



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 305 003**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4453** (2006.01)

**A61K 31/40** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61K 31/4725** (2006.01)

**A61P 5/30** (2006.01)

**A61P 5/32** (2006.01)

**A61P 15/02** (2006.01)

**A61P 15/14** (2006.01)

**A61P 17/00** (2006.01)

**A61P 25/32** (2006.01)

**A61P 25/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01101953 .6**

86 Fecha de presentación : **21.02.1997**

87 Número de publicación de la solicitud: **1106179**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **13.06.2001**

54 Título: **Uso de antagonistas de estrógenos y agonistas de estrógenos en condiciones patológicas de inhibición.**

30 Prioridad: **28.02.1996 US 13212 P**

73 Titular/es: **PFIZER Inc.**  
**235 East 42nd Street**  
**New York, New York 10017, US**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**01.11.2008**

72 Inventor/es: **Maclean, David B. y**  
**Thompson, David D.**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**01.11.2008**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 305 003 T3

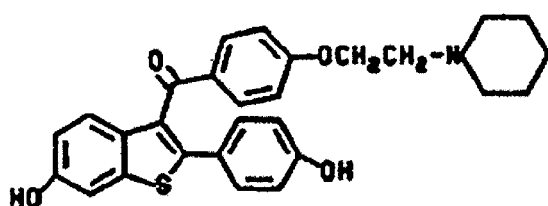
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

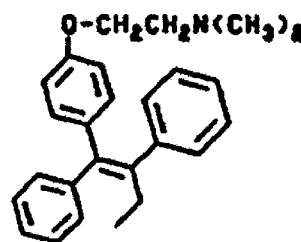
Uso de antagonistas de estrógenos y agonistas de estrógenos en condiciones patológicas de inhibición.

## 5 Antecedentes de la invención

Se ha indicado que ciertos agonistas de estrógenos son útiles para inhibir afecciones patológicas relacionadas con sistemas de órganos que responden a agonistas o a antagonistas de estrógenos. En particular, 2-fenil-3-aroil benzo-  
10 tiofenos y 1-(alquilaminoetoxifenil)-1-fenil-2-fenil but-1-enos, representados por el raloxifeno y tamoxifeno, tienen mucha aplicación como agonistas de estrógenos.



Raloxifeno



Tamoxifeno

Se ha reivindicado que el raloxifeno es eficaz en el tratamiento del acné, documento US 5.439.923, alopecia, documento EP 0659414 A2, enfermedad de Alzheimer, documento EP 0659418 A1, atrofia de piel y de vagina, documento US 5.461.064, enfermedad autoinmune, documento EP0664123, cáncer de mama, documento US 4.418.068, enfermedad de mama, documento EP 0659419, degeneración de cartílagos, documento US 5.418.252, problemas del sistema nervioso central (postmenopáusicos) documento EP 94-0309470, patología de órganos objetivos endocrinos, documento US 4.418.068, pubertad retrasada, documento US 5.451.589, enfermedad desmielinizante, documento US 5.434.166, trastorno desmielinizante, documento US 5.434.166, dismenorrea, documento US 5.446.053, endometriosis, documento US 5.461.065, infertilidad femenina, documento EP 659429 A1, trastornos de la fertilidad; hirsutismo documento, EP 0659414 A2, hipoglucemia, documento EP 635264 A2, libido incrementada, documento US 5.439.931, inhibición de la fertilidad, documento US 5.462.949, oxidación de lipoproteínas de baja densidad, documento EP 0664121 A, hipercolesterolemia, documento US 5.464.845, *lupus eritematosus*, documento EP 0664125, función de macrófagos deteriorada, documento EP 659425 A1, infertilidad masculina, documento EP 0659424 A1, infarto de miocardio, isquemia, trastorno tromboembólico, inhibición de la trombina, documento EP 0664126, trastornos menopáusicos, documento EP 0659415, trastornos de la menstruación, documento US 5.462.950, obesidad, documento EP 94-0309481, trastorno obsesivo compulsivo, documento EP 0659428, osteoporosis, documento US 5.457.117, disgénesis ovárica, documento US 5.451.589, síndrome perimenopáusicos, documento US 5.391.557, vasconstricción periférica, documento US 5.470.883, sistema nervioso central postmenopáusicos, documento EP 0659415, síndrome premenstrual, documento US 5.389.670, carcinoma prostático, hiperplasia prostática, hipertensión pulmonar, documento US 5.447.941, daño de repercusión, J. Am. Cardiol., 25, 189A, (1993); neoplasma resistente, documento EP 0652004 A1, restenosis, documento US 5.462.937, artritis reumatoide, documento EP 0664126, seborrea, documento US 5.439.923, disfunción sexual, precocidad sexual, documento US 6.451.590, expresión de trombomodulina, documento EP 0659427, síndrome de Turner, documento US 5.441.966, fibrosis uterina, documento US 5.457.116 y síntomas vasomotores (postmenopáusicos), documento EP 94-0309473.

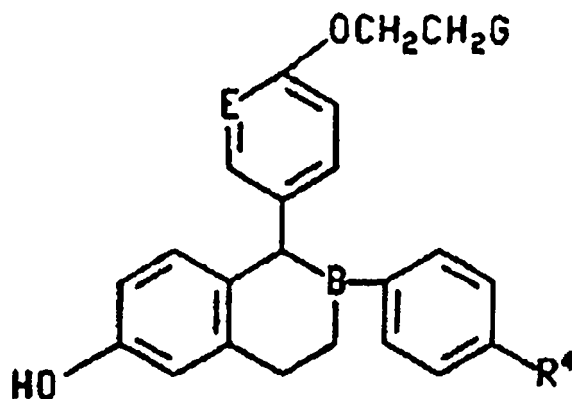
El tamoxifeno se emplea ampliamente en el tratamiento del cáncer de mama y se ha indicado que es eficaz en el tratamiento de las siguientes enfermedades y afecciones: niveles elevados de lípidos, Drug Ther., 22/3, 109 (1992); cáncer de ovario J. Clin. Oncol., 11, n° 10, 1957-68 (1993); carcinoma de células renales, Br. J. Radiol., 56, n° 670, 766-7 (1963), supresión del factor aterogénico homocisteína, Env. J. Cancer, supl. 29, 6, S110 (1993); melanoma metastático, J. Clin. Oncol., 12, n° 8, 1553-60 (1994), mastalgia, Drugs, 32, n° 6, 477-480 (1986), tumores de la pituitaria que segregan prolactina, J. Endocrinol. Invest., 3/4, 343-347 (1980); osteoporosis, Proc. Annu. Meet. Am. Assoc. Cancer Res., 33, A566-567 (1992); y fibrosis retroperitoneal, Lancet, 341, n° 8.841, 382 (1993).

Pequeños cambios estructurales en la estructura de agonistas de estrógenos causan diferencias profundas en sus propiedades biológicas. Por ejemplo, el droloxifeno (3-hidroxitamoxifeno) tiene una afinidad hacia el receptor de estrógenos 10-60 veces mayor comparado con el tamoxifeno. El droloxifeno está desprovisto de efectos carcinógenos o mutágenos *in vivo* o *in vitro*, mientras que el tamoxifeno causa tumores de hígado en ratas, Hasmamu *et al.*, Cancer Letter, 84, 101-116 (1994).

Se ha indicado que el droloxifeno es eficaz en el tratamiento del cáncer de mama, documento US 5.047.431; endometriosis, documento US 5.455.275; para reducir niveles de colesterol, documento US 5.426.123; osteoporosis, documento US 5.254.594; hiperplasia prostática, documento US 5.441.986; y reestenosis, documento US 5.384.332.

**Sumario de la invención**

La presente invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para inhibir una afección patológica que es susceptible o parcialmente susceptible de ser inhibida por un antiestrógeno o agonista de estrógenos, estando dicha afección patológica seleccionada del grupo que está constituido por galactorrea, hiperprolactinemia, politelia, mastodinia/mastalgia, mastopatías no cancerígenas o no fibroquísticas, atrofia vaginal, abuso del alcohol, del tabaco y atrofia de la piel.



en el que G es



y

y R<sup>4</sup> es H, OH, F o Cl; y B y E se seleccionan independientemente de CH y N.

Compuestos especialmente preferidos son:

*cis*-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

(-)-*cis*-6-fenil-5-[4-(pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol;

*cis*-1-[6'-pirrolidinoetoxi-3'-piridil]-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno;

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4''-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina;

*Cis*-6-(4-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol y

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención se refiere a inhibir afecciones patológicas que son susceptibles o parcialmente susceptibles de ser inhibidas por un estrógeno, antiestrógeno o agonista de estrógenos. Dichas afecciones incluyen galactorrea, hiperprolactinemia, politelia, mastodinia/mastalgia, mastopatías no cancerígenas o no fibroquísticas, atrofia vaginal, abuso del alcohol, del tabaco y atrofia de la piel.

