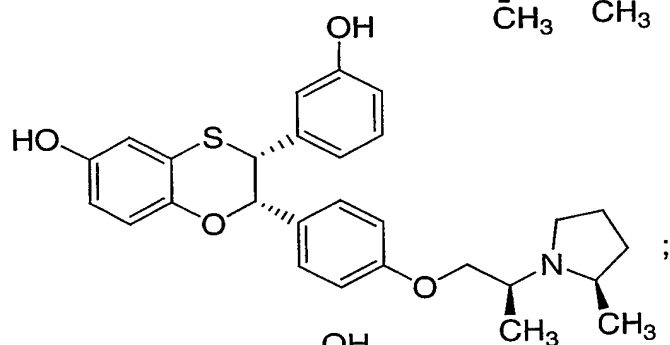
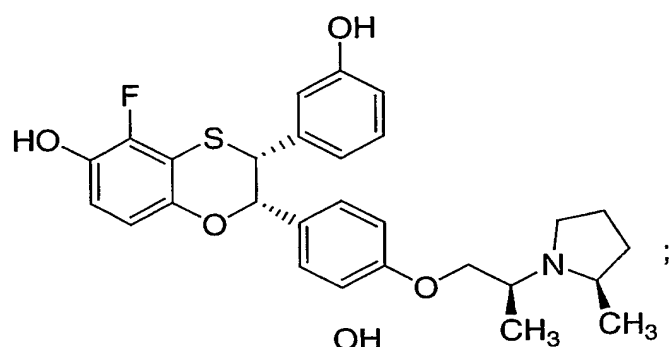
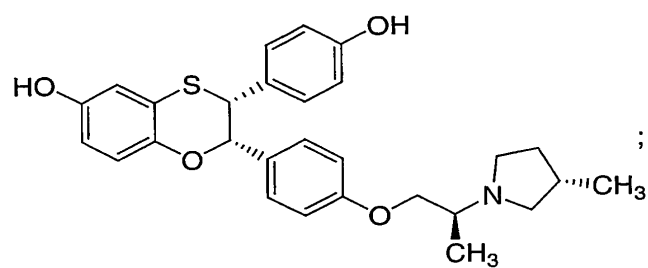
30

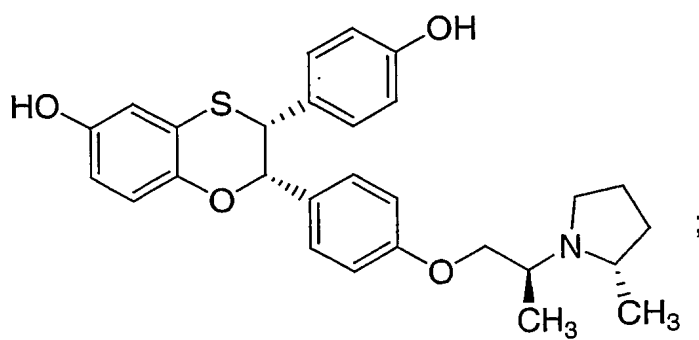
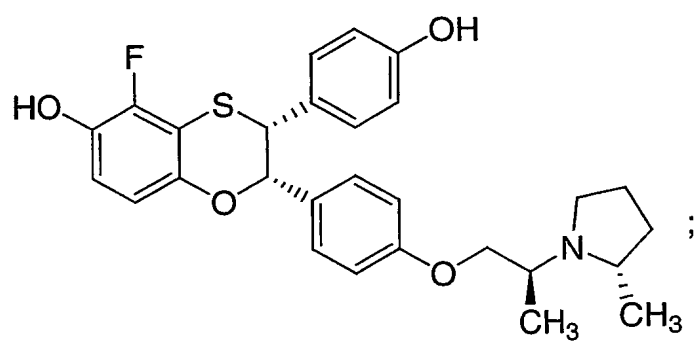
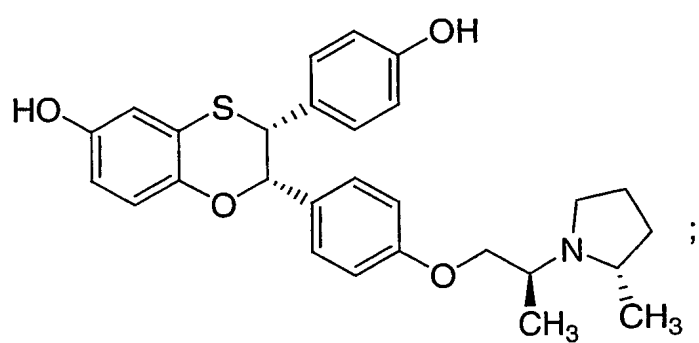
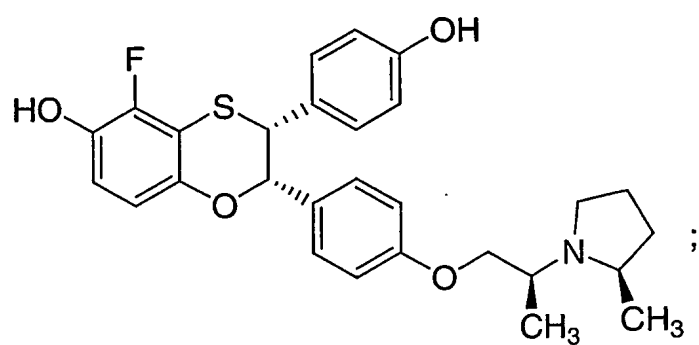
35