Los cambios en la apariencia y textura de la piel al aumentar la edad son proverbiales y están bien documentados tanto cuantitativa como cualitativamente. Es un asunto muy subjetivo en su evaluación y en sus efectos finales sobre los individuos. Con mucho, el efecto de la atrofia general de la piel con la edad es cosmético, pero puede tener

consecuencias patológicas, muchas de las cuales son de naturaleza psicológica, a saber, sensación de sentirse “viejo”, depresión, pérdida de atracción sexual, etc. En algunos casos, la atrofia de la piel en personas mayores puede tener patologías directas asociadas a aquélla, por ejemplo, la capacidad de la piel de reponerse al cicatrizar las heridas. En general, la atrofia de la piel se considera una consecuencia normal y progresiva del proceso de envejecimiento y se toma de “buena gana”. A pesar de la aceptación normal del envejecimiento, hay una época particular en la vida de las mujeres, a saber, la menopausia, cuando se acelera mucho la forma progresiva de envejecimiento, especialmente en relación con la atrofia de la vagina y de la piel. A menudo esta rápida aceleración y brusquedad del cambio es lo que puede contribuir a tensiones patológicas y psicológicas. Adicionalmente, la atrofia vaginal puede llevar a la incomodidad, por ejemplo, prurito, sequedad, y coito doloroso, que pueden conducir a una pérdida del disfrute sexual y armonía conyugal y en algunos casos puede provocar secuelas sociales, tales como el divorcio.

Como se ha mencionado anteriormente, la atrofia o envejecimiento de la piel puede tener aspectos tanto cualitativos como cuantitativos. Los aspectos cualitativos son: cambio de la suavidad y textura, que causa un aspecto y sensación “rugosos” en la superficie exterior de la piel, cambio de la elasticidad de la piel, que afecta a las propiedades mecánicas de la piel, y cambios en la pigmentación de la piel. Estos cambios cualitativos originan la condición comúnmente descrita de piel atrofiada: arrugada, áspera, marchita y con manchas. Cuantitativamente, el envejecimiento de la piel en mujeres postmenopáusicas se puede medir por: una disminución de la velocidad mitótica de queratinocitos, cambios del espesor dérmico, disminución de glucosaminoglucanos y de colágeno soluble que están ligados al contenido de humedad de la piel, y disminución de hidroxiprolina en la excreción urinaria, una medida de la disminución de la renovación del colágeno. Los cambios cualitativos en la piel, esto es, fealdad y propiedades mecánicas, son el resultado de los cambios cuantitativos, esto es, de la pérdida o cambio de los componentes matrices extracelulares. Por lo tanto, es posible evaluar un efecto beneficioso de una terapia para la atrofia postmenopáusica de la piel sin depender totalmente de análisis subjetivos, incluso aunque una mejora subjetiva pueda ser el efecto final deseado. En el caso de atrofia vaginal, cuyo aspecto cuantitativo es la cantidad de humedad vaginal, que se controla por la cantidad de secreción de glándulas de la piel, el resultado cualitativo es bienestar subjetivo.

Actualmente, hay dos terapias principales para el tratamiento de la atrofia vaginal y de la piel en mujeres postmenopáusicas. La primera terapia es estrictamente una solución cosmética, por ejemplo, usar maquillaje, humectantes de la piel, cremas nocturnas, lubricantes vaginales, etc. Aunque esta terapia cosmética no afecta a la causa fisiológica subyacente de la atrofia, a menudo proporciona al individuo un beneficio subjetivo. El segundo tipo de terapia implica el tratamiento de las causas fisiológicas subyacentes con agentes medicinales activos, principalmente vitamina A y estrógenos. Se usa vitamina A aunque su eficacia es controvertida y se sabe que tiene efectos secundarios sustanciales indeseables que limitan su uso.

En la época de la menopausia, los niveles de estrógenos producidos por los ovarios disminuyen rápidamente. Esta disminución de estrógenos tiene efectos pronunciados sobre la piel y la vagina que causan una aceleración rápida en el proceso natural de la atrofia. La terapia de reposición de estrógenos es a menudo beneficiosa para tratar la atrofia vaginal y de la piel. Sin embargo, la terapia de reposición de estrógenos tiene efectos secundarios indeseables, el más grave de los cuales es la posibilidad de desarrollo de amenaza de cáncer. La inclusión de agentes progestógenos origina efectos psicológicos indeseables. El uso de terapia de reposición de estrógenos con el único fin de tratar la atrofia vaginal y de piel, no es común, debido a los efectos secundarios negativos. Evidentemente, sería útil un agente eficaz e inocuo que afectara positivamente a la fisiología subyacente y mejorara así los aspectos cualitativos de las propiedades vaginales y de la piel en mujeres postmenopáusicas.

En Estados Unidos, una de cada cuatro mujeres requieren atención médica para la sintomatología mamaria. Aunque en casos más raros, los hombres también padecen trastornos mamarios. Tales trastornos incluyen galactorrea, ginecomastia, hipertrofia, politelia, mastodinia/mastalgia, hiperprolactinemia y generalmente mastopatías no cancerígenas o no fibroquísticas.

El dolor de pecho es común y se calcula que está presente en el 50% de las mujeres. Normalmente la etiología no está clara. Generalmente el malestar se clasifica como (1) mastalgia o mastodinia cíclica que se produce inmediatamente antes de las menstruaciones; (2) cambios en el pecho tales como ectasia ductal y adenosis esclerosante, o (3) relativo al dolor tal como costochondritis.

La ginecomastia es el agrandamiento del tejido glandular mamario en seres humanos masculinos (el homólogo femenino es hipertrofia). Este agrandamiento se localiza en las aureolas y puede ser unilateral o más comúnmente bilateral. La afección es normalmente de naturaleza benigna; sin embargo, puede ser el origen de trastornos psicológicos severos en el paciente. La ginecomastia se encuentra más comúnmente en hombres en la edad de la pubertad, pero se puede producir a cualquier edad. La ginecomastia puede tener causas subyacentes, por ejemplo, síndrome de Klinefelter (anormalidad cromosómica XXY), trastornos del hígado, terapia de estrógenos para carcinoma prostático, tumores de diversos órganos endocrinos, y ciertos fármacos (digitalis y Dilantin). La relación común entre todas estas causas y la ginecomastia resultante es la producción de cantidades anormales de estrógenos. Actualmente, el tratamiento de esta enfermedad se limita a tres terapias: 1) Determinación y tratamiento de la causa subyacente; 2) Extirpación quirúrgica del tejido mamario; y 3) Tratamiento con dietilestibestrol y radiación. La determinación y tratamiento de la causa subyacente de la ginecomastia no siempre es posible. La cirugía y el tratamiento con dietilestibestrol y radiación no siempre tiene éxito y supone un gran gasto y riesgo. Evidentemente, sería útil una terapia más eficaz y más segura.

## ES 2 305 003 T3

La galactorrea es la producción de leche del pecho en el hombre o en la mujer cuando no está relacionado inmediatamente con el embarazo. La respuesta muy inapropiada y rara en el pecho masculino está acompañada de un malestar psicológico grave en el paciente masculino. Se piensa que está causado por una sobre producción de estrógenos y prolactina en exceso. El tratamiento quirúrgico es normalmente la terapia de elección si la causa subyacente no se puede determinar o tratar. Podría ser útil una terapia más segura y menos costosa.

Los trastornos consuntivos incluyen trastornos en los que la ingesta, normalmente oral, de una cantidad de una sustancia está fuera de un intervalo normal, a menudo en una extensión en la que perjudica a la salud. Ejemplos de estos son trastornos del apetito o de comer (obesidad, bulimia, pica, anorexia nerviosa y meditación psicógena) y abuso o uso excesivo de algunas sustancias (fumar, dependencia de la nicotina, alcoholismo, abuso de alcohol).

Es bien conocido que la administración crónica de nicotina origina tolerancia y, finalmente, dependencia. El uso del tabaco está extremadamente extendido en todos los países, a pesar de los efectos adversos bien conocidos del uso del tabaco en todas sus formas. Así, es evidente que el uso del tabaco crea mucho hábito, si no es adictivo, y que su uso proporciona sensaciones al usuario que son agradables y gratas, incluso aunque el usuario sea totalmente consciente del efecto drástico nocivo a largo plazo de su uso.

Fumar cigarrillos es la causa más dominante de morbilidad evitable y de muerte prematura en países desarrollados. Como media, los fumadores mueren varios años antes que los no fumadores y tienen un mayor riesgo de fallo cardíaco fatal, cáncer de pulmón, cánceres de la boca, garganta, esófago, páncreas, riñón, vejiga y cérvix, úlceras pépticas y fracturas de cadera, muñeca y vértebras. El olfato y gusto están disminuidos en los fumadores y se incrementan las arrugas faciales. Los pacientes diabéticos que fuman pueden tener un mayor riesgo de proteinuria.

El cesar de fumar proporciona beneficios, incluso tardíos en la vida, como reducción del riesgo de muerte o de infarto de miocardio, en personas con enfermedades de las arterias coronarias, reducción del progreso de la aterosclerosis carótida y reversión de la bronquitis crónica.

Los hijos de personas que fuman tienen menor peso al nacer, infecciones respiratorias más frecuentes, función pulmonar menos eficiente y mayor incidencia de infecciones crónicas del oído que los hijos de no fumadores y parece que es más posible que ellos mismos sean fumadores. Se ha indicado que la exposición pasiva al humo incrementa el riesgo de cáncer cervical, cáncer de pulmón y enfermedades cardíacas y que favorece daños endoteliales y agregación de plaquetas.

Recientemente, han tenido lugar campañas vigorosas contra el uso del tabaco y actualmente es de conocimiento común que el cesar de fumar acarrea numerosos síntomas desagradables, que incluyen irritabilidad, ansiedad, inquietud, falta de concentración, mareos, insomnio, temblores, mayor apetito y aumento de peso y, por supuesto, un deseo de fumar.

El abuso de alcohol y la dependencia del alcohol (a saber, alcoholismo) es un grave problema de salud pública de la sociedad moderna. En Estados Unidos solo, unos 13 millones de adultos calculados presentan síntomas de dependencia de alcohol debido a la excesiva ingesta de alcohol, y unos 7 millones adicionales abusan del alcohol sin presentar síntomas de dependencia de acuerdo con las proyecciones gubernamentales llevadas a cabo a mediados de los años ochenta. La dependencia y abuso del alcohol son muy caros y se calcula que cuesta a los servicios sociales de Estados Unidos más de 200.000 millones de dólares en 1991, sin prospección de disminuir o equilibrarse. Los daños sociales y psicológicos infligidos en los individuos como consecuencia del abuso del alcohol, por ejemplo niños nacidos con síndrome de alcoholismo fetal (abreviado en inglés FAS), y las víctimas de muertes, homicidios, suicidios, etc. por accidentes relacionados con el alcohol, son inmensos.

Aunque generalmente se acepte que el alcoholismo y el abuso de alcohol son afiliaciones con asombrosas repercusiones internacionales psicológicas, médicas, sociales y económicas, el éxito para prevenir o de otra forma mejorar las consecuencias de estos problemas ha sido un objetivo elusivo. Solamente muy recientemente la opinión pública de que el alcoholismo y el abuso del alcohol son curativos solamente por imperativos morales ha cambiado para incluir una conciencia de alcoholismo y abuso del alcohol como aberraciones psicológicas cuya etiología se puede entender y para la que se puede encontrar terapia a través de búsquedas científicas. Tanto el abuso del alcohol como la dependencia surgen como resultado de procesos diferentes, complejos y todavía incompletamente comprendidos. En la actualidad, la investigación del alcohol es una de las consideraciones principales de los esfuerzos científicos.

El término "inhibir" se define para incluir su significado aceptado generalmente, que incluye tratar profilácticamente un paciente para evitar que ocurra uno o más de estos estados de enfermedades, observando los síntomas de dicho estado de enfermedad y/o tratando dichos síntomas. Por lo tanto, los presentes procedimientos incluyen tratamiento médico tanto terapéutico como profiláctico, según sea apropiado.

Esta invención se pone en práctica por medio de la administración a un individuo en necesidad de tratamiento una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I.

En la solicitud de patente de los Estados Unidos, de propiedad común, número de serie 08/369.954, se describe que los compuestos de fórmula I son eficaces en el tratamiento de enfermedades de la próstata, cáncer de mama, osteoporosis, endometriosis, enfermedades cardiovasculares e hipercolesterolemia y en el tratamiento de la enfermedad

## ES 2 305 003 T3

de Alzheimer, síndrome premenstrual, síndrome perimenopáusico, una deficiencia de trombomodulina, fibrosis uterina, actividad de la mieloperoxidasa excesiva, trombina excesiva, enfermedad autoinmune, daño por repercusión de miocardio isquémico y testosterona insuficiente en la solicitud de patente europea, del solicitante número EP0792642.

5 La solicitud W09716434 publicada después, al solicitante, describe el uso de D-tartrato de (-)-*cis*-6(S)-fenil-5(R)-[4-(2-pirrolidin-1-iletóxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-ol en forma de un agonista de estrógeno para el tratamiento de osteoporosis, enfermedad cardiovascular, hiperlipidemia, enfermedad prostática, obesidad, cáncer de mama, endometriosis o para reducir los niveles de colesterol en suero.

10 La solicitud WO9621656 publicada después, al solicitante, describe el uso de compuestos de fórmula I en forma de agonistas o antagonistas de estrógenos para el tratamiento o prevención de enfermedades prostáticas, cáncer de mama, obesidad, enfermedad cardiovascular, endometriosis, hipercolesterolemia y osteoporosis.

15 Los documentos GB1107016 y US3522319 describen 6-alcoxi-1,2-difenil-3,4-dihidronaftalenos que son activos como, *inter alia*, agentes estrogénicos y/o anti-estrogénicos.

DTT significa ditiotreitól. DMSO significa sulfóxido de dimetilo. EDTA significa ácido etilén diamino tetra.

20 Agonistas de estrógenos se definen aquí como compuestos químicos capaces de unirse a sitios receptores de estrógenos en tejidos de mamíferos, e imitar las acciones de los estrógenos en uno o más tejidos.

Antagonistas de estrógenos se definen aquí como compuestos químicos capaces de unirse a sitios receptores de estrógenos en tejidos de mamíferos, e bloquear las acciones de los estrógenos en uno o más tejidos.

25 Un experto en la técnica debe reconocer que ciertos sustituyentes relacionados en esta invención pueden ser incompatibles químicamente con otros, o con los heteroátomos de los compuestos, y estas incompatibilidades deben evitarse al seleccionar compuestos de esta invención. Igualmente, ciertos grupos funcionales pueden requerir grupos protectores durante los procedimientos de síntesis, que un químico de pericia ordinaria debe reconocer.

30 Un químico experto en la técnica debe reconocer que ciertos compuestos de esta invención contendrán átomos que pueden estar en una configuración óptica o geométrica particular. Todos estos isómeros están incluidos en esta invención; se prefieren isómeros levorrotatorios ejemplares en configuración *cis*. Igualmente, un químico debe reconocer que diversos ésteres y sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ciertos compuestos de esta invención. Todos estos ésteres y sales están incluidos en esta invención.

35 Los remedios para las afecciones y enfermedades, que se usan en los procedimientos de esta invención, se pueden preparar por los procedimientos empleados comúnmente usando aditivos convencionales, orgánicos o inorgánicos, tales como un excipiente (por ejemplo, sacarosa, almidón, manitol, sorbitol, lactosa, glucosa, celulosa, talco, fosfato cálcico o carbonato cálcico), un ligante (por ejemplo, celulosa, metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, polipropilpirrolidona, polivinilpirrolidona, gelatina, goma arábiga, polietilenglicol, sacarosa o almidón), un desintegrante (por ejemplo, almidón, carboximetilcelulosa, hidroxipropilalmidón, hidroxipropilcelulosa poco sustituida, bicarbonato sódico, fosfato cálcico o citrato cálcico), un lubricante (por ejemplo, estearato magnésico, ácido silícico anhidro ligero, talco o laurilsulfato sódico), un agente aromatizante (por ejemplo, ácido cítrico, mentol, glicina o polvo de naranja), un conservante (por ejemplo, benzoato sódico, bisulfito sódico, metilparabeno o propilparabeno), un estabilizante (por ejemplo, ácido cítrico, citrato sódico o ácido acético), un agente de suspensión (por ejemplo, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o estearato de aluminio), un agente dispersante (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa), un diluyente (por ejemplo, agua) y una cera de base (por ejemplo, manteca de cacao, vaselina blanca o polietilenglicol). La cantidad del ingrediente activo en la composición medicinal puede estar a un nivel que produzca el efecto terapéutico deseado; por ejemplo, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 50 mg en dosificación unitaria, tanto para administración oral como parenteral.

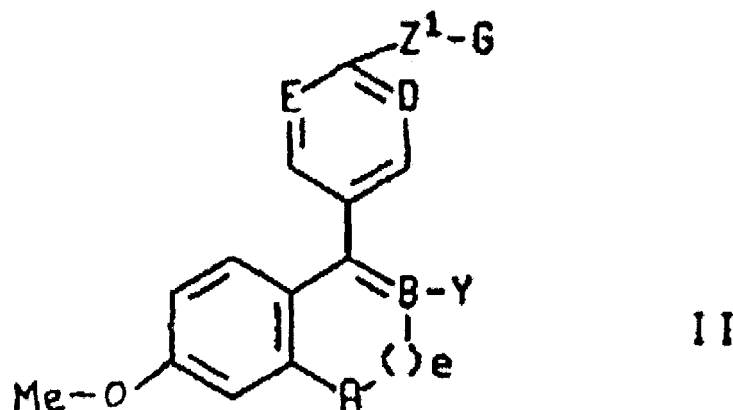
55 El ingrediente activo puede ser administrado usualmente a pacientes humanos una a cuatro veces al día, con una dosificación unitaria de 0,1 mg a 50 mg, pero la dosificación anterior se puede variar apropiadamente, dependiendo de la edad, peso corporal y condición médica del paciente y del tipo de administración. En pacientes humanos, una dosis preferida es 0,25 mg a 25 mg. Se prefiere una dosis por día.