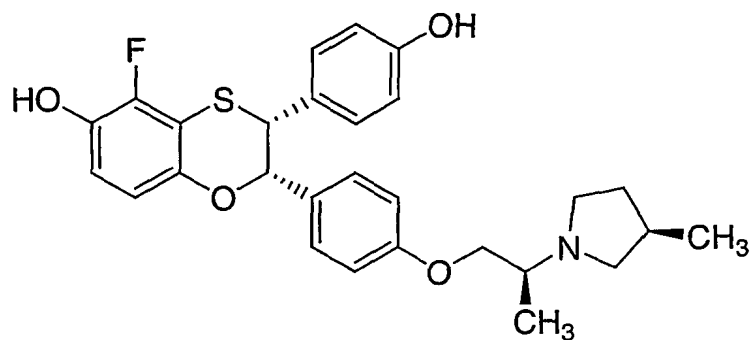






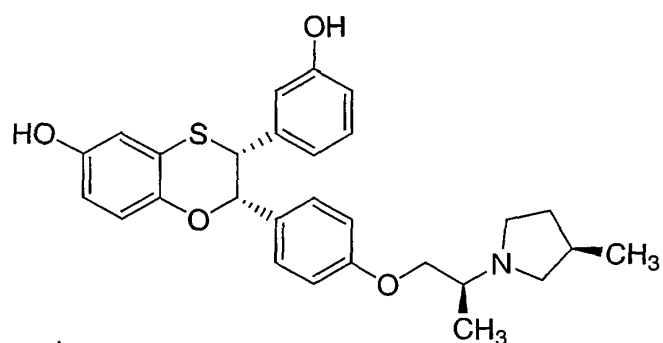






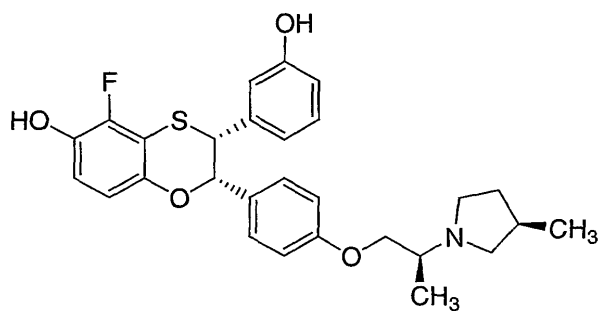
10 o una sal, estereoisómero o forma quiral farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 5, que es



20 o una sal, estereoisómero o forma quiral farmacéuticamente aceptable del mismo.

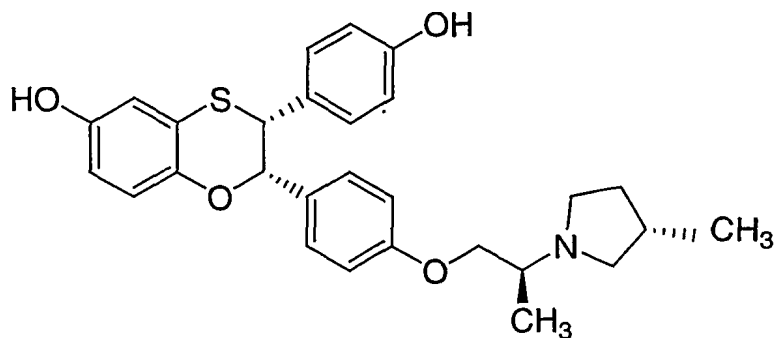
7. El compuesto de la reivindicación 5, que es



o una sal, estereoisómero o forma quiral farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 5, que es