Los compuestos usados en la invención se preparan fácilmente mediante las reacciones ilustradas en los siguientes esquemas.

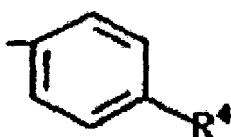
60

65

Ciertos compuestos de fórmula I se preparan convenientemente a partir de un intermedio insaturado



en el que A es CH<sub>2</sub>, e es 1, Z<sup>1</sup> es -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, D es CH e Y es



por hidrogenación con un metal noble como catalizador, en un disolvente inerte a la reacción. La presión y temperatura no son críticas y la hidrogenación se realiza normalmente en unas pocas horas, a temperatura ambiente y a una presión de hidrógeno de 138-552 kPa.

El producto hidrogenado se aísla y se purifica si se desea, y el grupo éter se rompe con un catalizador ácido en un disolvente inerte a la reacción y a una temperatura entre 0 y 100°C, dependiendo del catalizador ácido usado. Se ha encontrado que el bromuro de hidrógeno a temperaturas elevadas y el tribromuro de boro y cloruro de aluminio a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente son eficaces para esta reacción.

El producto de fórmula I se aísla y se purifica por procedimientos estándar.

Intermedios de fórmula II, en la que A es CH<sub>2</sub>, y B, D y E son CH, se describen en la patente de los Estados Unidos 3.274.213; J. Med. Chem., 10, 78 (1967); J. Med. Chem., 10, 138 (1967) y J. Med. Chem., 12, 881 (1969), cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia. También se pueden preparar por procedimientos descritos a continuación.

La preparación de los compuestos de fórmula I en la que G = cicloalquilamina y B = CH se muestra en el esquema 1. Los compuestos 1-2 en los que D y E son CH se preparan por alquilación de 4-bromofenol con la correspondiente N-cloroetilamina, usando carbonato potásico como base, en un disolvente aprótico polar como dimetilformamida, a temperaturas elevadas. Una temperatura preferida es 100°C. Los compuestos 1-2 en los que D es CH y E es N se sintetizan usando una reacción de desplazamiento nucleófilo, realizada sobre dibromuros (1-1), usando hidroxietilcicloalquilaminas en condiciones de transferencia de fase, para dar bromoaminas (1-2). *Synthesis*, 77, 673 (1980). Después de un intercambio halógeno-metal usando n-butil-litio o magnesio metal, las bromoaminas (1-2) dan los correspondientes reactivos de litio o magnesio, que se deja que reaccionen con 6-metoxi-1-tetralona a baja temperatura, preferiblemente en presencia de cloruro de cesio (sin cloruro de cesio, la reacción también se produce), para dar carbinolos (1-3) o estirenos (1-4), después de una elaboración ácida. El tratamiento de los carbinolos (1-3) o de los estirenos (1-4) con un agente bromante, como perbromuro de bromuro de piridinio, da bromoestirenos (1-5). Los cloruros de aril- o heteroaril-zinc o los ácidos heteroarilborónicos, reaccionan con los bromuros (1-5) en presencia de catalizadores de metal paladio, como tetrakis(trifenilfosfinop)aladio (0), para dar diarilestirenos (1-6) [*Pure & Applied Chem.*, 63, 419 (1991) y *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 61, 3.008-3.010 (1988)]. Para preparar los compuestos preferidos, en esta reacción se usan los cloruros de fenilzinc sustituidos o ácidos fenilborónicos sustituidos. Los cloruros de arilzinc se preparan por inactivación brusca del correspondiente reactivo de litio con cloruro de zinc anhidro. Los ácidos arilborónicos, que no se pueden adquirir comercialmente, se preparan inactivando bruscamente el correspondiente reactivo de aril-litio con un borato de trialquilo, preferiblemente borato de trimetilo o de triisopropilo, seguido de elaboración ácida acuosa [*Acta Chemica Scan.*, 47, 221-230 (1993)]. Los reactivos de litio que no se pueden adquirir comercialmente se preparan por intercambio halógeno-metal del correspondiente bromuro o haluro con n-butil- o terc-butil-litio.

## ES 2 305 003 T3

Alternativamente, el reactivo de litio se prepara mediante litiaciones facilitadas por heteroátomos, como se describe en Organic Reactions, volumen 27, capítulo 1. La hidrogenación catalítica del compuesto 1-6, por ejemplo, en presencia de hidróxido de paladio sobre carbón, da los correspondientes intermedios dihidrometoxilados que posteriormente se desmetilan usando tribromuro de boro en cloruro de metileno a 0°C o bromuro de hidrógeno de 48% en ácido acético a 80-100°C, para dar estructuras diana (1-7). Estos compuestos son racémicos y se pueden resolver en los enantiómeros mediante cromatografía líquida de alta presión usando una columna con una fase quiral estacionaria, como las columnas Chiracel OD. Alternativamente, se puede realizar la resolución óptica mediante recristalización de las sales diastereómeras formadas, con ácidos ópticamente puros, como 1,1'-binaftil-2,2'-diil-hidrógenofosfato.

10 Los compuestos (1-7) *cis* se pueden isomerizar a los compuestos *trans* mediante tratamiento con una base.

Cuando E es nitrógeno, los intermedios de fórmula II y los compuestos de fórmula I se pueden preparar a partir de las correspondientes dihalopiridinas o pirimidinas, como se ilustra en el esquema 1.

15 El éter metílico del compuesto de fórmula I en la que G = pirrolidina, E, B = CH también se puede preparar convenientemente mediante una primera etapa de hidrogenación de nafoxidina (Upjohn & Co., 700 Portage Road, Kalamazoo, MI 49001) en un disolvente inerte a la reacción, en presencia de un metal noble como catalizador. La presión y temperatura no son críticas; la reacción se realiza convenientemente en etanol, a temperatura ambiente, a 345 kPa y durante aproximadamente 20 horas.

20 La segunda etapa es una rotura del grupo metoxi, que se realiza convenientemente a temperatura ambiente con un catalizador ácido, como tribromuro de boro, en un disolvente inerte a la reacción, o a 80-100°C con bromuro de hidrógeno en ácido acético. El producto se aísla después por procedimientos convencionales y, si se desea, se convierte en una sal por adición de ácidos.

25

(Esquema pasa a página siguiente)

30

35

40

45

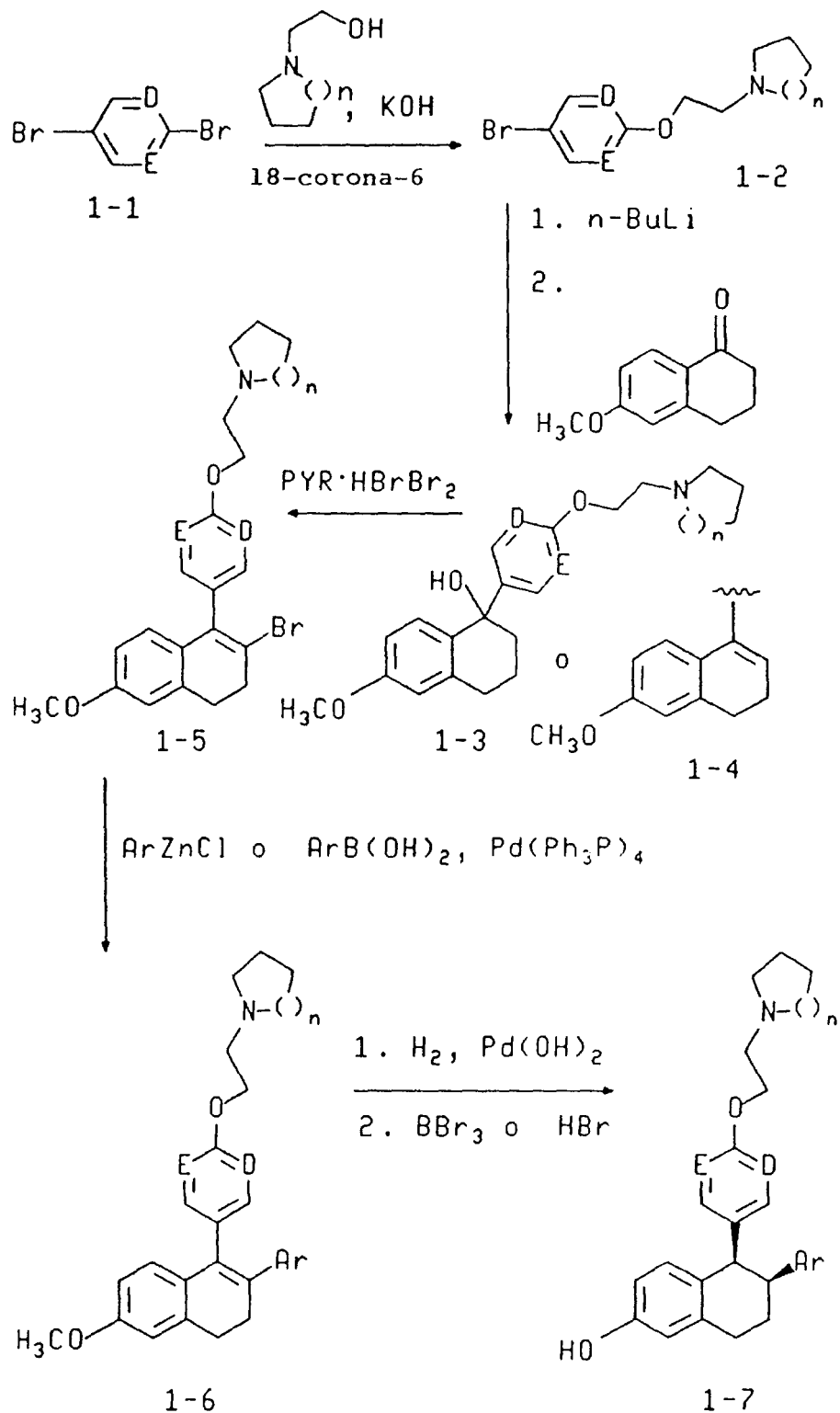
50

55

60

65

Esquema 1

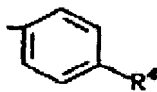


Los compuestos de fórmula I en la que B es nitrógeno se preparan por los procedimientos ilustrados en los esquemas 2 y 3.

# ES 2 305 003 T3

La síntesis de compuestos de fórmula I en la que B = N A es CH<sub>2</sub>, e es 1, Z' es -O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-, D es CH e Y es

5



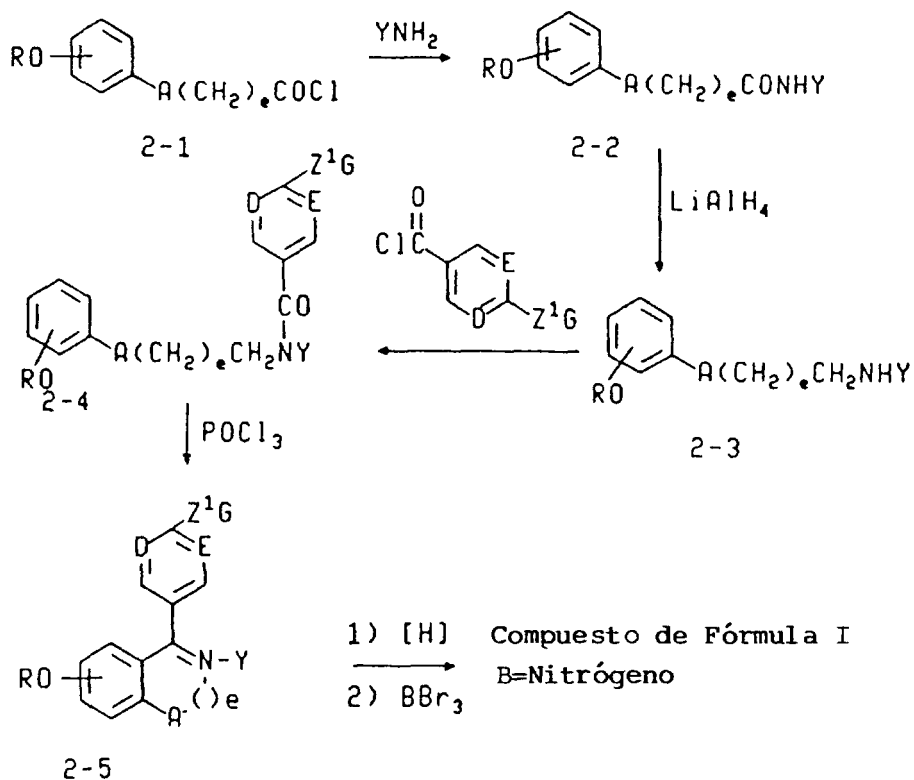
10 se muestra en el esquema 2.

El tratamiento de cloruros de de ácidos arílicos (2-1) con aminas primarias da amidas secundarias de arilo (2-2), que se reducen con hidruro de litio-aluminio en disolventes etéreos para dar aminas secundarias (2-3). La posterior acilación de los compuestos (2-3) con cloruros de ácidos arólics da aminas terciarias (2-4), que se ciclan en oxiclورو de fósforo caliente para dar sales de dihidroisoquinolina (2-5). La reducción con borohidruro sódico a alcoxitetrahidroisoquinolinas, seguida de desmetilación con tribromuro de boro en cloruro de metileno da las estructuras diana.

20

Esquema 2

25



40

45

50

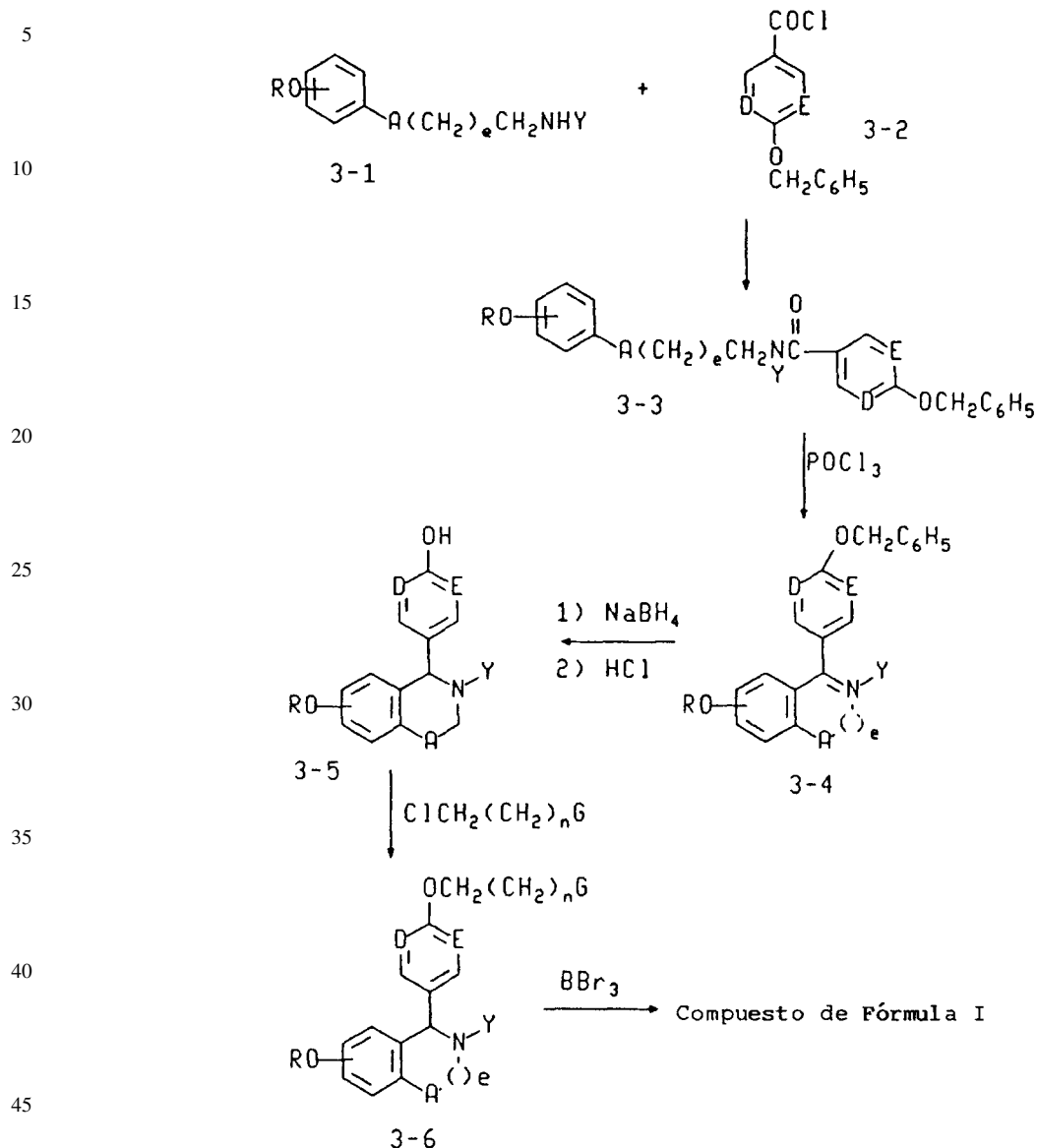
55 La síntesis de los compuestos de fórmula I en la que B = N y A, e, Z', D e Y son como se describe también en el siguiente esquema 3. La acilación de aminas secundarias (3-1) con cloruros de benciloxiaróilo (3-2) da amidas terciarias (3-3) que, al ciclarse con oxiclورو de fósforo caliente, dan sales de dihidroisoquinolina (3-4). La reducción de los compuestos (3-4) con borohidruro sódico, seguida de desbencilación con ácido clorhídrico acuoso, da isoquinolinas (3-5), que se alquilan con los cloruros funcionalizados apropiadamente y se desmetilan con tribromuro de boro para dar las estructuras diana deseadas.