5

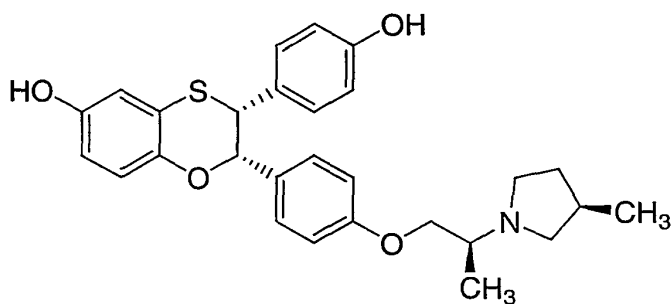


10

o una sal, estereoisómero o forma quiral farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 9. El compuesto de la reivindicación 5, que es

20

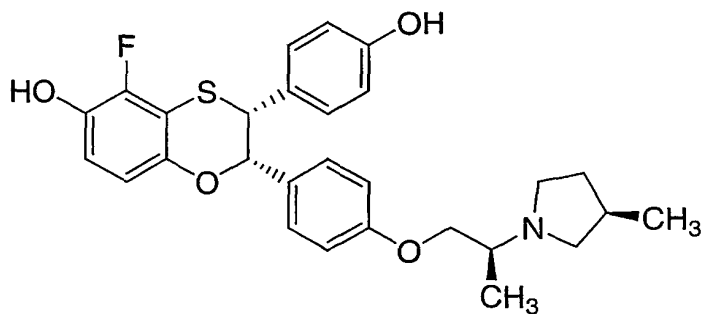


o una sal, estereoisómero o forma quiral farmacéuticamente aceptable del mismo

25

10. El compuesto de la reivindicación 5, que es

30



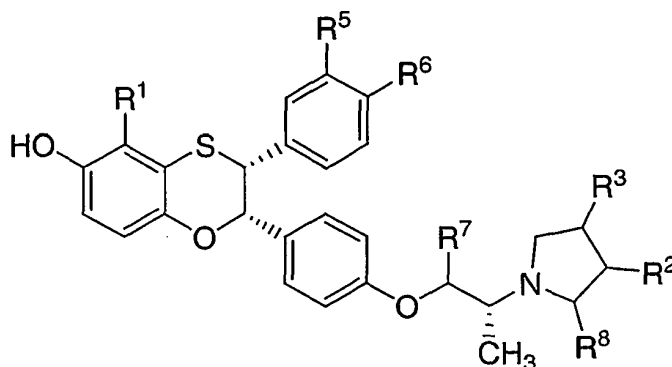
35

o una sal, estereoisómero o forma quiral farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 2 de la formula:

5

10



15 en la que R¹ se selecciona de hidrógeno o halógeno;

R² se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₃, CH₂F, CHF₂ o CF₃;

R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₃, CH₂F, CHF₂ o CF₃;

R⁵ se selecciona de hidrógeno o hidroxilo;

R⁶ se selecciona de hidrógeno o hidroxilo;

20 R⁷ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o CH₂F;

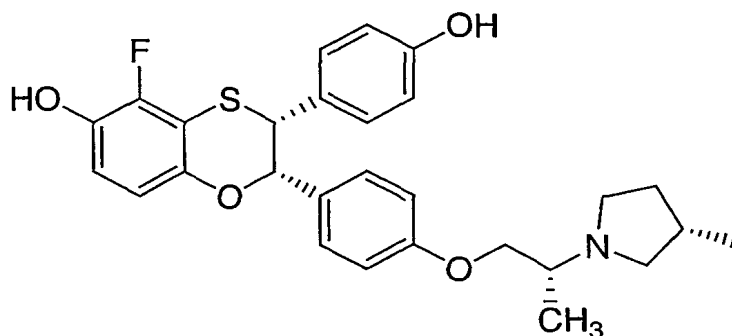
R⁸ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₃ o CH₂F;

o una sal, estereoisómero o forma quiral farmacéuticamente aceptable del mismo.

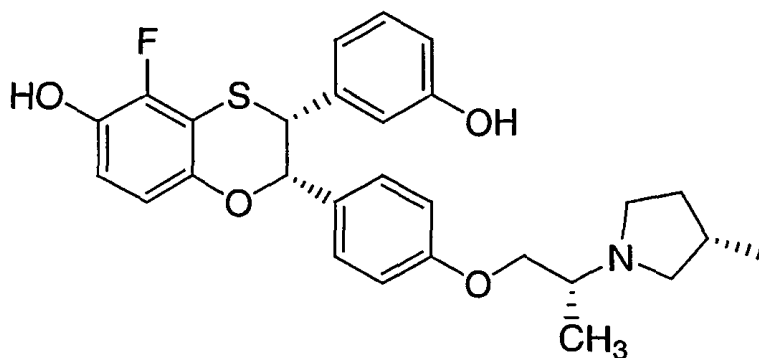
12. El compuesto de la reivindicación 11, en el que R¹ se selecciona de hidrógeno o flúor; o

25 una sal, estereoisómero o forma quiral farmacéuticamente aceptable del mismo.