60

65

ES 2 305 003 T3

Esquema 3



50 Aunque en la presente invención se pueden usar los compuestos de fórmula I en forma de base libre, se prefiere preparar y usar una forma de sal farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, los compuestos usados en esta invención forman sales farmacéuticamente aceptables, por adición de ácidos o por adición de bases, con una gran variedad de ácidos inorgánicos y, preferiblemente, orgánicos e incluyen las sales fisiológicamente aceptables que se usan a menudo en química farmacéutica. Tales sales son también parte de esta invención. Ácidos inorgánicos típicos usados para formar dichas sales incluyen clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, hipofosfórico. También se pueden usar sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como ácidos alifáticos mono- y di-carboxílicos, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos e hidroxialcanodioicos, ácidos aromáticos y ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos. Así, tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen acetato, fenilacetato, trifluoroacetato, acrilato, ascorbato, benzoato, clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, o-acetoxibenzoato, naftaleno-2-benzoato, bromuro, isobutirato, fenilbutirato,  $\beta$ -hidroxibutirato, butino-1,4-dioato, hexino-1,4-dioato, caprato, caprilato, cloruro, cinamato, citrato, formiato, fumarato, glicolato, heptanoato, hipurato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, malonato, mandelato, mesilato, nicotinato, isonicotinato, nitrato, oxalato, ftalato, tereftalato, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, sebacato, succinato, suberato, sulfato, bisulfato, piro-sulfato, sulfito, bisulfito, sulfonato, bencenosulfonato, p-bromofenilsulfonato, clorobencenosulfonato, etanosulfonato, 2-hidroxitanosulfonato, metanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, p-toluenosulfonato, xilenosulfonato y tartrato. Una sal preferida es la sal citrato.

55

60

65

## ES 2 305 003 T3

5 Las sales farmacéuticamente aceptables, por adición de ácidos, se forman típicamente haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I con una cantidad equimolar o en exceso del ácido. Los reactivos se combinan generalmente en un disolvente mutuo, como éter dietílico o benceno. La sal precipita normalmente de la solución en un tiempo de aproximadamente una hora a 10 días y se puede aislar por filtración o el disolvente se puede separar por medios convencionales.

10 Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula I tienen generalmente mejores características de solubilidad, comparadas con los compuestos de los que se derivan y, por lo tanto, a menudo son más sensibles a formularse como líquidos o emulsiones.

Una vez preparados, los compuestos de fórmula I en forma de base libre o de sal se pueden administrar a un individuo que necesite tratamiento por los procedimientos descritos aquí. Los siguientes ejemplos de ensayos ilustran la presente invención.

15 Para la presente invención, los compuestos de fórmula I se administran en continuo o de 1 a 4 veces al día.

20 Tal como se usa aquí, el término “cantidad eficaz” significa una cantidad de compuesto de la presente invención que es capaz de inhibir los síntomas de las afecciones patológicas descritas aquí. La dosis específica de un compuesto administrado de acuerdo con esta invención será determinada, por supuesto, por las circunstancias particulares que rodean el caso, incluidos, por ejemplo, el compuesto administrado, vía de administración, estado del paciente y gravedad de la afección patológica que se trata. Una dosis diaria típica contendrá un nivel no tóxico de dosis de aproximadamente 0,25 mg/día a aproximadamente 100 mg/día de un compuesto de la presente invención. Las dosis diarias preferidas serán generalmente de aproximadamente 1 mg/día a aproximadamente 40 mg/día.

25 Los compuestos de esta invención se pueden administrar por diversas vías, incluidas administración oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular e intranasal. Estos compuestos se formulan preferiblemente antes de su administración, cuya selección será decidida por el médico que atiende al paciente. Típicamente, un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se combina con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una formulación farmacéutica.

30 Los ingredientes activos totales en dichas formulaciones comprenden de 0,1% a 99,9% en peso de la formulación. “Farmacéuticamente aceptable” significa que el vehículo, diluyente, excipientes y/o sal deben ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicar al receptor de ésta.

35 Se pueden preparar formulaciones farmacéuticas que contienen un compuesto de fórmula I por procedimientos conocidos en la técnica usando ingredientes bien conocidos y fácilmente disponibles. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I se pueden formular con excipientes, diluyentes o vehículos comunes y se pueden transformar en comprimidos, cápsulas, suspensiones, polvos o formulaciones similares. Ejemplos de excipientes, diluyentes y vehículos que son adecuados para dichas formulaciones incluyen las siguientes cargas y extendedores tales como almidón, azúcares y manitol; agentes ligantes tales como derivados silícicos, carboximetilcelulosa y otros derivados de celulosa, alginatos, gelatina y polivinilpirrolidona; agentes humectantes tales como glicerol; agentes desintegrantes tales como carbonato cálcico y bicarbonato sódico; agentes retardantes de la disolución tales como parafina; aceleradores de la resorción tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes tensioactivos tales como alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; vehículos adsorbentes tales como caolín y bentonita; y lubricantes tales como talco, estearato cálcico y magnésico y polietilglicoles sólidos.

45 Los compuestos se pueden formular también como elixires o soluciones para administración oral conveniente o como soluciones apropiadas para administración parenteral, por ejemplo, por vía intramuscular, subcutánea o intravenosa.

50 Adicionalmente, los compuestos son muy adecuados para su formulación como formas de dosificación de liberación sostenida y similares. Las formulaciones pueden constituirse de modo que liberen el ingrediente activo sólo o preferiblemente en una localización fisiológica particular, posiblemente durante un período de tiempo. Los recubrimientos, cubiertas y matrices protectoras se pueden hacer, por ejemplo, de sustancias polímeras o ceras.

55 Los compuestos de fórmula I se administrarán generalmente en una formulación conveniente. Los siguientes ejemplos de formulaciones son sólo ilustrativos.

60 En las formulaciones que siguen, “ingrediente activo” significa un compuesto de fórmula I o una sal del mismo.

65

## ES 2 305 003 T3

### Formulación 1

#### *Cápsulas de gelatina*

5 Se preparan cápsulas duras de gelatina usando los siguientes ingredientes:

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg/cápsula)</u>
Ingrediente activo	0,25-100
10 Almidón FN (Formulario Nacional)	0-650
Almidón en polvo de flujo fácil	0-50
15 Fluido de silicona de 350 centistokes	0-15

Una formulación en comprimidos se prepara usando los siguientes ingredientes:

### 20 Formulación 2

#### *Comprimidos*

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg/comprimido)</u>
Ingrediente activo	0,25-100
30 Celulosa microcristalina	200-600
Dióxido de silico condensado de humos	10-650
Estearato magnésico	5-15

Los componentes se mezclan y se comprimen para formar comprimidos.

40 Alternativamente, se preparan comprimidos que contienen cada uno 0,25-100 mg de ingrediente activo como sigue:

### Formulación 3

#### 45 *Comprimidos*

<u>Ingrediente</u>	<u>Cantidad (mg/comprimido)</u>
Ingrediente activo	0,25-100
Almidón	45
55 Celulosa microcristalina	35
Polivinilpirrolidona	4
(como solución acuosa al 20%)	
60 Carboximetilcelulosa sódica	4,5
Estearato magnésico	0,5
65 Talco	1

## ES 2 305 003 T3

El ingrediente activo, almidón y celulosa se pasan por un tamiz de 0,354 mm (malla U.S. n° 45) y se mezclan perfectamente. La solución de polivinilpirrolidona se mezcla con el polvo resultante, que se pasa después por un tamiz de 1,41 mm (malla U.S. n° 14). Los gránulos así producidos se secan a 50-60°C y se pasan por un tamiz de 1 mm (malla U.S. n° 18). Se añaden después a los gránulos la carboximetilcelulosa sódica, almidón, estearato magnésico y talco, que se habían pasado previamente por un tamiz de 250  $\mu$ m (malla U.S. n° 60), y, después de mezclar, se comprimen en una máquina de fabricar comprimidos para dar comprimidos.

Se preparan suspensiones que contienen cada una 0,25-100 mg de medicamento por 5 ml de dosis, como sigue:

### Formulación 4

#### *Suspensiones*

Ingrediente	Cantidad/5 ml)
Ingrediente activo	0,25-100 mg
Carboximetilcelulosa sódica	50 mg
Jarabe	1,25 mg
Solución de ácido benzoico	0,10 ml
Aromatizante	c.s.p.
Colorante	c.s.p.
Agua purificada hasta	5 ml

El medicamento se pasa por un tamiz de 0,354 mm (malla U.S. n° 45) y se mezcla con la carboximetilcelulosa sódica y el jarabe para formar una pasta uniforme. La solución de ácido benzoico, aromatizante y colorante se diluye con algo de agua y se añade agitando. Se añade después agua suficiente para producir el volumen requerido. Se produce una solución en forma de aerosol que contiene los siguientes ingredientes:

### Formulación 5

#### *Aerosol*

Ingrediente	Cantidad (% en peso)
Ingrediente activo	0,25
Etanol	25,75
Propelente 22 (clorodifluorometano)	70,00

El ingrediente activo se mezcla con etanol y la mezcla se añade a una porción del propelente 22, enfriado a 30°C, y se transfiere a un dispositivo de llenado. La cantidad requerida se alimenta después a un recipiente de acero inoxidable y se diluye con el propelente restante. Después se acoplan al recipiente las válvulas. Se preparan supositorios como sigue:

65

## ES 2 305 003 T3

### Formulación 6

#### *Supositorios*

5	Ingrediente	Cantidad (mg/supositorio)
10	Ingrediente activo	250
	Glicéridos de ácidos grasos saturados	2.000

15

El ingrediente activo se pasa por un tamiz de 250  $\mu\text{m}$  (malla U.S. n° 60) y se suspende en los glicéridos de ácidos grasos saturados, previamente fundidos usando el calor mínimo necesario. La mezcla se vierte después en un molde de supositorios de 2 g de capacidad nominal y se deja enfriar.