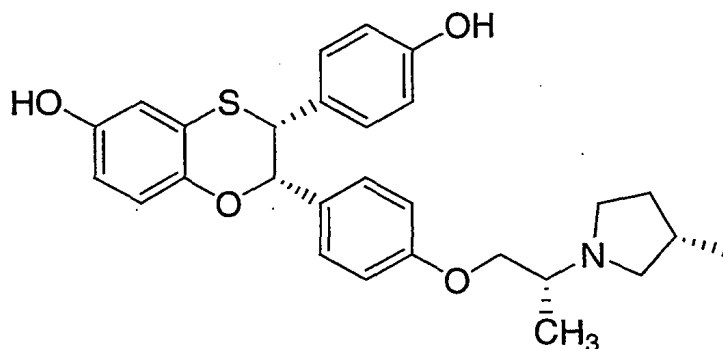
13. El compuesto de la reivindicación 12 seleccionado de:



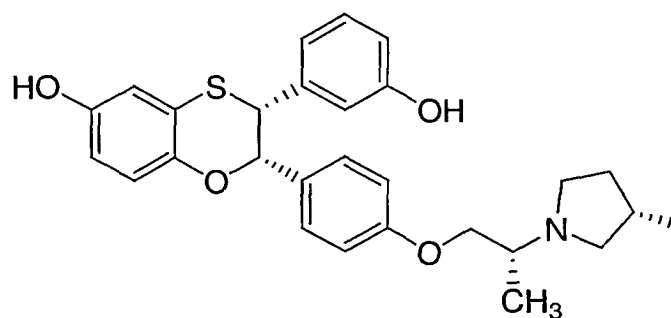
(2S,3R)-5-fluoro-3-(4-hidroxifenil)-2-[4-({(2R)-2-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]propil}oksi)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



(2S,3R)-5-fluoro-3-(3-hidroxifenil)-2-[4-({(2R)-2-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]propil}oksi)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



(2S,3R)-3-(4-hidroxifenil)-2-[4-({(2R)-2-[(3S)-3-metilpirrolidin-1-il]propil}oksi)fenil]-2,3-dihidro-1,4-benzoxatiin-6-ol;



14. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una enfermedad en un mamífero seleccionado de: pérdida ósea, fracturas óseas, osteoporosis, osteoporosis inducida por glucocorticoides, enfermedad de Paget, incremento anormal del recambio óseo, enfermedad periodontal, pérdida de dientes, artritis reumatoide, osteoartritis, osteolisis periprotésica, osteogénesis imperfecta, enfermedad ósea metastásica, hipercalcemia de neoplasia maligna, mieloma múltiple, degeneración de cartílago, endometriosis, enfermedad fibroide uterina, cáncer de mama, útero o próstata, sofocos, enfermedad cardiovascular, alteración de la función cognitiva, trastornos degenerativos cerebrales, reestenosis, ginecomastia, proliferación de células del músculo liso vascular, obesidad, incontinencia o un cáncer dependiente de estrógenos.

16. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la enfermedad es osteoporosis, enfermedad ósea metastásica o un cáncer dependiente de estrógenos.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y otro agente seleccionado de: un bisfosfonato orgánico; un inhibidor de la catepsina K; un estrógeno; un modulador de los receptores de estrógenos; un modulador de los receptores de andrógenos; un inhibidor de la ATPasa de protones de osteoclastos; un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; un antagonista del receptor de integrina; un agente anabólico de osteoblastos; calcitonina; vitamina D; un análogo sintético de la vitamina D; o un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; un inhibidor de la aromatasa o una sal farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos.

18. La composición de la reivindicación 17 para usar en el tratamiento de la osteoporosis, la pérdida ósea o la enfermedad ósea metastásica.

19. Uso, para la fabricación de un medicamento para reducir los niveles de colesterol en un mamífero, de un compuesto de la reivindicación 1 y otro agente seleccionado de: un bisfosfonato orgánico; un inhibidor de la catepsina K; un estrógeno; un modulador de los receptores de estrógenos; un modulador de los receptores de andrógenos; un inhibidor de la ATPasa de protones de osteoclastos; un inhibidor de la HMG-CoA reductasa; un antagonista

del receptor de integrina; un agente anabólico de osteoblastos; calcitonina; vitamina D; un análogo sintético de la vitamina D; o un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; o un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol; una sal farmacéuticamente aceptable o una mezcla de los mismos.

5

20. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la enfermedad es cáncer de mama resistente a tamoxifeno.

10

21. Uso de acuerdo con la reivindicación 15, en el que la enfermedad es cáncer de mama metastásico.