20

Se prepara una solución intravenosa como sigue:

### Formulación 7

25

#### *Solución intravenosa*

30	Ingrediente	Cantidad (mg)
35	Ingrediente activo	20 mg
	Solución salina isotónica	1.000 ml

40

La solución de los ingredientes anteriores se administra por vía intravenosa a un paciente a una velocidad de aproximadamente 1 ml por minuto.

45

Los antiestrógenos son compuestos que impiden que los estrógenos manifiesten sus efectos en tejidos objetivos dependientes de estrógenos, antagonizando por consiguiente diversos procesos dependientes de estrógenos. Sin embargo, la mayoría de los antiestrógenos, tales como el tamoxifeno, no son antagonistas puros, puesto que presentan alguna estrogenicidad. Los siguientes procedimientos permiten que un técnico experto determine el efecto estrógeno y antiestrógeno de los compuestos de esta invención. El documento U.S. 4.859.585, reivindica dos protocolos generales alternativos, mediante los cuales se puede caracterizar una sustancia como agonista de estrógenos y/o como antagonista de estrógenos.

50

#### *Procedimientos para determinar el potencial estrógeno y antiestrógeno*

55

##### *Ensayo del peso uterino*

Se administra oralmente compuestos de fórmula I a ratas hembras Sprague-Dawley (SD) inmaduras (de 20 días de edad; 40 g de peso corporal; Charles River Wiga, Sulzfeld, Alemania) durante 3 días consecutivos para ensayar la actividad estrógena. En adición a cada dosis de un compuesto de fórmula I, se administra a ratas Sprague-Dawley jóvenes, una dosis estándar de 1 mg/kg de estradiol para determinar el efecto antiestrógeno de los compuestos. Para administrarlos, los compuestos se suspenden en agar al 0,25%. Se matan los animales al cuarto día, se extraen los úteros, se limpian de cualquier fluido intrauterino y posteriormente se pesan en estado seco. La actividad estrógena se calcula por el incremento de peso uterino (efecto uterotrópico) iniciado por las respectivas dosis diarias de compuestos de fórmula I. El efecto antiestrógeno de los compuestos se ensaya por la reducción del peso uterino (efecto antiuterotrópico) en presencia de 1 mg/kg de estradiol.

65

## ES 2 305 003 T3

### *Ensayo de unión al receptor de estrógenos*

Los receptores de estrógenos (ER) se miden en el citosol de tejido uterino de conejos hembras blancas inmaduras de Nueva Zelanda (de 3 meses de edad). Los úteros se separan de tejido graso circundante, se lavan con solución salina tamponada con fosfato y enfriada con hielo, y se transfieren inmediatamente a nitrógeno líquido. El tejido uterino congelado se coloca en un cilindro de teflón tapado, preenfriado en nitrógeno líquido, que se hace vibrar (501 [7]) durante por lo menos 30 segundos en un microdesmembrador (Braun, Melsungen, Alemania) en presencia de una bola de carburo de tungsteno de calibre 1. El polvo resultante se mezcla con unidades (1:4 p/v) de tampón Tris (Tris 0,01M, EDTA 0,001M, pH 7,5) homogeneizado con un homogeneizador Dounce y se centrifuga a 105.000 g durante 1 hora. El líquido sobrenadante (citosol) se decanta y la concentración de proteínas se ajusta a 5 mg de proteínas/ml. La concentración de proteínas se mide de acuerdo con Lowry *et al.* [8]. Se pipetea partes alícuotas de citosol en tubos de plástico y se añade [ $^{17}\beta$ - $^3\text{H}$ ]estradiol  $2,5 \times 10^{-9}\text{M}$ , y una gama de concentraciones de estradiol no marcado y de antiestrógenos de fórmula I. La afinidad relativa de unión de los antiestrógenos al receptor de estrógenos se realiza por el procedimiento de dextrano-carbón a 2°C descrito por Devleesch *et al.* [10].

Todas las etapas se realizan por triplicado. La afinidad relativa de unión se define como la relación de las concentraciones de  $^{17}\beta$ -estradiol radioinerte, al compuesto de fórmula I que se necesita para conseguir un 50% de inhibición de la unión específica de [ $^{17}\beta$ - $^3\text{H}$ ]estradiol. La radiactividad ligada a la máxima concentración de [ $^{17}\beta$ - $^3\text{H}$ ]estradiol ( $2,5 \times 10^{-7}\text{M}$ ) se considera como unión inespecífica y se resta de todos los valores.

Procedimientos para evaluar compuestos de esta invención para el tratamiento de la atrofia vaginal y de la piel se describen en la patente de los Estados Unidos 5.461.064.

### *Atrofia de la piel*

Se seleccionan de tres a veinte mujeres, que son postmenopáusicas y de buena salud. Adicionalmente, estas mujeres se seleccionan basándose en los diversos signos de atrofia dérmica rápida que presentan, tales como incremento rápido del número de arrugas faciales o patas de gallo, cambio rápido en la pigmentación de la piel, esto es, “manchas de la edad”, u otros problemas de envejecimiento rápido de la piel. El médico que las atiende debe recordar a las pacientes que estos criterios pueden ser muy subjetivos y se debe tener en cuenta cierta consideración en la selección de las pacientes. También, la atrofia dérmica puede ser el resultado de otros factores, tales como daños por radiaciones ultravioletas procedentes del sol u otros daños medioambientales, y se deben excluir pacientes que padezcan estos efectos.

El primer componente del estudio es uno cualitativo y subjetivo, esto es, una evaluación de la mejoría en la apariencia de las pacientes. Dicha evaluación requiere un punto de referencia inicial para comparaciones futuras. Algunos puntos iniciales de referencia pueden estar en forma de un conjunto estandarizado de preguntas sobre cómo ve la paciente su propia apariencia, fotografías de la paciente o un perfil psicológico de la propia imagen de la paciente. El segundo componente es cuantitativo; éste incluye la medición de la excreción de hidroxiprolina en la orina, contenido de humedad de la piel, glucosaminoglucanos en la piel y cambios en la resiliencia y plegabilidad de la piel. Los procedimientos para determinar estos factores se encuentran en “The Menopause”, editado por R. J. Beard, University Press, capítulo 7 (1977); en “Methods in Skin Research”, editado por D. Sherrow y C. J. Skerrow, John Wiley & Sons Ltd., capítulo 22 (“Analysis of Sebaceous Lipids”), pág. 587-608 (1985), y en otras referencias citadas en ellos, todas las cuales se incorporan aquí como referencia. También se obtiene un punto de referencia inicial de estos factores cuantitativos.

Las mujeres, así seleccionadas y evaluadas inicialmente, se someten a un protocolo clínico de administración por vía oral de 20-100 mg de un compuesto de esta invención, en una única dosis o en dosis divididas. Alternativamente, estas pacientes se someten a un protocolo de administración tópica a las zonas de la piel más afectadas por la atrofia. Este protocolo tópico incluye el uso de una formulación adecuada que contiene 5-50% (en peso) de un compuesto activo de esta invención, aplicado a la zona afectada una o dos veces al día. Cualquiera de estos protocolos continúa durante dos a doce meses. Se hacen evaluaciones posteriores, tanto cualitativas como cuantitativas, a intervalos apropiados.

Un resultado positivo es una mejoría en el índice cualitativo global de la apariencia de la paciente y/o una mejoría en los parámetros cuantitativos, por ejemplo, un incremento en la excreción de hidroxiprolina en la orina que significa un incremento en la renovación y síntesis de colágeno, y un incremento en el contenido de humedad, glucosaminoglucanos, plegabilidad o resiliencia de la piel.

### *Atrofia vaginal*

Se seleccionan de tres a veinte mujeres que padecen atrofia vaginal asociada a la menopausia. Estas mujeres tienen buena salud general. Puesto que la naturaleza de este trastorno es muy idiosincrásica y subjetiva, la evaluación de la eficacia del tratamiento será necesariamente de naturaleza subjetiva. Se pide a estas pacientes que lleven un registro diario anotando detalles tales como picores y descamación vaginales y grado de placer en las relaciones sexuales. Estas mujeres se someten a un protocolo clínico similar al descrito anteriormente para la atrofia de la piel. Se pone un énfasis particular en el uso de supositorios vaginales que contienen 5-25% de un compuesto activo de esta invención.

## ES 2 305 003 T3

Un resultado positivo es una mejoría en el placer de las relaciones sexuales y/o una disminución en los picores o descamación vaginales.

5 La utilidad de los compuestos descritos aquí se muestra por los resultados positivos observados en uno o en ambos de los ensayos anteriores.

El documento EP0659419A1 proporciona procedimientos para evaluar compuestos de la presente invención para los trastornos mamarios.

### 10 Ensayo 1

Para el estudio clínico se seleccionan cinco a cincuenta mujeres. Las mujeres tienen un historial de trastornos mamarios como se describe aquí, pero tienen buena salud general. Puesto que la naturaleza de este trastorno es subjetiva, el estudio tiene un grupo de control con placebo, esto es, las mujeres se dividen en dos grupos, uno de los cuales recibe el agente activo de esta invención y el otro recibe un placebo. Las mujeres del grupo analizado reciben entre 50-200 mg del fármaco diariamente por vía oral. Continúan la terapia durante 3-12 meses. Se anotan registros precisos del estado de los trastornos mamarios de ambos grupos y se comparan estos resultados al término del estudio. Los resultados se comparan entre los miembros de cada grupo y también los resultados para cada paciente se comparan a los síntomas reseñados por cada paciente antes de que empezara el estudio.

La utilidad de los compuestos de la invención se frustra por el impacto positivo que tienen sobre el trastorno o un síntoma o síntomas del mismo cuando se usa en un estudio como el anterior.

### 25 Ensayo 2

Se seleccionan de tres a veinte pacientes masculinos que padecen ginecomastia o galactorrea. Se anota el tamaño inicial de la mama y la evidencia de lactación. Los pacientes reciben de 30-100 mg de un compuesto activo de esta invención al día en forma de una sola dosis o dosis dividida por vía oral. Este tratamiento se continúa durante 3-12 meses. A intervalos apropiados se realizan medidas adicionales del tamaño de la mama o evidencia de lactación.

30 La utilidad de los compuestos de la invención se ilustra por el impacto positivo sobre el trastorno o sus síntomas.

En el documento EP0659428A1 se describen los procedimientos para evaluar el efecto de los compuestos de esta invención en el tratamiento de trastornos consuntivos.

### 35 Ensayo 1

Con el fin de demostrar el efecto *in vivo* de los compuestos sobre el consumo de alcohol, se diseñan experimentos para analizar el efecto sobre la ingesta de etanol de libre elección en hámsteres dorados. Los hámsteres se escogen en base a reseñas anteriores sobre que son receptivos a y dan preferencia a la elevada ingesta de etanol en comparación con otras diversas especies mamíferas. Kulkosky y Cornell (Pharmacol. Biochem & Behav. 11: 439-44, 1979) concluyeron que las diferencias de las especies en la ingesta de etanol y las preferencias se correlacionan con las diferencias en el metabolismo del etanol.

45 Los animales usados para los experimentos descritos en la presente memoria descriptiva son de dos a seis hámsteres dorados adultos machos. Los animales se mantienen sobre un ciclo luz/oscuridad de 14 horas de luz al día y durante un periodo de aclimatación de 6 semanas. Los animales tenían acceso a comida y agua *ad libitum*.

Para el experimento, los animales se mantienen como se describe anteriormente en una sola jaula grande con cuatro botellas para beber calibradas de 260 ml. Las botellas para beber están equipadas con tubos rectos de absorción de acero inoxidable usados para medir el consumo de fluidos hasta cerca de 6 ml. El derramamiento de los tubos para beber se recoge en recipientes de 2 onzas (60 ml) equipados con embudos de vidrio y colocados bajo los tubos de absorción. El consumo de fluidos por parte de los hámsteres se mide una vez cada 3 días de tal forma que el volumen de consumo es lo suficientemente grande para obtener medidas razonablemente precisas.

55 Después de un periodo de aclimatación de 6 semanas, se toma el peso corporal de los animales, y se anota la ingesta de agua. Después se reemplaza el agua de dos de las cuatro botellas por una solución de etanol al 15% y se mide el consumo de agua y etanol acuoso durante un periodo de dos semanas. En dos a tres días después del comienzo de esta fase de alimentación de libre elección, los hámsteres establecen una preferencia explícita por el etanol acuoso sobre el agua y se anota la relación de preferencia inicial (ingesta de etanol acuoso dividida por ingesta de agua).

65 Como control, los animales se alimentan después con 0,2 ml de agua dos veces al día, usando una aguja de alimentación para animales de acero inoxidable. La alimentación con agua no parece tener ningún efecto sobre el comportamiento para beber de los animales medido por la ingesta total de fluidos. Después de 6 días, se alimenta el mismo grupo de hámsteres con un compuesto de fórmula I a través de una mezcla líquida durante un periodo de 3 a 12 meses. La actividad de los compuestos de fórmula I se ilustra por la relación de preferencia que es inferior durante la administración de dicho compuesto de la invención que la relación de preferencia inicial.

## ES 2 305 003 T3

### Ensayo 2

5 Para el estudio clínico se seleccionan cinco a cincuenta mujeres. Las mujeres son postmenopáusicas, es decir, han cesado de menstruar entre 6 y 12 meses antes del comienzo del estudio, tienen buena salud general y padecen trastornos consuntivos. A causa de la naturaleza idiosincrásica y subjetiva de estos trastornos, el estudio tiene un grupo de control con un placebo, esto es, las mujeres se dividen en dos grupos, uno de los cuales recibe raloxifeno como agente activo y el otro recibe un placebo. Las mujeres del grupo de ensayo reciben por vía oral entre 50 y 200 mg del fármaco al día. Continúan la terapia durante 3-12 meses.

10 En ambos grupos se anotan registros precisos del número y gravedad de los síntomas y se comparan estos resultados al término del estudio. Los resultados se comparan entre miembros de cada grupo y los resultados de cada paciente se comparan también con los síntomas indicados por cada paciente antes de comenzar el estudio.

15 La utilidad de los compuestos de fórmula I se ilustra por el impacto positivo que tienen sobre uno o más de los trastornos/síntomas, cuando se usan en un ensayo como el descrito anteriormente.

20

25

30

35

40

45

50

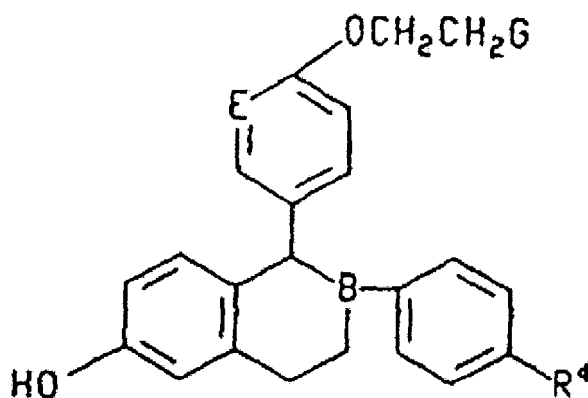
55

60

65

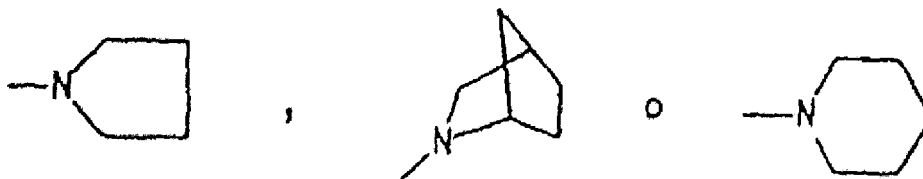
## REIVINDICACIONES

1. El uso de un compuesto de fórmula I, o de un isómero óptico o geométrico del mismo; o de una sal por adición de ácidos no tóxica farmacológicamente aceptable, N-óxido, o sal de amonio cuaternario del mismo, para la fabricación de un medicamento para inhibir una afección patológica que es susceptible, o parcialmente susceptible, de ser inhibida por un estrógeno, antiestrógeno o agonista de estrógenos, estando la citada afección patológica seleccionada entre galactorrea, hiperprolactinemia, politelia, mastodinia/mastalgia, mastopatías no cancerígenas o no fibroquísticas, atrofia vaginal, abuso del alcohol, del tabaco y atrofia de la piel:



Fórmula I

en la que G es



En la que:

B y E se seleccionan independientemente de CH y N.

R<sup>4</sup> es

(a) hidrógeno

(b) Cl o F

(c) -OH.

2. El uso de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula I se selecciona del grupo que está constituido por:

*cis*-6-(4-fluoro-fenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol,

(-)-*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol,

*cis*-6-fenil-5-[4-(2-pirrolidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol,

*cis*-1-(6'-pirrolodinoetoxi-3'-piridil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno,

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-(4'-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,

*cis*-6-(4'-hidroxifenil)-5-[4-(2-piperidin-1-il-etoxi)-fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-ol, y

1-(4'-pirrolidinoetoxifenil)-2-fenil-6-hidroxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

## ES 2 305 003 T3

3. El uso según la reivindicación 1, en el que la citada afección patológica es atrofia vaginal.

4. El uso según la reivindicación 1, en el que la citada afección patológica es tabaquismo.

5. El uso según la reivindicación 1, en el que la citada afección patológica es abuso del alcohol.

6. El uso según la reivindicación 1, en el que la citada afección patológica es atrofia de la piel.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65